

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4723242号  
(P4723242)

(45) 発行日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)

(24) 登録日 平成23年4月15日 (2011. 4. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006. 01)

C O 7 D 231/12

E

C O 7 D 231/14 (2006. 01)

C O 7 D 231/14

C O 7 D 231/16 (2006. 01)

C O 7 D 231/16

C O 7 D 231/28 (2006. 01)

C O 7 D 231/28

C O 7 D 231/38 (2006. 01)

C O 7 D 231/38

Z

請求項の数 43 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-512756 (P2004-512756)  
 (86) (22) 出願日 平成15年6月11日 (2003. 6. 11)  
 (65) 公表番号 特表2006-508036 (P2006-508036A)  
 (43) 公表日 平成18年3月9日 (2006. 3. 9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/018660  
 (87) 国際公開番号 W02003/105853  
 (87) 国際公開日 平成15年12月24日 (2003. 12. 24)  
 審査請求日 平成18年6月12日 (2006. 6. 12)  
 (31) 優先権主張番号 60/453, 711  
 (32) 優先日 平成14年6月12日 (2002. 6. 12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504208887  
 ケモセントリックス インコーポレーティ  
 ッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 マウ  
 ンテン ビュー モード アベニュー 8  
 50  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一  
 (72) 発明者 ペンネル アンドリュウ エム. ケイ.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン  
 フランシスコ ハンコック ストリート  
 148

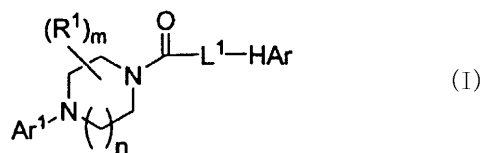
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症および免疫障害治療用CCR1アンタゴニストとして使用するための1-アリール-4-置換ピペラジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式を有する化合物またはその薬学的に許容される塩：



(式中、

下付き文字nは、整数1であり；

下付き文字mは、0~2の整数であり；

各R¹は、C₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、C₃-₆シクロアルキル、C₂-₈アルケニル、およびC₂-₈アルキニル、-CORᵃ、-CO₂Rᵃ、-CONRᵃRᵇ、-NRᵃCORᵇ、-SO₂Rᵃ、-X¹CORᵃ、-X¹CO₂Rᵃ、-X¹CONRᵃRᵇ、-X¹NRᵃCORᵇ、-X¹SO₂Rᵃ、-X¹SO₂NRᵃRᵇ、-X¹NRᵃRᵇ、-X¹ORᵃからなる群より独立して選択される置換基であり、ここでX¹は、C₁-₄アルキレン、C₂-₄アルケニレン、およびC₂-₄アルキニレンからなる群より選択される一員であり、かつRᵃおよびRᵇの各々は、水素、C₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、およびC₃-₆シクロアルキルからなる群より独立して選択され、かつここで該R¹置換基の各々の脂肪族部分は任意に、OH、O(C₁-₈アルキル)、SH、S(C₁-₈アルキル)、CN、NO₂、NH₂、NH(C₁-₈アルキル)、およびN(C₁-₈アルキル)₂か

10

20

らなる群より選択される1~3個の一員により置換され；

Ar<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、およびプリニルからなる群より選択され、その各々は任意に、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>、-NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-N<sub>3</sub>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CN、-X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される1~5個のR<sup>2</sup>置換基により置換され、ここでX<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレンからなる群より選択される一員であり、かつR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は各々、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1-4</sub>アルキル、およびアリールオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルより独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、かつR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の各々は任意に、OH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により更に置換され；

10

HA<sup>1</sup>は、環窒素原子を介してL<sup>1</sup>と結合するピラゾリル、トリアゾリル、およびベンゾピラゾリルからなる群より選択されるヘテロアリール基であり、これらの各々は、ハロゲン、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、-OR<sup>f</sup>、-OC(O)R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-SR<sup>f</sup>、-R<sup>h</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>、-NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH、-S(O)R<sup>h</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-N<sub>3</sub>、-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>CN、-X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH、-X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、および-X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される1~5個のR<sup>3</sup>置換基で置換され、ここでX<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレンからなる群より選択され、かつR<sup>f</sup>およびR<sup>g</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1-4</sub>アルキル、およびアリールオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群より独立して選択され、かつ各R<sup>h</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、ここでR<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、およびR<sup>h</sup>の脂肪族部分は任意に、OH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により更に置換され；かつ、ここで存在するフェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルまたはオキサジアゾリル基のいずれかは任意に、ハロゲン、-OR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-R<sup>h</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、および-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>からなる群より選択される1~3個の置換基により置換され；

20

30

40

L<sup>1</sup>は、任意に、フェニル、-R<sup>k</sup>、-X<sup>4</sup>OR<sup>i</sup>、-X<sup>4</sup>OC(O)R<sup>i</sup>、-X<sup>4</sup>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、-X<sup>4</sup>SR<sup>i</sup>、-X<sup>4</sup>CN、または-X<sup>4</sup>NO<sub>2</sub>で置換されている-CH<sub>2</sub>-であり、ここでX<sup>4</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレンからなる群より選択され、かつR<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>は各々、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1-4</sub>アルキル、およびアリールオキシC<sub>1-4</sub>アルキルより独立して選択され、かつ各R<sup>k</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロ

50

アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルからなる群より独立して選択され；かつ、

但しこの化合物は、CAS登録番号492422-98-7、1-[[4-プロモ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]-4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン；CAS登録番号351986-92-0、1-[[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]-4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン；およびCAS登録番号356039-23-1、1-[(3,5-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]-4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン以外であるという条件である)。

#### 【請求項2】

$Ar^1$ が、下記からなる群より選択される、請求項1記載の化合物：

(i) 1~5個の $R^2$ 基で置換されたフェニル；

(ii) 1~4個の $R^2$ 基で置換されたピリジニル；および

(iii) 1~3個の $R^2$ 基で置換されたピリミジニル；

(iv) 1~3個の $R^2$ 基で置換されたピラジニル；および

(式中、各 $R^2$ は、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-SR^c$ 、 $-R^e$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-N_3$ からなる群より独立して選択された一員であり、ここで $R^c$ および $R^d$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、ここで $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^e$ の脂肪族部分は任意に、OH、 $O(C_{1-8}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-8}$ アルキル)、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)、および $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される1~3個の一員で更に置換される)。

#### 【請求項3】

$Ar^1$ が、下記からなる群より選択される、請求項1記載の化合物：

(i) 1~5個の $R^2$ 基で置換されたフェニル；

(ii) 1~4個の $R^2$ 基で置換されたピリジニル；および

(iii) 1~3個の $R^2$ 基で置換されたピリミジニル；

(iv) 1~3個の $R^2$ 基で置換されたピラジニル；および

(式中、各 $R^2$ は、ハロゲン、 $-X^2OR^c$ 、 $-X^2OC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^cR^d$ 、 $-X^2SR^c$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^c$ 、 $-X^2CONR^cR^d$ 、 $-X^2C(O)R^c$ 、 $-X^2OC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^dC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2S(O)R^e$ 、 $-X^2S(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-X^2N_3$ からなる群より独立して選択された一員であり、ここで $R^c$ および $R^d$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択される)。

#### 【請求項4】

$Ar^1$ が、1~3個の $R^2$ 基で置換されたフェニルである、請求項2記載の化合物。

#### 【請求項5】

$HAr^g$ が、環窒素原子を介して $L^1$ と結合するピラゾリルまたはトリアゾリルであり、それらの各々は任意に、ハロゲン、チエニル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-N_3$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ 、および $-X^3N_3$ からなる群より独立して選択される1~3個の $R^3$ 基により置換されており、ここで $R^f$ および $R^g$ は各々、H、 $C_{1-8}$ アルキル、および $C_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、および $C_{1-8}$

10

20

30

40

50

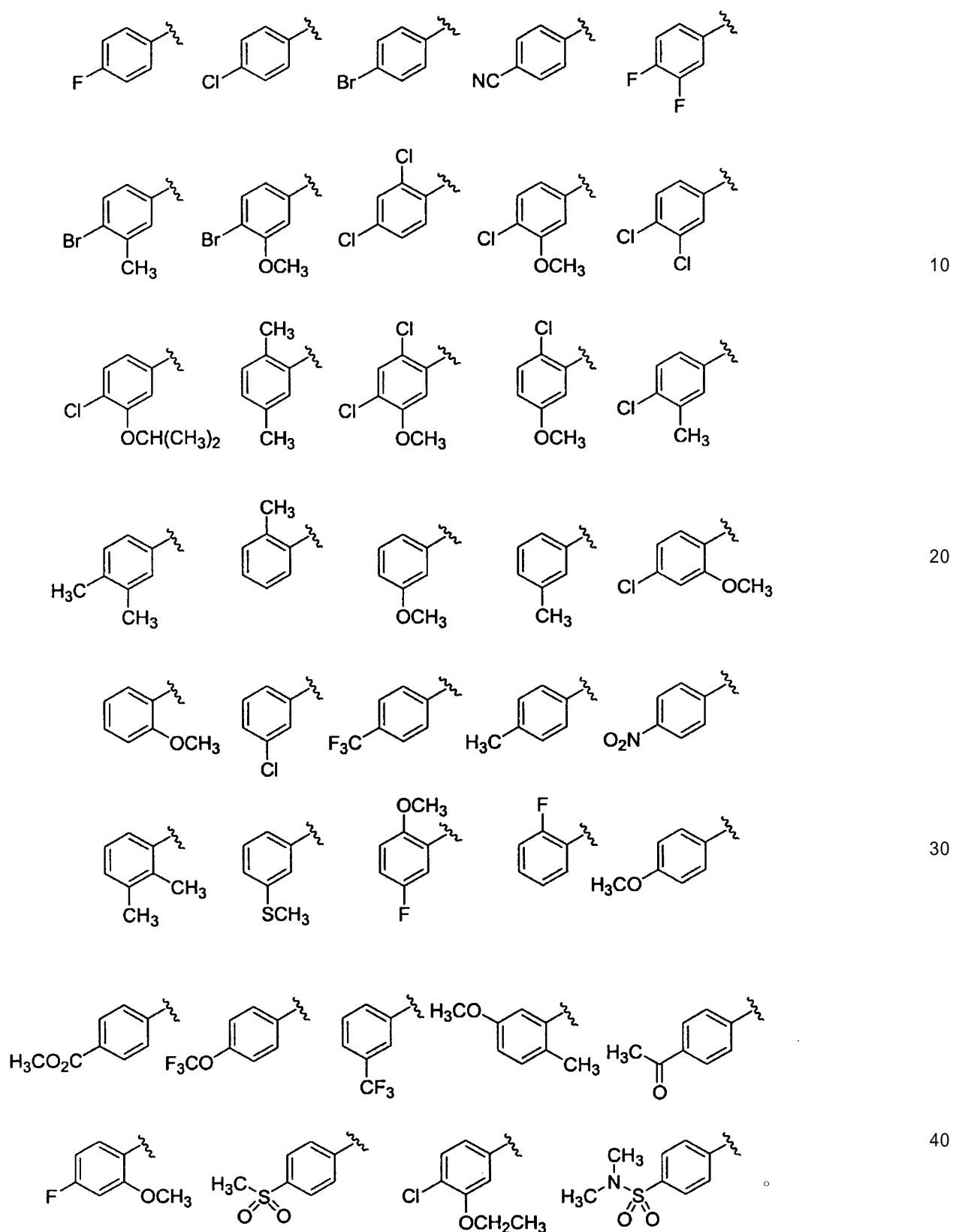
₈ハロアルキルからなる群より独立して選択される、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

Ar<sup>1</sup>が、1～3個のR<sup>2</sup>基で置換されたフェニルであり、HArが、環窒素原子を介してL<sup>1</sup>と結合する3個のR<sup>3</sup>基で置換されているピラゾリルであり、かつL<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>-である、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

Ar<sup>1</sup>が、下記からなる群より選択される、請求項6記載の化合物：



## 【請求項 8】

HArが、環窒素原子を介して $L^1$ と結合するピラゾリル、トリアゾリル、およびベンゾピラゾリルからなる群より選択される一員であり、これらの各々は任意に、ハロゲン、チエニル、 $-OR^f$ 、 $-COR^f$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、および $-NR^fR^g$ からなる群より独立して選択される1~5個の $R^3$ 基により置換され、ここで $R^f$ および $R^g$ は、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-8}$ ハロアルキルからなる群

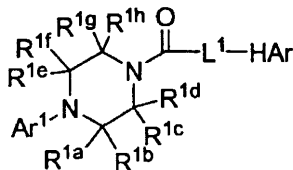
より各々独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より独立して選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項 9】

$L^1$ が、 $-CH_2-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 10】

下記式を有する請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：



10

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 、および $R^{1h}$ の各々は、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択された一員を表す)。

【請求項 11】

$Ar^1$ が、任意に、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-SR^c$ 、 $-R^e$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-N_3$ からなる群より独立して選択される1~5個の $R^2$ 置換基により置換されているフェニルであり、ここで $R^c$ および $R^d$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択される、請求項10記載の化合物。

20

【請求項 12】

$Ar^1$ が、任意に、ハロゲン、 $-X^2OR^c$ 、 $-X^2OC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^cR^d$ 、 $-X^2SR^c$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^c$ 、 $-X^2CONR^cR^d$ 、 $-X^2C(O)R^c$ 、 $-X^2OC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^dC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2S(O)R^e$ 、 $-X^2S(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-X^2N_3$ からなる群より独立して選択される1~5個の $R^2$ 置換基により置換されているフェニルであり、ここで各 $R^c$ および $R^d$ は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択される、請求項10記載の化合物。

30

【請求項 13】

$L^1$ が、任意に、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、およびフェニルからなる群より独立して選択される1個または複数の置換基により置換される $-CH_2-$ である、請求項11記載の化合物。

【請求項 14】

$HAr$ が、環窒素原子を介して $L^1$ と結合するピラゾリル、トリアゾリル、およびベンゾピラゾリルからなる群より選択される一員であり、その各々は任意に、ハロゲン、チエニル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ からなる群より独立して選択される1~5個の $R^3$ 基により置換され、ここで $X^3$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択され、かつ $R^f$ および $R^g$ は各々、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルより独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、ここで存在するチエニル基のいずれかは任意に、ハロゲン、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$

40

50

、 $-R^h$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2R^f$ 、 $-\text{CONR}^fR^g$ 、 $-\text{C(O)}R^f$ 、 $-\text{X}^3\text{OR}^f$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^fR^g$ 、 $-\text{X}^3\text{NR}^f\text{S(O)}_2R^h$ 、および $-\text{X}^3\text{S(O)}_2\text{NR}^fR^g$ からなる群より選択される1~3個の置換基により置換される、請求項13記載の化合物。

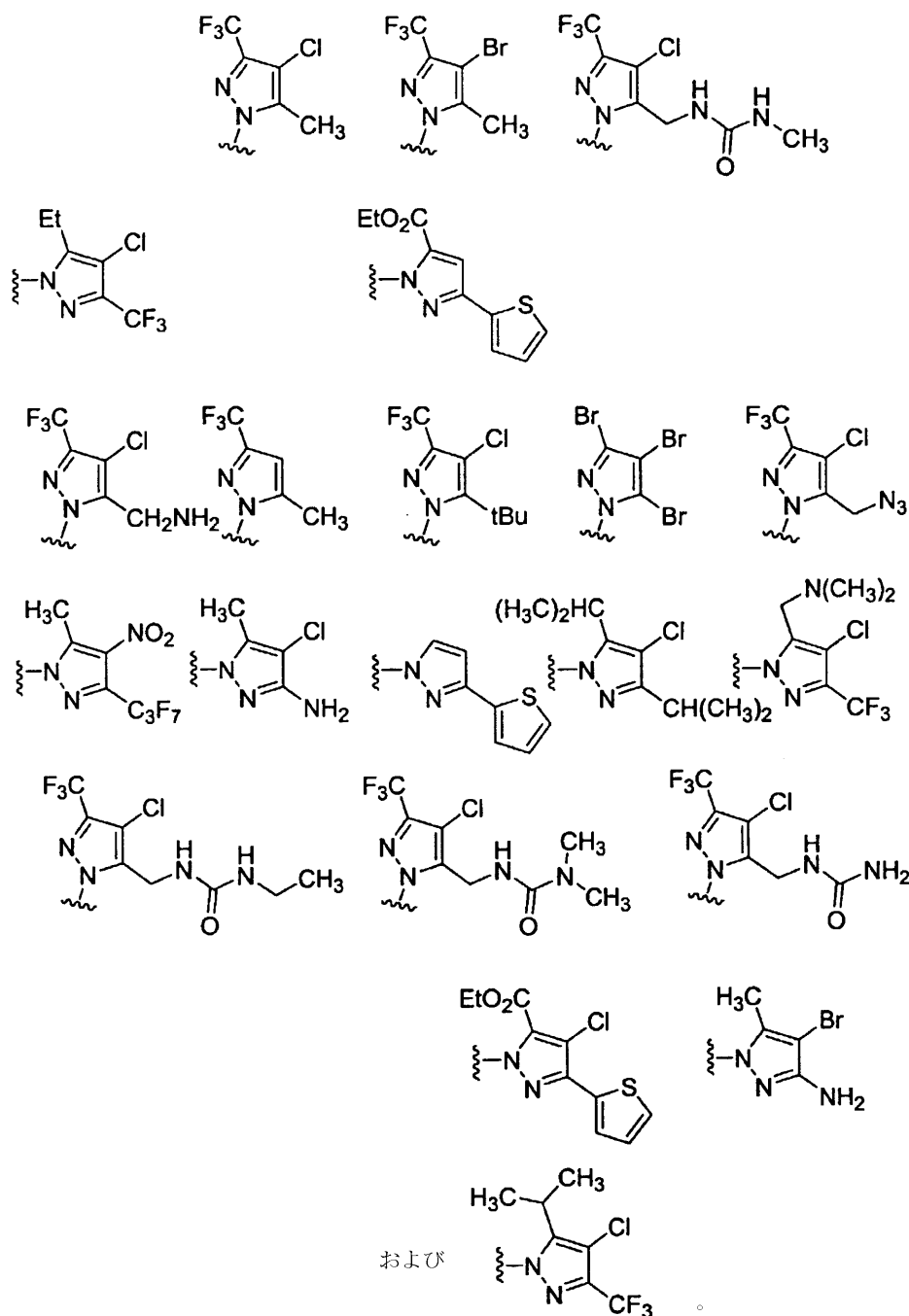
【請求項15】

HA $r$ が、環窒素原子を介して $L^1$ と結合するピラゾリルまたはベンゾピラゾリルであり、これらの各々は任意に、ハロゲン、チエニル、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{CO}_2R^f$ 、 $-\text{COR}^f$ 、 $-\text{CONR}^fR^g$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-R^h$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{S(O)}R^h$ 、 $-\text{S(O)}_2R^h$ 、および $-\text{NR}^fR^g$ からなる群より独立して選択される1~3個の $R^3$ 基により置換されており、ここで $R^f$ および $R^g$ の各々は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、および $\text{C}_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキルおよび $\text{C}_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より独立して選択される、請求項14記載の化合物。

10

【請求項16】

HA $r$ が、下記からなる群より選択される、請求項14記載の化合物：



20

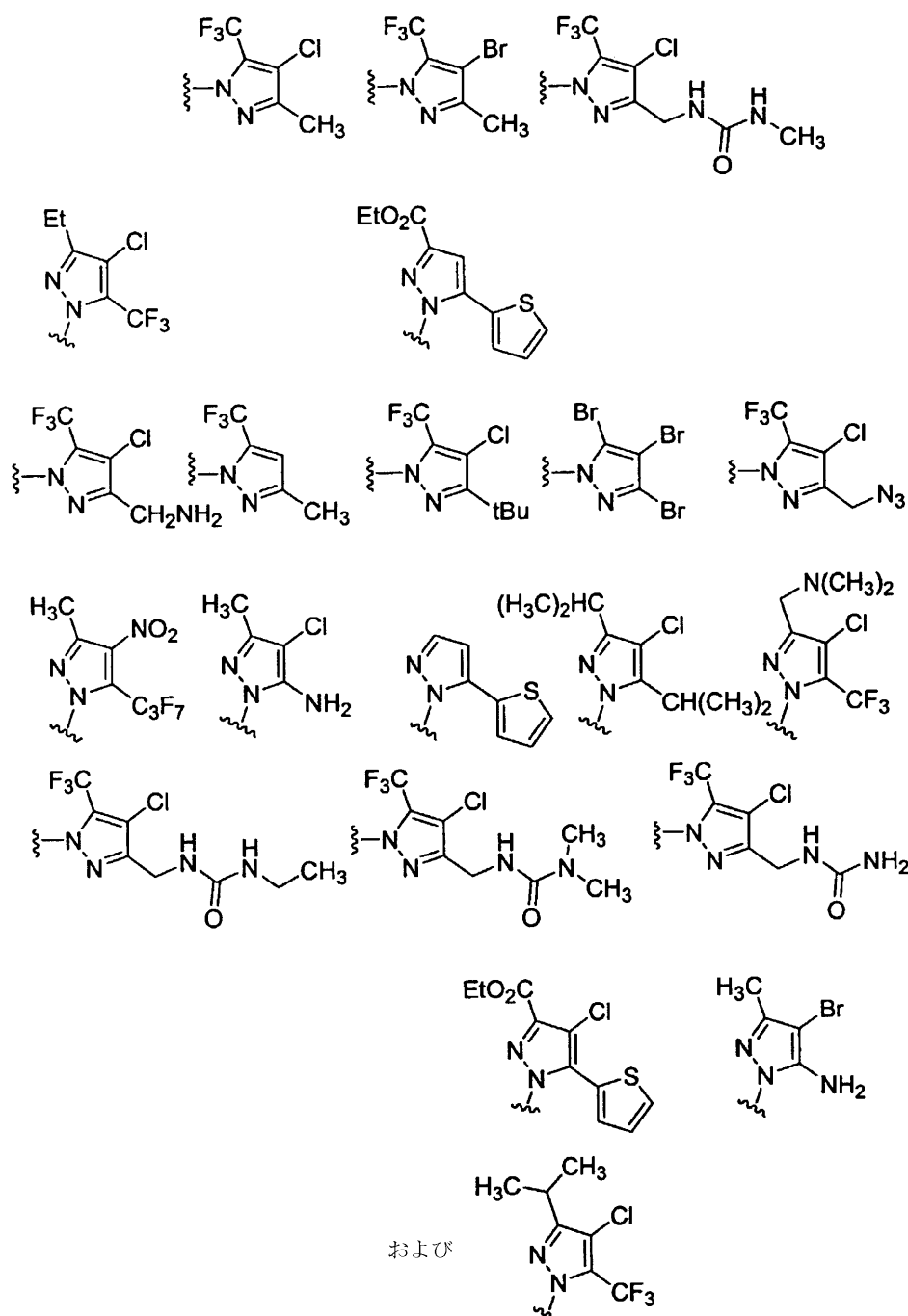
30

40

【請求項17】

HA $r$ が、下記からなる群より選択される、請求項14記載の化合物：

50



10

20

30

## 【請求項 18】

$L^1$ が $-\text{CH}_2-$ である、請求項15記載の化合物。

## 【請求項 19】

$\text{Ar}^1$ が、ハロゲン、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SR}^c$ 、 $-\text{R}^e$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^c-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、および $-\text{N}_3$ からなる群より独立して選択される1~5個の $\text{R}^2$ 置換基により任意に置換されたフェニルであり、ここで $\text{R}^c$ および $\text{R}^d$ は各々、水素、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{1-8}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、および $\text{C}_{2-8}$ アルキニルより独立して選択され、かつ各 $\text{R}^e$ は、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $\text{C}_{1-8}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アルケニル、および $\text{C}_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、ここでこれらの置換基のアルキル部分は任意に、1または2個のヒドロキシ基またはアミノ基により置換され； $L^1$ が $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{HAr}$ が環窒素原子を介して $L^1$ と結合するピラゾリルまたはベンゾピラゾリルであり、それらの各々は任意に、ハロゲン、チエニル、 $\text{OR}^f$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、N

40

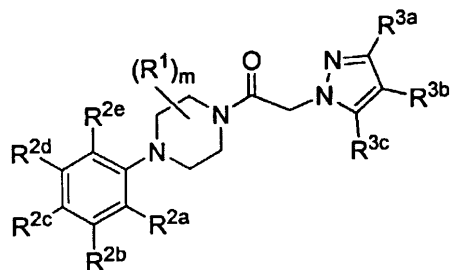
50



O<sub>2</sub>、R<sup>h</sup>、CN、SR<sup>f</sup>、S(O)R<sup>h</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、およびNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>からなる群より独立して選択される1~3個のR<sup>3</sup>基により置換され、ここでR<sup>f</sup>およびR<sup>g</sup>の各々は、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、およびC<sub>1-8</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択され、かつ各R<sup>h</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキルおよびC<sub>1-8</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択され；かつ、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>、およびR<sup>1h</sup>の各々が、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択される一員であり、ここでR<sup>1a</sup>からR<sup>1h</sup>の少なくとも6個はHである、請求項10記載の化合物。

【請求項 2 0】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：



(式中、下付き文字mは、0~2の整数であり；

各R<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群より選択される一員であり；  
R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、およびR<sup>2e</sup>は各々、水素、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-N<sub>3</sub>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CN、-X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される一員であり、ここでX<sup>2</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキレンであり、かつR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルより独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、かつR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の各々は任意に、OH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、N H<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により更に置換され；

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、およびR<sup>3c</sup>は各々、水素、ハロゲン、チエニル、-OR<sup>f</sup>、-OC(O)R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-SR<sup>f</sup>、-R<sup>h</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-S(O)R<sup>h</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>CN、-X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、および-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>からなる群より独立して選択される一員であり、ここでX<sup>3</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレンであり、R<sup>f</sup>およびR<sup>g</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルより独立して選択され、かつ各R<sup>h</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、かつここで存在するチエニル基のいずれかは任意に、ハロゲン、-OR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-R<sup>h</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、および-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>からなる群より選択される1~3個の置換基により置換される)。

【請求項 2 1】

mが0または1であり；R<sup>2a</sup>およびR<sup>2e</sup>の少なくとも1個が水素である、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 2】

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、およびR<sup>3c</sup>の少なくとも1個が、ハロゲンおよびC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群

10

20

30

40

50

より選択される、請求項21記載の化合物。

【請求項 2 3】

$R^{2d}$ が水素であり、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個が、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群より選択される、請求項22記載の化合物。

【請求項 2 4】

$R^{2c}$ が、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ からなる群より選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の各々が水素以外である、請求項23記載の化合物。

【請求項 2 5】

$m$ が0または1であり； $R^{2a}$ および $R^{2e}$ が各々水素である、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 6】

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個が、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群より選択される、請求項25記載の化合物。

【請求項 2 7】

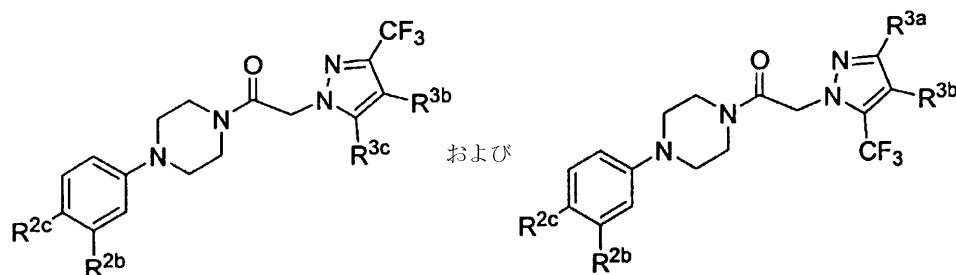
$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の各々が水素以外である、請求項26記載の化合物。

【請求項 2 8】

$m$ が0または1であり； $R^{2b}$ および $R^{2e}$ が各々水素である、請求項20記載の化合物。

【請求項 2 9】

下記式を有する、請求項20記載の化合物：

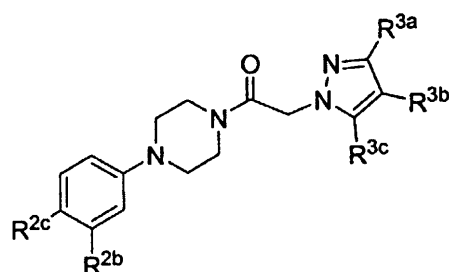


【請求項 3 0】

$R^{3c}$ および $R^{3a}$ が各々、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される、請求項29記載の化合物。

【請求項 3 1】

下記式を有する、請求項20記載の化合物：



(式中、 $R^{2c}$ は、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり； $R^{2b}$ は、 $R^e$ または $-OR^e$ であり； $R^{3a}$ は、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $SCH_3$ 、およびチエニルからなる群より選択され； $R^{3b}$ は、クロロまたはブromoであり；かつ、 $R^{3c}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群より選択される)。

【請求項 3 2】

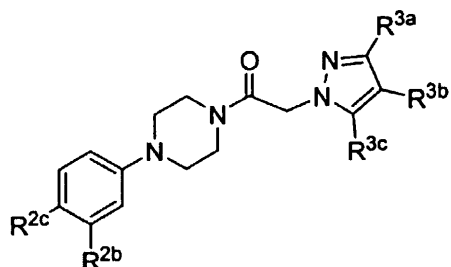
下記式を有する、請求項20記載の化合物：

10

20

30

40

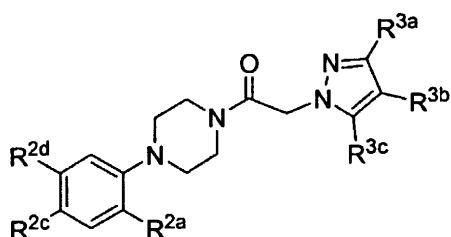


(式中、 $R^{2c}$ は、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり； $R^{2b}$ は、 $R^e$ または $-OR^c$ であり； $R^{3a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群より選択され； $R^{3c}$ は、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $SCH_3$ 、およびチエニルからなる群より選択され；かつ、 $R^{3b}$ は、クロロまたはブロモである)。

10

【請求項 3 3】

下記式を有する、請求項20記載の化合物：

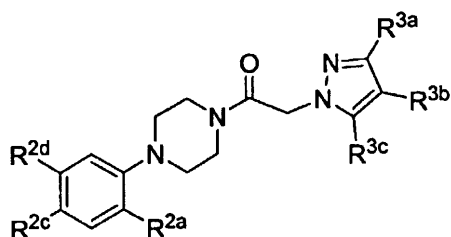


20

(式中、 $R^{2a}$ は、水素以外であり； $R^{2c}$ は、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり； $R^{2d}$ は、 $R^e$ または $-OR^c$ であり； $R^{3a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群より選択され； $R^{3b}$ は、クロロまたはブロモであり；かつ、 $R^{3c}$ は、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $SCH_3$ 、およびチエニルからなる群より選択される)。

【請求項 3 4】

下記式を有する、請求項20記載の化合物：



30

(式中、 $R^{2a}$ は、水素以外であり； $R^{2c}$ は、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり； $R^{2d}$ は、 $R^e$ または $-OR^c$ であり； $R^{3a}$ は、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $SCH_3$ 、およびチエニルからなる群より選択され； $R^{3b}$ は、クロロまたはブロモであり；かつ、 $R^{3c}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルからなる群より選択される)。

40

【請求項 3 5】

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個が、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルからなる群より選択される、請求項28記載の化合物。

【請求項 3 6】

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の各々が水素以外である、請求項35記載の化合物。

【請求項 3 7】

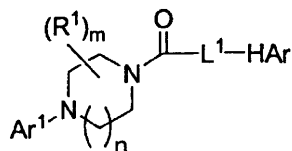
薬学的に許容される賦形剤および請求項1～36のいずれか一項記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 8】

下記式を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、CCR1介在性疾患または

50

状態の治療用の薬学的組成物：



(式中、

下付き文字nは、整数1であり；

下付き文字mは、0～2の整数であり；

各R¹は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニル、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>COR<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>からなる群より独立して選択される置換基であり、ここでX<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレンからなる群より選択される一員であり、かつR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され、かつここで該R¹置換基の各々の脂肪族部分は任意に、OH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1～3個の一員により置換され；

Ar¹は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、およびプリニルからなる群より選択され、その各々は任意に、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>、-NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-N<sub>3</sub>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CN、-X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>2</sup>NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される1～5個のR²置換基により置換され、ここでX²は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレンからなる群より選択される一員であり、かつR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は各々、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1-4</sub>アルキル、およびアリールオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群より独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、かつR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の各々は任意に、OH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1～3個の一員により更に置換され；

HArは、環窒素原子を介してL¹と結合するピラゾリル、トリアゾリル、およびベンゾピラゾリルからなる群より選択されるヘテロアリール基であり、これらの各々は、ハロゲン、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、-OR<sup>f</sup>、-OC(O)R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-SR<sup>f</sup>、-R<sup>h</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>、-NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH、-S(O)R<sup>h</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-N<sub>3</sub>、-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OC(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>SR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>CN、-X<sup>3</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>g</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>3</sup>NR<sup>h</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>3</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NH-C(NHR<sup>h</sup>)=NH、-X<sup>3</sup>S(O)R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、および-X<sup>3</sup>N<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される1～5個のR³置換基で置換され、ここでX³は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレ

10

20

30

40

50

ンからなる群より選択され、かつ $R^f$ および $R^g$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、ここで $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ の脂肪族部分は任意に、OH、O( $C_{1-8}$ アルキル)、SH、S( $C_{1-8}$ アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH( $C_{1-8}$ アルキル)、およびN( $C_{1-8}$ アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により更に置換され；かつ、ここで存在するフェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、またはオキサジアゾリル基のいずれかは任意に、ハロゲン、-OR<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-R<sup>h</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)R<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>OR<sup>f</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-X<sup>3</sup>NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、および-X<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>からなる群より選択される1~3個の置換基により置換され；

L<sup>1</sup>は、任意に、フェニル、-R<sup>k</sup>、-X<sup>4</sup>OR<sup>i</sup>、-X<sup>4</sup>OC(O)R<sup>i</sup>、-X<sup>4</sup>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、-X<sup>4</sup>SR<sup>i</sup>、-X<sup>4</sup>CN、または-X<sup>4</sup>NO<sub>2</sub>で置換されている-CH<sub>2</sub>-であり、ここでX<sup>4</sup>は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択され、かつR<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>は各々、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され、かつ各R<sup>k</sup>は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルからなる群より独立して選択される)。

【請求項 3 9】

CCR1介在性疾患または状態が炎症状態である、請求項38記載の薬学的組成物。

【請求項 4 0】

CCR1介在性疾患または状態が免疫調節障害である、請求項38記載の薬学的組成物。

【請求項 4 1】

CCR1介在性疾患または状態が、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、移植拒絶反応、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、脈管炎、炎症性腸疾患、食物アレルギー、および脳脊髄炎からなる群より選択される、請求項38記載の薬学的組成物。

【請求項 4 2】

経口、非経口、経直腸、経皮、舌下、点鼻、または外用の投与用に製剤化されている、請求項38記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

抗炎症剤または鎮痛剤と組み合わせて用いられることを特徴とする、請求項38記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2002年6月12日に提出された米国特許仮出願第60/453,711号(当初2002年6月12日に提出されたUSSN第10/171,398号)の恩典を主張するものであり、この特許の内容は本明細書に参照として組入れられている。

【0002】

連邦政府により支援された研究または開発の下での発明の権利に関する陳述

本出願は、一部、DARPA基金番号N65236-99-1-5420により支援された。米国政府は、本出願に一定の権利を有する。

【0003】

コンパクトディスクに入力された「配列表」、表、またはコンピュータプログラムリストの添付文書に関する言及

入手できず

10

20

30

40

50

## 【背景技術】

## 【0004】

本発明は、例えばMIP-1、ロイコタクチン、MPIF-1およびRANTESなどの様々なケモカインの、CCR1受容体への結合を阻害することにおいて有効であるような、化合物、1種または複数のこれらの化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する薬学的組成物を提供する。これらの化合物および組成物は、CCR1受容体のアンタゴニストまたはモジュレーターとして、炎症および免疫障害の状態および疾患の治療における有用性を有する。

## 【0005】

ヒトは、個人から価値のある資源を奪うおよび/または疾患を誘導するような外来病原体を検出および破壊するその身体能力によって、健康が左右される。白血球(白血球細胞(WBC)：TおよびBリンパ球、単球、マクロファージ、顆粒球、NK細胞、マスト細胞、樹状細胞、および免疫由来細胞(例えば、破骨細胞))、リンパ系組織およびリンパ系血管を含む免疫システムは、体の防御システムである。感染症を克服するために、白血球細胞は体中を循環し、病原体を検出する。一旦病原体が検出されれば、生得的な免疫細胞および細胞傷害性T細胞は特に、感染部位に動員され、病原体を破壊する。ケモカインは、リンパ球、単球および顆粒球などの免疫細胞の動員および活性化のための分子ビーコンとして作用し、病原体が存在する場所を確定する。

## 【0006】

病原体の免疫システムによる調節にもかかわらず、ある種の不適切なケモカインシグナル伝達が発達し、これはリウマチ様関節炎、多発性硬化症などの炎症障害を引き起こすかまたは持続させる原因となる。例えば、リウマチ様関節炎において、骨関節の調節できないケモカイン蓄積は、マクロファージおよびT細胞の浸潤を誘引しおよび活性化する。これらの細胞の活性は、滑膜細胞増殖を誘導し、少なくとも一部は、炎症並びに最終的骨および軟骨の喪失につながる(DeVries, M.E.ら、Semin Immunol、11(2):95-104(1999)参照)。多発性硬化症のような一部の脱髄疾患の顕著な特徴は、中枢神経系へのケモカインが媒介した単球/マクロファージおよびT細胞の動員である(Kennedyら、J. Clin. Immunol、19(5):273-279(1999))。破壊的WBCの移植片へのケモカイン動員が、それらのその後の拒絶反応に関連している。DeVries, M.E.ら、前記箇所参照。ケモカインは炎症およびリンパ球発達において中心的役割を果たすので、それらの活性を特異的に操作する能力は、現在満足いく治療法のない疾患の改善および停止に莫大な影響をもたらす。加えて、高額な免疫抑制剤の全身性作用および合併作用を伴わずに、移植拒絶反応を最小化することができる。

## 【0007】

40種よりも多い小さいペプチド(7~10kD)の群であるケモカインは、主にWBCまたは免疫由来細胞上に発現された受容体に連結し、G蛋白質共役シグナル伝達カスケードを通じシグナル伝達し、それらの化学走化性因子および化学刺激因子の機能を媒介する。受容体は、1種よりも多いリガンドに結合することができ；例えば、受容体CCR1は、RANTES(発現された正常T細胞の活性化を調節)、MIP-1 (マクロファージ炎症性蛋白質)、MPIF-1/CK 8、およびロイコタクチンケモカイン(とりわけ少ない親和性)に連結する。今日まで、24種のケモカイン受容体が知られている。免疫細胞上の純粋な数(sheer number)のケモカイン、複数のリガンド結合受容体、および様々な受容体のプロファイルは、厳密に管理される特異的な免疫応答を可能にしている。Rossiら、Ann. Rev. Immunol、18(1):217-242(2000)参照。ケモカイン活性は、それらの対応する受容体の調整(modulation)を通じて制御することができ、関連する炎症および免疫学的疾患を治療しかつ臓器および組織移植を可能にする。

## 【0008】

受容体CCR1並びに例えばMIP-1、MPIF-1/CK 8、ロイコタクチンおよびRANTESを含むそのケモカインリガンドは、リウマチ様関節炎、移植拒絶反応(DeVries, M.E.ら、前記箇所参照)、および多発性硬化症(Fischerら、J. Neuroimmunol、110(1-2):195-208(2000)；Iziksonら、J. Exp. Med、192(7):1075-1080(2000)；および、Rottmanら、Eur. J. Im

10

20

30

40

50

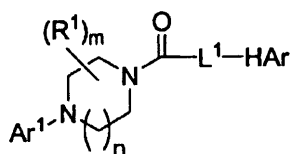
munol., 30(8):2372-2377(2000)参照)に関連しているので、これらは、重大な治療的標的を表している(Saekiら、Current Pharmaceutical Design, 9:1201-1208(2003)参照)。実際に、機能をブロックする抗体、修飾されたケモカイン受容体リガンドおよび小有機化合物が発見されており、その一部は、いくつかのケモカイン介在性疾患を予防または治療することが首尾よく説明されている(Rossiら、前記箇所において検証)。注目すべきことに、リウマチ様関節炎の実験モデルにおいて、シグナル伝達をブロックする修飾されたRANTESリガンドが投与された場合に、疾患発症は縮小される(Plater-Zyberkら、Immunol Lett., 57(1-3):117-120(1997)参照)。機能をブロックする抗体および小ペプチドの治療法は見込みがあるが、これらは、ほとんどのタンパク質の特徴である、分解、一旦投与された後の極めて短い半減期、並びに開発および製造の法外な経費といった難点に悩まされている。小有機化合物は、インビボにおいてより長い半減期を有し、より少ない有効量を必要とし、経口的に投与することができ、および結果的に余り高価でないことが多いので、好ましい。CCR1のいくつかの有機アンタゴニストがこれまでに説明されている(Hesselgesse rら、J. Biol. Chem., 273(25):15687-15692(1998); Ngら、J. Med. Chem., 42(22):4680-4694(1999); Liangら、J. Biol. Chem., 275(25):19000-19008(2000); および、Liangら、Eur. J. Pharmacol., 389(1):41-49(2000)参照)。動物モデルにおける疾患治療について明らかにされた有効性を考慮し(Liangら、J. Biol. Chem., 275(25):19000-19008(2000)参照)、CCR1シグナル伝達が介在する疾患の治療において使用することができる追加の化合物を同定するための研究が継続されている。

#### 【発明の開示】

#### 【0009】

#### 発明の簡単な概要

本発明は、下記式



#### (I)

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。前記式において、下付き文字nは、1~2の整数、好ましくは1を表している。下付き文字mは、それが付けられたピペラジンまたはホモピペラジン環上の利用可能な置換基位置の数により制限される、0~10の整数を表している。例えば、ピペラジン誘導体(nは1である)は、0~8個のR¹基、好ましくは0~4個のR¹基、より好ましくは0、1、または2個のR¹基を有することができる。各R¹は、C₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、C₃-₆シクロアルキル、C₂-₈アルケニル、およびC₂-₈アルキニル、-CORᵃ、-CO₂Rᵃ、-CONRᵃRᵇ、-NRᵃCORᵇ、-SO₂Rᵃ、-X¹CORᵃ、-X¹CO₂Rᵃ、-X¹CONRᵃRᵇ、-X¹NRᵃCORᵇ、-X¹SO₂Rᵃ、-X¹SO₂NRᵃRᵇ、-X¹NRᵃRᵇ、-X¹ORᵃから独立して選択された置換基であり、ここでX¹は、C₁-₄アルキレン、C₂-₄アルケニレン、およびC₂-₄アルキニレンからなる群より選択される一員であり、かつRᵃおよびRᵇは各々、水素、C₁-₈アルキル、C₁-₈ハロアルキル、およびC₃-₆シクロアルキルからなる群より独立して選択され、かつここでR¹置換基の各々の脂肪族部分は、OH、O(C₁-₈アルキル)、SH、S(C₁-₈アルキル)、CN、NO₂、NH₂、NH(C₁-₈アルキル)、およびN(C₁-₈アルキル)₂からなる群より選択される1~3個の一員により任意に置換される。

#### 【0010】

記号Ar¹は、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基である。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。好ましいヘテロアリール基は、5~10個の環頂点を有する基であり、その少なくとも1つは、窒素原子である(例えば、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、プ

$O_2$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR^eC(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR^e$ 、 $-NH-C(NHR^e)=NH$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2NR^cR^d$ 、 $-N_3$ 、 $-X^2OR^c$ 、 $-X^2OC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^cR^d$ 、 $-X^2SR^c$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^c$ 、 $-X^2CONR^cR^d$ 、 $-X^2C(O)R^c$ 、 $-X^2OC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^dC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-X^2NR^eC(NH_2)=NH$ 、 $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$ 、 $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$ 、 $-X^2S(O)R^e$ 、 $-X^2S(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-X^2N_3$ から独立して選択された1~5個の $R^2$ 置換基により任意に置換されており、ここで $X^2$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択される一員であり、かつ $R^c$ および $R^d$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルからなる群より独立して選択され、かつ $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^e$ は各々、OH、 $O(C_{1-8}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-8}$ アルキル)、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)、および $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される1~3個の一員により任意に更に置換される。

# 【 0 0 1 1 】

記号HArは、任意に置換されたヘテロアリール基を表している。HArのヘテロアリール基は、 $Ar^1$ について使用されるヘテロアリール基と同じでもまたは異なってもよい。一般に、HAr基は単環であるが、5~10個の環原子を有し、その少なくとも1個は窒素原子である融合二環系であることもできる。ある種の好ましいヘテロアリール基は、環頂点として少なくとも1個の窒素原子を有する5または6員環、およびベンゼン環に融合された5員環を有する融合環系であり、例えば、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、およびベンゾトリアゾリルであり、その各々は、ハロゲン、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR^hC(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR^h$ 、 $-NH-C(NHR^h)=NH$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-N_3$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$ 、 $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$ 、 $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ 、および $-X^3N_3$ からなる群より独立して選択された1~5個の $R^3$ 置換基により置換されており、ここで $X^3$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択され、かつ $R^f$ および $R^g$ は各々、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルからなる群より独立して選択され、かつ $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ の脂肪族部分は、OH、 $O(C_{1-8}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-8}$ アルキル)、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)、および $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される1~3個の一員により任意に更に置換され、ここで存在するフェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、またはオキサジアゾリルの $R^3$ 基のいずれかは、ハロゲン、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ からなる群より選択される1~3個の置換



基により任意に置換される。中でも最も好ましいHAr基は、置換ピラゾールまたは非置換ピラゾールおよび置換ベンゾピラゾールまたは非置換ベンゾピラゾールである。好ましくは、置換ピラゾールまたは非置換ピラゾールは、この分子の残余に、ピラゾール環の窒素原子を介して付着されている。HArがベンゾピラゾール環であるこれらの態様に関して、分子の残余への付着は、好ましくは融合環系のピラゾール部分の窒素を介している。

#### 【0012】

記号 $L^1$ は、C、N、O、およびSからなる群より選択される1~3個の主鎖原子を有し、かつハロゲン、フェニル、 $-OR^i$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-NR^iR^j$ 、 $-SR^i$ 、 $-R^k$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^i$ 、 $-CONR^iR^j$ 、 $-C(O)R^i$ 、 $-OC(O)NR^iR^j$ 、 $NR^jC(O)R^i$ 、 $-NR^jC(O)_2R^k$ 、 $-X^4OR^i$ 、 $-X^4OC(O)R^i$ 、 $-X^4NR^iR^j$ 、 $-X^4SR^i$ 、 $-X^4CN$ 、 $-X^4NO_2$ 、 $-X^4CO_2R^i$ 、 $-X^4CONR^iR^j$ 、 $-X^4C(O)R^i$ 、 $-X^4OC(O)NR^iR^j$ 、 $-X^4NR^jC(O)R^i$ 、および $-X^4NR^jC(O)_2R^k$ からなる群より選択される1~3個の置換基により任意に置換されている連結基であり、ここで $X^4$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択され、かつ $R^i$ および $R^j$ は各々、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、かつ各 $R^k$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルからなる群より独立して選択される。ある好ましい態様において、連結基は置換されないが、一方別の好ましい態様においては、選択された溶媒へのまたは選択された組織への分配を増加することができる置換基が存在する。例えば、ヒドロキシ基のプロピレン連結への付加は、一般に、水へのより好ましい溶解度を有する化合物を提供するであろう。好ましくは、 $L^1$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、および $-CH_2NHCH_2-$ から選択される。

#### 【0013】

本明細書に提供された化合物に加え、本発明は更に、1種または複数のこれらの化合物を含有する薬学的組成物、更には主にCCR1シグナル伝達活性に関連した疾患を治療するための治療的方法におけるこれらの化合物の使用法を提供する。

#### 【0014】

##### 発明の詳細な説明

##### 1. 略号および定義

「アルキル」という用語は、特に記さない限りは、それ自身または別の置換基の一部として、指定された炭素原子数を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味する(すなわち、 $C_{1-8}$ は、1~8個の炭素を意味する。)。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、s-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどを含む。「アルケニル」という用語は、1個または複数の二重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。同様に、「アルキニル」という用語は、1個または複数の三重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。このような不飽和アルキル基の例には、ビニル、2-プロベニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、並びにより高次の同族体および異性体が含まれる。「シクロアルキル」という用語は、表示された数の環原子を有し(例えば、 $C_{3-6}$ シクロアルキル)および完全に飽和されるかまたは環頂点間にわずかに1個の二重結合を有する炭化水素環を意味する。「シクロアルキル」は、二環式および多環式炭化水素環、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタンなども意味する。

#### 【0015】

「アルキレン」という用語はそれ自身または別の置換基の一部として、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ により例証されるような、アルカン由来の二価のラジカルを意味する。典型的には、アルキル(またはアルキレン)基は、1~24個の炭素原子を有し、10個またはそれよりも少ない炭素原子を有するこれらの基が、本発明においては好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、比較的短鎖のアルキルまたはアルキレン基であり、一般には4個ま

たはそれよりも少ない炭素原子を有する。

【0016】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、および「アルキルチオ」(またはチオアルコキシ)という用語は、それらの通常の意味で使用され、各々、酸素原子、アミノ基、またはイオウ原子を介して、分子の残余に結合しているそのようなアルキル基を意味する。加えて、ジアルキルアミノ基に関して、アルキル部分は、同じでもまたは異なっているにもかかわらず、一緒に、互いがそれに結合されている窒素原子を伴う3~7員環を形成することができる。従って-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>として表される基は、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニルなどを含む。

【0017】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語はそれら自身または別の置換基の一部として、特に記さない限りは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを意味する。例えば「C<sub>1-4</sub>ハロアルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含むことを意味する。

【0018】

「アリール」という用語は、特に記さない限りは、単環または互いに融合したもしくは共有連結されている多環(最大3個の環)であってもよい、多価不飽和の、典型的には芳香族、炭化水素基を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、N、O、およびSから選択された1~5個のヘテロ原子を含む、アリール基(または環)を意味し、ここで窒素およびイオウ原子は任意に酸化され、および窒素原子は、任意に四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残余へ結合することができる。アリール基の非限定的な例は、フェニル、ナフチル、およびピフェニルを含み、一方ヘテロアリール基の非限定的な例は、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルを含む。前述のアリールおよびヘテロアリール環系の各々の置換基は、以下に記載の許容される置換基の群より選択される。

【0019】

簡単に述べると、「アリール」という用語は、他の用語と組み合わせて使用される場合(例えば、アリールオキシ、アリールチオオキシ、アリールアルキル)、先に定義されたようなアリールおよびヘテロアリール環の両方を含む。従って「アリールアルキル」という用語は、アリール基がアルキル基に結合されているラジカル(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど)を含むことを意味する。

【0020】

前記用語(例えば、「アルキル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」)は、一部の態様において、示されたラジカルの置換型および非置換型の両方を含む。ラジカルの各種類について好ましい置換基を以下に示す。簡単に述べると、用語アリールおよびヘテロアリールは、以下に記載の置換型または非置換型を意味し、他方で用語「アルキル」および関連した脂肪族ラジカルは、置換されたことが指定されない限りは、非置換型を意味する。

【0021】

アルキルラジカル(アルキレン、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルと称されることが多い基を含む)の置換基は、以下から選択される様々な基であってもよい：0から(2m'+1)の範囲の数の、-ハロゲン、-OR'、-NR'R'、-SR'、-SiR'R'R'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO<sub>2</sub>R'、-CONR'R'、-OC(O)NR'R'、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R'、-NR'

10

20

30

40

50

'C(O)<sub>2</sub>R', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -CN, および-NO<sub>2</sub>であり、ここでm'は、このようなラジカル中の炭素原子の合計数である。R', R''およびR'''は各々独立して、水素、非置換C<sub>1-8</sub>アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換アリール、1~3個のハロゲンで置換されたアリール、非置換C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>アルコキシもしくはC<sub>1-8</sub>チオアルコキシ基、または非置換アリール-C<sub>1-4</sub>アルキル基である。R'およびR''が、同じ窒素原子に結合している場合は、これらは窒素原子と共に、3員環、4員環、5員環、6員環、または7員環を形成する。例えば、-NR'R''は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むことを意味する。

#### 【0022】

同様に、アリールおよびヘテロアリール基の置換基は変動し、一般に下記から選択される：-ハロゲン、-OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR'R'', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -N<sub>3</sub>, ペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、およびペルフルオロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり、数は0から芳香族環系上のオープン原子価(open valence)の総数までの範囲であり；かつ、ここでR', R''およびR'''は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、非置換アリールおよびヘテロアリール、(非置換アリール)-C<sub>1-4</sub>アルキル、並びに非置換アリールオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択される。他の適当な置換基は、1-4個の炭素原子由来のアルキレンテザー(tether)により環原子に結合した前述のアリール置換基のいずれかを含む。

#### 【0023】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子の2個の置換基は、任意に式-T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-の置換基と交換されてもよく、ここでTおよびUは独立して、-NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>-, または単結合であり、qは0~2の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子の2個の置換基は、任意に、式-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-の置換基と交換されてもよく、ここでAおよびBは独立して、-CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'-, または単結合であり、rは1~3の整数である。そのように形成された新規環の単結合の1つは、任意に二重結合と交換されてもよい。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子の2個の置換基は、任意に、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-の置換基と交換されてもよく、ここでsおよびtは独立して0~3の整数であり、およびXは-O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, または-S(O)<sub>2</sub>NR'-である。-NR'-および-S(O)<sub>2</sub>NR'-の置換基R'は、水素または非置換C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される。

#### 【0024】

本明細書において使用される「ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、イオウ(S)、およびケイ素(Si)を含むことを意味する。

#### 【0025】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物上に認められた特定の置換基によって左右される、比較的無毒の酸または塩基により調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を有する場合、ニート(neat)または適当な不活性溶媒中のいずれかにおける、このような化合物の中性型の十分量の望ましい塩基との接触により、塩基付加塩が得られる。薬学的に許容される無機塩基由来の塩の例は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む。薬学的に許容される有機塩基由来の塩は、第1級、第2級、および第3級アミンを含み、置換アミン、環状アミン、天然アミンなど、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサアミン、ヒスチジン、ヒドラボアミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペラジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリ

エチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む。本発明の化合物が比較的塩基性の官能性を有する場合、ニートまたは適当な不活性溶媒中のいずれかにおける、このような化合物の中性型の十分量の望ましい酸との接触により、酸付加塩が得られる。薬学的に許容される無機酸付加塩の例は、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素塩、ホスホン酸、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、硫酸塩、硫酸一水素塩、ヨウ化水素酸、またはリン酸などの、無機酸由来のものが、更には比較的無毒の有機酸由来の塩、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルイルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などがある。更にアルギン酸塩などのようなアミノ酸の塩、並びにグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる(例えば、Berge, S.M.らの「Pharmaceutical Salts」、Journal of Pharmaceutical Science、66:1-19(1977)参照)。本発明のある特異的化合物は、化合物が塩基または酸付加塩のいずれかに転換される塩基性および酸性の官能基を含む。

10

#### 【0026】

これらの化合物の中性型は、塩基または酸と塩とを接触させ、および常法により親化合物を単離することにより、再生させることができる。これらの化合物の親型は、極性溶媒中の溶解度といったある種の物理特性が様々な塩型とは異なるが、一方でこれらの塩は、本発明の目的のための化合物の親型と同等である。

#### 【0027】

本発明は、塩型に加え、プロドラッグ型である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理的状态下で化学的变化を容易に受け、本発明の化合物を提供するような化合物である。加えて、プロドラッグは、生体外(ex vivo)の環境において、化学的または生化学的方法により本発明の化合物に転換され得る。例えば、プロドラッグは、経皮用貼布剤貯蔵庫内に適当な酵素または化学試薬と共に配置された場合に、本発明の化合物に緩徐に転換され得る。

20

#### 【0028】

本発明のある化合物は、非溶解型に加え、水和型を含む溶媒和型で存在することができる。一般に、溶媒和とされた型は、非溶媒和型と等価であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明のある化合物は、多結晶または非晶型で存在してもよい。一般に全ての物理的型は、本発明に企図された用途に関して同等であり、および本発明の範囲内であることが意図される。

30

#### 【0029】

本発明のある化合物は、不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有し;ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、および個別の異性体(例えば、別々のエナンチオマー)は、全て本発明の範囲内であることが意図されている。本発明の化合物は、そのような化合物を構成している原子の1個または複数の原子同位体を天然でない割合で含んでいてもよい。例えば、これらの化合物は、例えば、トリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )または炭素-14( $^{14}\text{C}$ )のような、放射性同位体により放射標識することができる。本発明の化合物の全ての同位体変種は、それが放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

40

#### 【0030】

### II. 概要

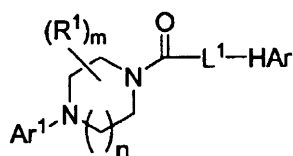
本発明は、式Iの化合物(更には亜属の式II、III、およびIV)が、CCR1受容体の強力なアンタゴニストとして作用することの発見に由来する。このアンタゴニスト活性は更に、顕著な特徴的CCR1病態の1つである、炎症に関する動物実験において確認されている。従って、本明細書に提供された化合物は、薬学的組成物において、CCR1介在性疾患の治療法において、および競合的CCR1アンタゴニストの同定のためのアッセイにおける対照として有用である。

#### 【0031】

### III. 化合物

50

1つの局面において、本発明は、下記式



(I)

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0032】

前記式において、下付き文字nは、1~2の整数、好ましくは1を表している。下付き文字mは、それに結合することができるピペラジンまたはホモピペラジン環上で利用可能な置換基の位置の数により制限される、0~10の整数を表している。例えば、ピペラジン誘導体(nは1)は、0~8個のR¹基、好ましくは0~4個のR¹基、より好ましくは0、1、または2個のR¹基を有することができる。

【0033】

記号Ar¹は、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基を表している。好ましいアリール基は、フェニルおよびナフチルである。好ましいヘテロアリール基は、5~10個の環頂点を有する基であり、その少なくとも1個は、窒素原子(例えば、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、プ  
リニルなど)である。各々のAr¹環は、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>、-NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-N<sub>3</sub>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CN、-X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>2</sup>NR<sup>e</sup>C(NH<sub>2</sub>)=NH、-X<sup>2</sup>NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NH-C(NHR<sup>e</sup>)=NH、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>から独立して選択された1~5個のR<sup>2</sup>置換基により任意に置換され、ここでX<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレンからなる群より選択される一  
員であり、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は各々、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアル  
キル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1-4</sub>アル  
キル、およびアリールオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>  
アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、  
アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1-4</sub>アルキル、およびアリールオキシ-C<sub>1-4</sub>アル  
キルからなる群より独立して選択され、かつR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の各々は任意に、OH、O(C<sub>1-8</sub>  
アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アル  
キル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により更に置換される。

20

30

【0034】

HArは、任意に置換されたヘテロアリール基である。HArのヘテロアリール基は、Ar¹に  
使用されるヘテロアリール基のいずれかと同じでもまたは異なってもよい。一般に、  
HAr基は単環であるが、その少なくとも1個は窒素原子である5~10個の環原子を有する融  
合二環系であることもできる。ある好ましいヘテロアリール基は、環頂点として少なくと  
も1個の窒素原子を有する5または6員環、およびベンゼン環に融合された5員環を有する融  
合環系であり、例えば、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキ  
サゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピロリル、チ  
アゾリル、イソチアゾリル、ペンズイミダゾリル、ペンゾピラゾリル、およびペンゾトリ  
アゾリルである。好ましくは、融合二環式HAr部分は、存在する場合は、5員環を介してこ  
の分子の残余に結合される。加えてHAr基の各々は、ハロゲン、フェニル、チエニル、フ  
ラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリ

40

50

ル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR^hC(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR^h$ 、 $-NH-C(NHR^h)=NH$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-N_3$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$ 、 $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$ 、 $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ 、および $-X^3N_3$ からなる群より独立して選択される1~5個の $R^3$ 置換基により置換され、ここで $X^3$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択され、かつ $R^f$ および $R^g$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルからなる群より独立して選択され、かつ $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ の脂肪族部分は、 $OH$ 、 $O(C_{1-8}$ アルキル)、 $SH$ 、 $S(C_{1-8}$ アルキル)、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)、および $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される1~3個の一員で任意に更に置換され、ここで存在するフェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、またはオキサジアゾリルの $R^3$ 基のいずれかは、任意にハロゲン、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ からなる群より選択される1~3個の置換基により置換される。中でも最も好ましい $HAr$ 基は、置換ピラゾールまたは非置換ピラゾールおよび置換ベンゾピラゾールまたは非置換ベンゾピラゾールである。好ましくは、置換ピラゾールまたは非置換ピラゾールは、ピラゾール環の窒素原子を介して分子の残余に結合される。 $HAr$ はベンゾピラゾール環であるこれらの態様に関して、分子の残余への結合は、好ましくは、融合環系のピラゾール部分の窒素を介している。

#### 【0035】

記号 $L^1$ は、 $C$ 、 $N$ 、 $O$ 、および $S$ からなる群より選択される1~3個の主鎖原子を有し、かつハロゲン、フェニル、 $-OR^i$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-NR^iR^j$ 、 $-SR^i$ 、 $-R^k$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^i$ 、 $-CONR^iR^j$ 、 $-C(O)R^i$ 、 $-OC(O)NR^iR^j$ 、 $-NR^jC(O)R^i$ 、 $-NR^jC(O)_2R^k$ 、 $-X^4OR^i$ 、 $-X^4OC(O)R^i$ 、 $-X^4NR^iR^j$ 、 $-X^4SR^i$ 、 $-X^4CN$ 、 $-X^4NO_2$ 、 $-X^4CO_2R^i$ 、 $-X^4CONR^iR^j$ 、 $-X^4C(O)R^i$ 、 $-X^4OC(O)NR^iR^j$ 、 $-X^4NR^jC(O)R^i$ 、および $-X^4NR^jC(O)_2R^k$ からなる群より選択される1~3個の置換基により任意に置換された連結基を表し、ここで $X^4$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択され、かつ $R^i$ および $R^j$ は各々、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、かつ各 $R^k$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_{1-4}$ アルキル、およびアリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルからなる群より独立して選択される。ある好ましい態様において、連結基は置換されないが、別の好ましい態様においては、選択された溶媒または選択された組織への分配を増大することができる置換基が存在する。例えば、ヒドロキシ基のプロピレン連結への付加は一般に、より好ましい水の溶解度を有する化合物を提供するであろう。好ましくは、 $L^1$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、および $-CH_2NHCH_2-$ より選択される。

#### 【0036】

これらの化合物のピペラジンまたはホモピペラジン部分へ戻すと、各 $R^1$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-X^1COR^a$ 、 $-X^1CO_2R^a$ 、 $-XN^1CONR^aR^b$ 、 $-X^1NR$

10

20

30

40

50

<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>OR<sup>a</sup>から独立して選択される置換基であり、ここでX<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレン、およびC<sub>2-4</sub>アルキニレンからなる群より選択される一員であり、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は各々、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群より独立して選択され、ここで該R<sup>1</sup>置換基の各々の脂肪族部分は、任意にOH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により置換される。

【 0 0 3 7 】

前記一般式に加え下記式の各々から除外されるのは、以下を含む市販のまたは文献において公知の化合物である：CAS登録番号492422-98-7、1-[[4-ブromo-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]-4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン；CAS登録番号351986-92-0、1-[[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アセチル]-4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン；CAS登録番号356039-23-1、1-[(3,5-ジメチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]-4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン；1-(2-{4-ニトロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル}プロパノイル)-4-フェニルピペラジン；2-(2,4-ジニトロ-イミダゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン；2-(2,4-ジニトロ-イミダゾール-1-イル)-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-エタノン；2-(4-ニトロイミダゾール-1-イル)-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-エタノン；および、CAS登録番号492992-15-1、3-[3フルオロ-4-[4-[(1-ピラゾリル)アセチル]ピペラジン-1-イル]フェニル]-5-[[[(イソオキサゾール-3-イル)アミノ]メチル]イソオキサゾール。

【 0 0 3 8 】

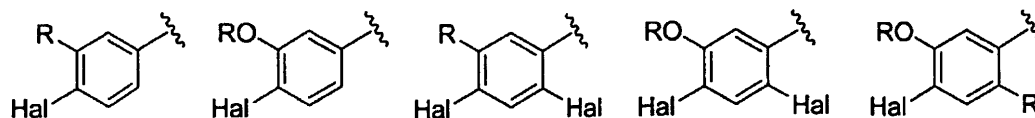
多くの好ましい態様の群を、以下に概略することができる。

【 0 0 3 9 】

好ましい態様の第一群において、これらの化合物は、式Iで表され、ここでAr<sup>1</sup>は以下から選択される：

- (i) 1~5個のR<sup>2</sup>基で置換されたフェニル；
- (ii) 1~4個のR<sup>2</sup>基で置換されたピリジニル；および
- (iii) 1~3個のR<sup>2</sup>基で置換されたピリミジニル；
- (iv) 1~3個のR<sup>2</sup>基で置換されたピラジニル；および
- (v) 1~3個のR<sup>2</sup>基で置換されたピリダジニル；

ここで、各R<sup>2</sup>は、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-N<sub>3</sub>からなる群より独立して選択される一員であり、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルから独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、ここでR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の脂肪族部分は、任意に更に、OH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員で置換される。より好ましくは、Ar<sup>1</sup>は、1~3個のR<sup>2</sup>基で置換されたフェニルである。中でも、最も好ましいAr<sup>1</sup>基は、以下により表される基である：



(式中、Halは、F、ClまたはBrであり、および各Rは独立してC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。)

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

更に好ましいのは、 $L^1$ は、 $-CH_2$ であり、およびフェニル、 $-R^k$ 、 $-X^4OR^i$ 、 $-X^4OC(O)R^i$ 、 $-X^4NR^iR^j$ 、 $-X^4SR^i$ 、 $-X^4CN$ または $-X^4NO_2$ で任意に置換されたような態様である。更により好ましい態様において、 $HAr$ は、ピラゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルから選択され、これらの各々は、任意にハロゲン、フェニル、チエニル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-N_3$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ 、および $-X^3N_3$ から独立して選択された1~3個の $R^3$ 基により置換され、ここで $R^f$ および $R^g$ は、各々独立してH、 $C_{1-8}$ アルキル、および $C_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキルおよび $C_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より独立して選択される。更により好ましい態様において、下付き文字nは1であり、mは0、1、または2であり、 $Ar^1$ は、1~3個の $R^2$ 基で置換されたフェニルであり、 $HAr$ は、3個の $R^3$ 基で置換されたピラゾリルであり、および $L^1$ は $-CH_2-$ である。この群の最も好ましい態様において、 $Ar^1$ は、図1に提供された置換されたフェニル部分より選択される。

10

## 【0041】

好ましい態様の第二群において、これらの化合物は、式Iで表され、ここで $Ar^1$ は、以下から選択される：

- (i) 1~5個の $R^2$ 基で置換されたフェニル；
- (ii) 1~4個の $R^2$ 基で置換されたピリジニル；および
- (iii) 1~3個の $R^2$ 基で置換されたピリミジニル；
- (iv) 1~3個の $R^2$ 基で置換されたピラジニル；および
- (v) 1~3個の $R^2$ 基で置換されたピリダジニル；

20

ここで各 $R^2$ は、ハロゲン、 $-X^2OR^c$ 、 $-X^2OC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^cR^d$ 、 $-X^2SR^c$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^c$ 、 $-X^2CONR^cR^d$ 、 $-X^2C(O)R^c$ 、 $-X^2OC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^dC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2S(O)R^e$ 、 $-X^2S(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-X^2N_3$ からなる群より独立して選択された一員であり、ここで $R^c$ および $R^d$ は各々、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルより独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択される。

30

## 【0042】

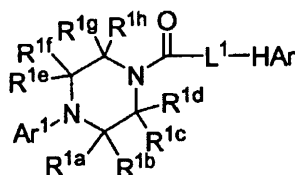
好ましい態様の第三群において、これらの化合物は、式Iで表され、ここで $HAr$ は、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、およびベンゾトリアゾリルから選択され、その各々は、ハロゲン、フェニル、チエニル、 $-OR^f$ 、 $-COR^f$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、および $-NR^fR^g$ からなる群より独立して選択された1~5個の $R^3$ 基で任意に置換され、ここで $R^f$ および $R^g$ は、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より各々独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、および $C_{1-8}$ ハロアルキルからなる群より独立して選択される。

40

## 【0043】

別の好ましい態様の群において、これらの化合物は式IIにより表される化合物またはその薬学的に許容される塩である：





式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$ 、 $R^{1g}$ 、および $R^{1h}$ の各々は、 $H$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択された一員である。残りの基は、それらの最も完全な理解において、式Iに関して先に提供された意味を有する。好ましくは、 $Ar^1$ は、フェニルおよびナフチルから選択され、その各々は、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-SR^c$ 、 $-R^e$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-N_3$ からなる群より独立して選択される1~5個の $R^2$ 置換基により任意に置換され、ここで $R^e$ および $R^d$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択される。関連した好ましい態様において、 $Ar^1$ は、フェニルおよびナフチルから選択され、その各々は、ハロゲン、 $-X^2OR^c$ 、 $-X^2OC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^cR^d$ 、 $-X^2SR^c$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^c$ 、 $-X^2CONR^cR^d$ 、 $-X^2C(O)R^c$ 、 $-X^2OC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^dC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2S(O)R^e$ 、 $-X^2S(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-X^2N_3$ から独立して選択された1~5個の $R^2$ 置換基により任意に置換され、ここで $R^c$ および $R^d$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択される。更により好ましくは、 $L^1$ は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、および $-CH_2NH-$ からなる群より選択される一員であり、その各々は、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、およびフェニルからなる群より独立して選択された1個または複数の置換基で任意に置換される。更により好ましい態様において、 $HAr$ は、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびベンゾピラゾリルから選択され、その各々は、ハロゲン、フェニル、チエニル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ から独立して選択された1~5個の $R^3$ 基で任意に置換され、ここで $X^3$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、および $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群より選択され、かつ $R^f$ および $R^g$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、ここで存在するフェニルまたはチエニル基は、ハロゲン、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ からなる群より選択される1~3個の置換基により任意に置換される。更により好ましくは、 $HAr$ は、ピラゾリルまたはベンゾピラゾリルであり、その各々は、ハロゲン、フェニル、チエニル、 $-OR^f$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-COR^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、および $-NR^fR^g$ から独立して選択された1~3個の $R^3$ 基で任意に置換され、ここで $R^f$ および $R^g$ の各々は、 $H$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、および $C_{1-8}$ ハロアルキルから独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキルおよび $C_{1-8}$ ハロアルキルから独立して選択される。

20

30

40

50

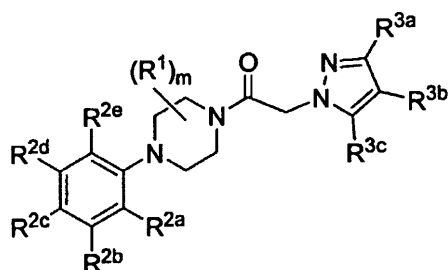
最も好ましくは、HArは、図2および3において提供される置換ピラゾリル部分から選択される。

【0044】

好ましい態様の関連した群において、この化合物は、前記式IIにより表され、ここでAr<sup>1</sup>は、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-N<sub>3</sub>から独立して選択された1~5個のR<sup>2</sup>置換基により任意に置換されたフェニルであり、ここでR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルから独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、ここでこれらの置換基のアルキル部分は、1または2個のヒドロキシまたはアミノ基により任意に置換され；L<sup>1</sup>は、-CH<sub>2</sub>-であり；HArは、ピラゾリルまたはベンゾピラゾリルであり、その各々は、ハロゲン、フェニル、チエニル、OR<sup>f</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、NO<sub>2</sub>、R<sup>h</sup>、CN、SR<sup>f</sup>、S(O)R<sup>h</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、およびNR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>からなる群より独立して選択された1~3個のR<sup>3</sup>基で任意に置換され、R<sup>f</sup>およびR<sup>g</sup>は各々、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、およびC<sub>1-8</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択され、かつ各R<sup>h</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキルおよびC<sub>1-8</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択され；かつ、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>、およびR<sup>1h</sup>の各々は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、およびC<sub>1-4</sub>ハロアルキルからなる群より独立して選択された一員であり、ここでR<sup>1a</sup>からR<sup>1h</sup>の少なくとも6個はHである。

【0045】

更に別の好ましい態様の群においては、式IIIを有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：



III

式中、下付き文字mは、0~2の整数であり；各R<sup>1</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルおよびC<sub>1-4</sub>ハロアルキルから選択され；R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、およびR<sup>2e</sup>は各々、水素、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-N<sub>3</sub>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CN、-X<sup>2</sup>NO<sub>2</sub>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>から独立して選択される一員であり、ここでX<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレンであり、かつR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルから独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、かつR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の各々は、任意に更にOH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により置換され；R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、およびR<sup>3c</sup>は各々、水素、ハロゲン、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル

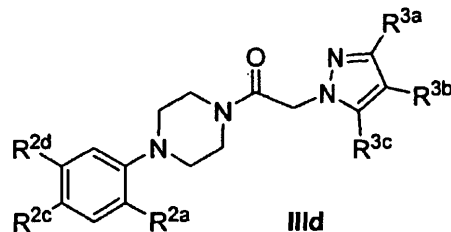
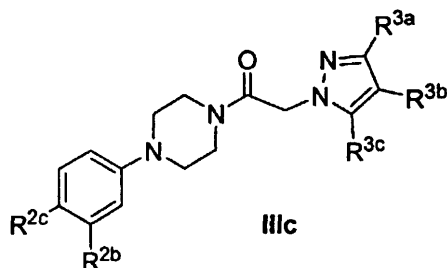
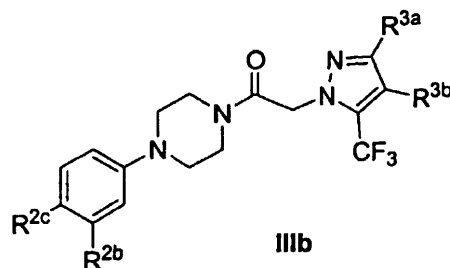
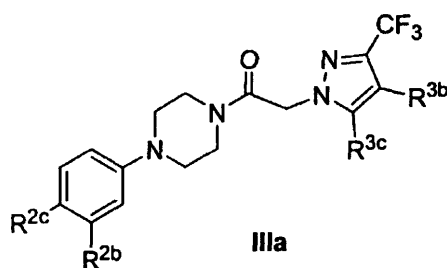
、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ から独立して選択された一員であり、ここで $X^3$ は、 $C_{1-4}$ アルキレンであり、 $R^f$ および $R^g$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから独立して選択され、かつ各 $R^h$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、ここで存在するフェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、またはオキサジアゾリル基のいずれかは、ハロゲン、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ からなる群より選択される1~3個の置換基により任意に置換される。

#### 【0046】

前記式IIIの好ましい群において、ある態様の群は、特に好ましい。特に好ましい態様の1つの群において、下付き文字 $m$ は、0または1であり、および $R^{2a}$ または $R^{2e}$ の少なくとも1個は、水素である。より好ましくは、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される。更により好ましくは、 $R^{2d}$ は水素であり、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残余の一員は水素以外である。関連した好ましい態様において、 $m$ は0または1であり、かつ $R^{2a}$ または $R^{2e}$ の少なくとも1個は水素であり、 $R^{2d}$ は水素であり、 $R^{2c}$ は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2種は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残余の一員は水素以外である。別の特に好ましい態様の群において、下付き文字 $m$ は0または1であり；かつ、 $R^{2a}$ および $R^{2e}$ は、両方とも水素である。より好ましくは、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される。更により好ましくは、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の残余の一員は水素以外である。更に別の特に好ましい態様の群において、下付き文字 $m$ は、0または1であり；かつ、 $R^{2b}$ および $R^{2e}$ は、両方とも水素である。より好ましくは、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される。更により好ましくは、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の残余の一員は、水素以外である。

#### 【0047】

更により好ましい前記式IIIの群は以下である。



## 【 0 0 4 8 】

最初に式IIIaの化合物について、 $R^{3b}$ は、好ましくはハロゲン、ニトロまたはシアノであり、より好ましくはハロゲンであり、最も好ましくはクロロまたはブromoであり； $R^{3c}$ は、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $C_{3-6}$ シクロアルキルであり； $R^{2c}$ は、ハロゲンであり、かつ $R^{2b}$ は、 $-OR^c$ または $R^e$ であり、ここで $R^c$ は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから選択され、かつ $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より選択され、かつ $R^c$ および $R^e$ の各々は、任意に更にOH、 $O(C_{1-8}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-8}$ アルキル)、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)、および $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される1~3個の一員で置換される。

## 【 0 0 4 9 】

式IIIbの化合物について、 $R^{3b}$ は、好ましくはハロゲン、ニトロまたはシアノであり、より好ましくはハロゲンであり、最も好ましくはクロロまたはブromoであり； $R^{3a}$ は、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、または $C_{3-6}$ シクロアルキルであり； $R^{2c}$ は、好ましくはハロゲンであり、および $R^{2b}$ は、好ましくは $-OR^c$ または $R^e$ であり、ここで $R^c$ は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから選択され、かつ $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より選択され、かつ $R^c$ および $R^e$ の各々は、更に任意に、OH、 $O(C_{1-8}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-8}$ アルキル)、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)、および $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される1~3個の一員により置換される。

## 【 0 0 5 0 】

式IIIcの化合物について、 $R^{3a}$ は、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $SCH_3$ 、Ph、およびチエニルから選択され； $R^{3b}$ は、クロロまたはブromoであり； $R^{3c}$ は、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $C_{3-6}$ シクロアルキルであり； $R^{2c}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり；かつ、 $R^{2b}$ は、水素、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-SR^c$ 、 $-R^e$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-X^2OR^c$ 、 $-X^2OC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^cR^d$ 、 $-X^2SR^c$ 、 $-X^2CO_2R^c$ 、 $-X^2CONR^cR^d$ 、 $-X^2C(O)R^c$ 、 $-X^2OC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^dC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2S(O)R^e$ 、 $-X^2S(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ 、および $-X^2N_3$ から選択され、ここで $X^2$ は、 $C_{1-4}$ アルキレンであり、かつ $R^c$ および $R^d$ の各々は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルから独立して選択され、かつ各 $R^e$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、および $C_{2-8}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、かつ $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^e$ の各々は、任意に更にOH、 $O(C_{1-8}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-8}$ アルキル)、CN、

10

20

30

40

50

NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により置換される。最も好ましい態様において、R<sup>2c</sup>はハロゲン、シアノまたはニトロであり；R<sup>2b</sup>は、R<sup>e</sup>または-OR<sup>c</sup>であり；R<sup>3a</sup>は、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、Ph、およびチエニルからなる群より選択され；R<sup>3b</sup>は、クロロまたはブromoであり；かつ、R<sup>3c</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群より選択される。

#### 【0051】

関連した好ましい態様において、式IIICの化合物が提供され、ここでR<sup>3c</sup>は、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、Ph、およびチエニルから選択され；R<sup>3b</sup>は、クロロまたはブromoであり；R<sup>3a</sup>は、好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキルまたはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり；R<sup>2c</sup>は、水素、ハロゲン、シアノまたはニトロであり、好ましくはハロゲンであり；かつ、R<sup>2b</sup>は、水素、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>から選択され、ここでX<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレンであり、かつR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>の各々は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルから独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、かつR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の各々は、任意に更に、OH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員から置換される。最も好ましい態様において、R<sup>2c</sup>はハロゲン、シアノまたはニトロであり；R<sup>2b</sup>は、R<sup>e</sup>または-OR<sup>c</sup>であり；R<sup>3a</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群より選択され；R<sup>3c</sup>は、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、Ph、およびチエニルからなる群より選択され；かつ、R<sup>3b</sup>は、クロロまたはブromoである。

#### 【0052】

式IIIDの化合物について、R<sup>3a</sup>は、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、Ph、およびチエニルから選択され；R<sup>3b</sup>は、クロロまたはブromoであり；R<sup>3c</sup>は、好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキルまたはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり；R<sup>2a</sup>は、好ましくは水素以外であり、かつハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>から選択され；R<sup>2c</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり、好ましくはハロゲンであり；かつ、R<sup>2d</sup>は、水素、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>から選択され、ここで各X<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレンであり、かつR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は各々、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルから独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択され、かつR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>の各々は、任意に更にOH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により置換され；かつ、わずかに1個のR<sup>2a</sup>およびR<sup>2d</sup>は水素である。好ましくは、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2d</sup>の各々は、水素以外である。最も好ましい態様において、R<sup>2a</sup>は水素以外であり；R<sup>2c</sup>は、ハロゲン、シアノまたはニトロであり；R<sup>2d</sup>は、R<sup>e</sup>または-OR<sup>c</sup>であり；R<sup>3a</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群より選択され；R<sup>3b</sup>は、クロロまたはブromoであり；かつ、R<sup>3c</sup>は、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、Ph、およびチエニルからなる群より選択される。

#### 【0053】

関連した好ましい態様において、式IIIDの化合物が提供され、ここでR<sup>3c</sup>は、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>

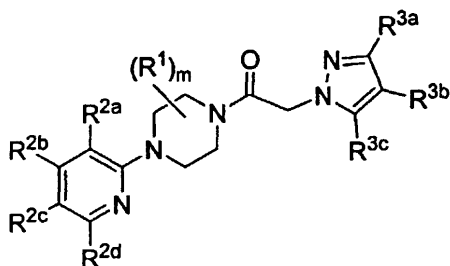
、SCH<sub>3</sub>、Ph、およびチエニルから選択され；R<sup>3b</sup>は、クロロまたはブロモであり；R<sup>3a</sup>は、好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり；R<sup>2a</sup>は、水素、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>であり；R<sup>2c</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、またはニトロであり；かつ、R<sup>2d</sup>は、水素、ハロゲン、-OR<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SR<sup>c</sup>、-R<sup>e</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>SR<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>c</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>d</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、および-X<sup>2</sup>N<sub>3</sub>から選択され、ここで各X<sup>2</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキレンであり、およびR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は各々、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルから独立して選択され、かつ各R<sup>e</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-4</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、およびC<sub>2-8</sub>アルキニルからなる群より独立して選択される選択され、かつ、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、およびR<sup>e</sup>は、任意に更にOH、O(C<sub>1-8</sub>アルキル)、SH、S(C<sub>1-8</sub>アルキル)、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-8</sub>アルキル)、およびN(C<sub>1-8</sub>アルキル)<sub>2</sub>からなる群より選択される1~3個の一員により置換され；かつ、わずかに1個のR<sup>2a</sup>およびR<sup>2d</sup>は水素である。好ましくは、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2d</sup>の各々は、水素以外である。最も好ましい態様において、R<sup>2a</sup>は水素以外であり；R<sup>2c</sup>は、ハロゲン、シアノまたはニトロであり；R<sup>2d</sup>は、R<sup>e</sup>または-OR<sup>c</sup>であり；R<sup>3a</sup>は、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、Ph、およびチエニルからなる群より選択され；R<sup>3b</sup>は、クロロまたはブロモであり；かつ、R<sup>3c</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群より選択される。

【 0 0 5 4 】

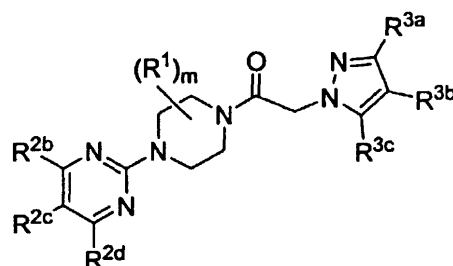
更に別の好ましい態様の群において、これらの化合物は、式IVa~IVeから選択される：

10

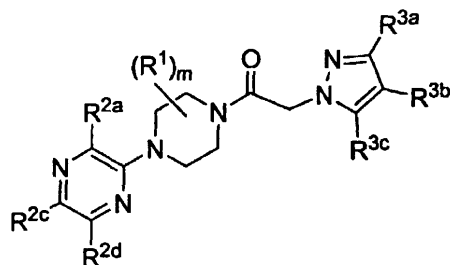
20



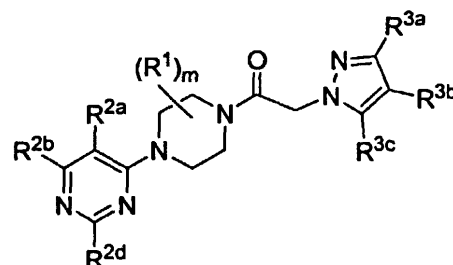
IVa



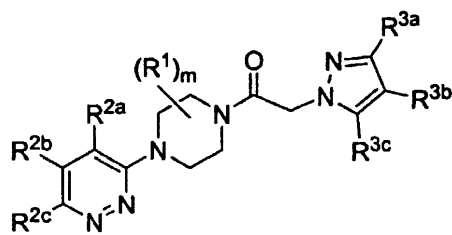
IVb



IVc



IVd



IVe

式中、 $R^1$ および下付き文字 $m$ は、式IIIについて先に提供した意味を有し、かつ $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ の各々は、水素、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-SR^c$ 、 $-R^e$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^d(O)R^c$ 、 $-NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-NR^c-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR^eC(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR^e$ 、 $-NH-C(NHR^e)=NH$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $-N_3$ 、 $-X^2OR^c$ 、 $-X^2OC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^cR^d$ 、 $-X^2SR^c$ 、 $-X^2CN$ 、 $-X^2NO_2$ 、 $-X^2CO_2R^c$ 、 $-X^2CONR^cR^d$ 、 $-X^2C(O)R^c$ 、 $-X^2OC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^dC(O)R^c$ 、 $-X^2NR^dC(O)_2R^e$ 、 $-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-X^2NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-X^2NR^eC(NH_2)=NH$ 、 $-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$ 、 $-X^2NH-C(NHR^e)=NH$ 、 $-X^2S(O)R^e$ 、 $-X^2S(O)_2R^e$ 、 $-X^2S(O)_2NR^cR^d$ 、 $-X^2NR^cS(O)_2R^e$ 、 $-X^1N_3$ 、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択された置換基であり、ここで $X^2$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および $R^e$ は、式Iの化合物について先に提供された意味を有する。同様に、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の各々は、水素、ハロゲン、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-SR^f$ 、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^gC(O)R^f$ 、 $-NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR^hC(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR^h$ 、 $-NH-C(NHR^h)=NH$ 、 $-S(O)R^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2R^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-N_3$ 、 $-X^3OR^f$ 、 $-X^3OC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^fR^g$ 、 $-X^3SR^f$ 、 $-X^3CN$ 、 $-X^3NO_2$ 、 $-X^3CO_2R^f$ 、 $-X^3CONR^fR^g$ 、 $-X^3C(O)R^f$ 、 $-X^3OC(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^gC(O)R^f$ 、 $-X^3NR^gC(O)_2R^h$ 、 $-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$ 、 $-X^3NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-X^3NR^hC(NH_2)=NH$ 、 $-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$ 、 $-X^3NH-C(NHR^h)=NH$ 、 $-X^3S(O)R^h$ 、 $-X^3S(O)_2R^h$ 、 $-X^3S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-X^3NR^fS(O)_2R^h$ 、および $-X^3N_3$ から独立して選択された置換基を表し、ここで $X^3$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、および $R^h$ は、式Iの化合物について先に提供された意味を有し、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ のいずれかに2個が水素であり、好ましくは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ のいずれかに1個が水素であり、更により好ましくは $R^{3a}$

10

20

30

40

50

、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の各々は水素以外である。

【0055】

まず式VIaの化合物について、特に好ましい態様の1つの群において、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される。更により好ましくは、 $R^{2b}$ および $R^{2d}$ の少なくとも1個は水素であり、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される。関連した好ましい態様において、 $R^{2c}$ は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である。

【0056】

同様に、式IVbのある種の化合物が好ましい。特に好ましいのは、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも1個が、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される式IVbの化合物である。更により好ましくは、 $R^{2b}$ および $R^{2d}$ の少なくとも1個が水素であり、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個が、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択される。関連した好ましい態様において、 $R^{2c}$ は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である。

【0057】

次に式VIcの化合物について、好ましい態様は、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ の少なくとも1個、好ましくは $R^{2c}$ は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され；かつ、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である化合物である。別の好ましい態様において、 $R^{2c}$ および $R^{2d}$ の1個は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、その他は、アリールまたはヘテロアリール基、例えばフェニル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルであり、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である。

【0058】

式IVdの化合物に関し、好ましい態様は、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ の少なくとも1個は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である化合物である。別の好ましい態様において、 $R^{2b}$ および $R^{2d}$ の1個は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、かつその他は、アリールまたはヘテロアリール基、例えばフェニル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルであり、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である。

【0059】

式IVeの化合物について、好ましい態様は、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2c}$ の少なくとも1個は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である化合物である。他の好ましい態様において、 $R^{2b}$ および $R^{2c}$ の1個は、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、その他は、アリールまたはヘテロアリール基であり、例えばフェニル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルであり、かつ $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の少なくとも2個は、ハロゲンおよび $C_{1-4}$ ハロアルキルから選択され、残りの一員は水素以外である。

【0060】

更に別の好ましい態様の群において、これらの化合物は、式IVf ~ IViから選択される：

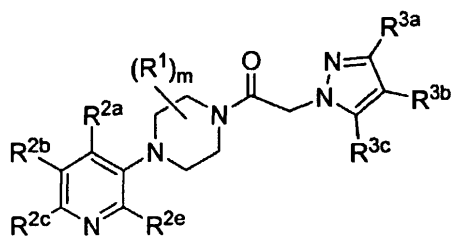
10

20

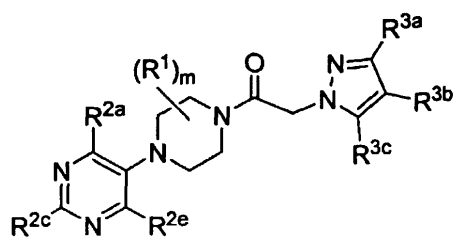
30

40

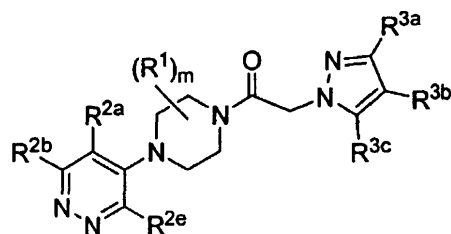




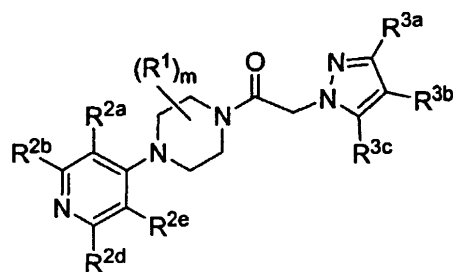
IVf



IVg



IVh

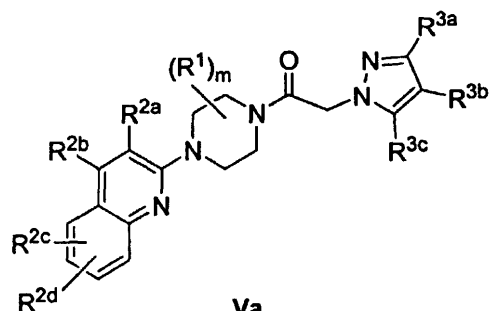


IVi

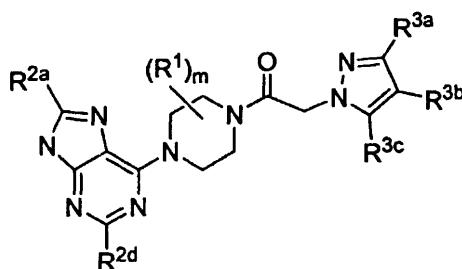
式中、 $R^1$ および下付き文字 $m$ は、式IIIについて先に提供した意味を有し、かつ $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の各々は、式IVa～IVeについて先に提供した意味を有する。加えて、 $R^{2e}$ は、先の式IVa～IVeにおいて $R^{2a}$ について提供した基より選択される置換基を表す。

【0061】

更に別の態様において、化合物は、式VaおよびVbで提供される：



Va



Vb

式中、 $R^1$ 、下付き文字 $m$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、および $R^{3c}$ の各々は、式IVa～IVeについて先に提供された意味を有する。

【0062】

#### IV. 薬学的組成物

先に示した化合物に加え、ヒトおよび動物におけるCCR1活性を調整するための組成物は、典型的には、薬学的担体または希釈剤を含有する。

【0063】

本明細書において使用される「組成物」という用語は、特定の成分を特定量含有する製品に加え、特定量の特定の成分の組合せから直接的または間接的に生じる製品を包含することが意図されている。「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と相溶性がなければならず、およびそれらのレシピエントに対し有害でないことを意味している。

【0064】

本発明の化合物を投与するための薬学的組成物は、都合の良いことに、単位剤形で提供されてもよく、並びに製薬および薬物送達分野において周知のいずれかの方法により調製されてもよい。全ての方法は、活性成分を、1種または複数の付属成分で構成している

10

20

30

40

50

担体に会合させる工程を含む。一般に、薬学的組成物は、活性成分を、液体担体または細分された固形担体またはそれら両方と均質および緻密に会合させ、その後必要ならば、製品を所望の形状に造形することにより調製される。薬学的組成物において、活性のある目的の化合物は、疾患の進行または状態に対し所望の作用を生じるのに十分量で含まれる。

#### 【0065】

この活性成分を含有する薬学的組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、舐剤、水性または油性懸濁剤、分散可能な散剤または顆粒剤、乳剤および米国特許出願第20020012680号に開示されているような自己乳化剤(self emulsification)、硬または軟カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤、液剤、バツカル剤、貼付剤、経口ゲル剤、チューインガム、咀嚼錠、発泡粉、および発砲錠などの、経口用途に適した形であることができる。経口用途が意図された組成物は、薬学的組成物の製造に関する当技術分野において公知の方法に従い調製することができ、このような組成物は、薬学的に洗練された(elegant)味の良い調製物を提供するために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、酸化防止剤および保存剤からなる群より選択される1種または複数の物質を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に適している、無毒で薬学的に許容される賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、セルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、乳糖、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムのような、不活性希釈剤；例えばコーンスターチ、またはアルギン酸のような、顆粒化剤および崩壊剤；例えばPVP、セルロース、PEG、デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴムなどの、結合剤；例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの、滑沢剤である。錠剤は、コーティングされていなくともよく、またはこれらは、腸溶性に、さもなければ胃腸管における崩壊および吸収を遅延し、これにより長期間の持続作用を提供する公知の技術により、コーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような遅延物質を使用してもよい。これらは、米国特許第4,256,108号；第4,166,452号；および、第4,265,874号に開示された技術によりコーティングされ、制御放出のための浸透圧治療的錠剤を形成しうる。

#### 【0066】

経口用途のための製剤は、活性成分が、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンのような、不活性固形希釈剤と混合されている、硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が、水または例えばピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油などの油性媒質と混合されている、軟ゼラチンカプセル剤として提示することもできる。加えて乳剤を、油類などの非水性混和成分と共に調製し、かつモノジグリセリド、PEGエステルなどの界面活性剤で安定化させることができる。

#### 【0067】

水性懸濁剤は、活性物質を、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合して含有する。このような賦形剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムのような懸濁化剤であり；分散剤または湿潤剤は、天然のホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸、例えばステアリン酸ポリオキシエチレンなどとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなどとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来した部分エステル、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどとの縮合生成物、並びに、エチレンオキシドの脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステル、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンとの縮合生成物であることができる。水性懸濁剤は、1種または複数の保存剤、例えばエチル、またはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸など、1種または複数の着色剤、1種または複数の矯味矯臭剤、並びに1種または複数の甘味剤、例えばショ糖もしくはサッカリンを含有してもよい。

#### 【0068】

10

20

30

40

50

油性懸濁剤は、活性成分を、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油などの植物油、または液体パラフィンのような鉱油中に製剤することができる。油性懸濁剤は、例えばビーズワックス、固形パラフィンまたはセチルアルコールのような増粘剤を含有してもよい。前述のような甘味剤、および矯味矯臭剤を、味の良い経口調製物を提供するために添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤を添加することにより、保存することができる。

#### 【0069】

水の添加による水性懸濁剤の調製に適した分散可能な散剤および顆粒剤は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1種または複数の保存剤と混合して提供する。適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に言及のものにより例示される。追加の賦形剤、例えば甘味剤、矯味矯臭剤および着色剤も存在しても良い。

10

#### 【0070】

本発明の薬学的組成物は、水中油型乳剤の形であってもよい。この油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱油、例えば液体パラフィンまたはそれらの混合物でありうる。適当な乳化剤は、天然のガム、例えばアラビアゴムまたはトラガカントガムなど、天然のホスファチド、例えばダイズ、レシチン、および脂肪酸とヘキシトール無水物に由来したエステルまたは部分的エステル、例えばモノオレイン酸ソルピタンなど、並びにその部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルピタンでありうる。この乳剤は、甘味剤および矯味矯臭剤を含んでもよい。

20

#### 【0071】

シロップ剤およびエリキシル剤は、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖などの甘味剤と共に製剤化することができる。このような製剤は、緩和剤、保存剤、矯味矯臭剤、および着色剤を含有してもよい。経口用液剤は、例えばシクロデキストリン、PEG、および界面活性剤と組み合わせて調製することができる。

#### 【0072】

この薬学的組成物は、滅菌した注射可能な水性または油性懸濁剤の形状であってもよい。この懸濁剤は、適当な分散剤または湿潤剤および前述の懸濁化剤を用い、公知の技術を用い製剤することができる。滅菌した注射可能な調製物は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液などの、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌した注射可能な液剤または懸濁剤でありうる。中でも使用することができる許容される溶剤および溶媒は、水、リンゲル液、および等張の塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌した不揮発油が、溶媒または懸濁媒体として都合良く使用される。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含むあらゆる銘柄の不揮発油を使用することができる。加えてオレイン酸のような脂肪酸の、注射可能な調製物中での用途が知られている。

30

#### 【0073】

本発明の化合物は、薬物の直腸投与のために坐剤の形状で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、常温では固形物であるが直腸温度で液体となり、従って直腸内で融解し薬物を放出するような適当な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製することができる。このような物質は、ココアバターおよびポリエチレングリコールを含む。加えてこれらの化合物は、液剤または軟膏剤を使用して、眼内送達により投与することができる。更にまた、本化合物の経皮的送達を、イオン浸透パッチなどにより実施することができる。外用使用のためには、本発明の化合物を含有する、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液、または懸濁液などが使用される。本明細書において使用される外用塗布は、口腔洗浄剤および含嗽剤を含むことも意味している。

40

#### 【0074】

### V. CCR1により調整される疾患の治療法

更に別の局面において、本発明は、CCR1介在性状態または疾患を有する対象へ前記式Iの化合物を治療的有效量投与することにより、CCR1介在性状態または疾患を治療する方法を提供する。本明細書において「対象」とは、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤ

50

ギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むが、これらに限定されない哺乳類等の動物を含むと定義される。

【0075】

CCR1は、免疫細胞機能、より一般的にはヒトのような哺乳類の広範な細胞型におけるCCR1発現に関連した機能の特異的局所を妨害または促進する標的を提供する。CCR1を阻害する化合物は、治療目的で、単球、マクロファージ、リンパ球、顆粒球、NK細胞、マスト細胞、樹状細胞、およびある種の免疫由来細胞(例えば、破骨細胞)の機能を調整するために特に有用である。従って本発明は、多種多様な炎症並びに免疫調節障害および疾患の予防および/または治療に有用である化合物に関する(Saekiら、Current Pharmaceutical Design、9:1201-1208(2003)参照)。

10

【0076】

例えば、CCR1の1種または複数の機能を阻害する本化合物は、炎症または免疫障害に関連した細胞浸潤を阻害(すなわち、低下または妨害)するために投与することができる。結果的に、白血球遊出または浸潤、走化性、エキソサイトーシス(例えば酵素、ヒスタミンの)または炎症メディエーター放出のような、1種または複数の炎症プロセスが阻害され得る。例えば、単球の炎症部位(例えば、関節炎における罹患した関節、またはMSにおけるCNS)への浸潤は、本方法により阻害することができる。

【0077】

同様に、CCR1の1種または複数の機能を促進する本化合物は、白血球遊出、走化性、エキソサイトーシス(例えば酵素、ヒスタミンの)または炎症メディエーター放出のような、炎症反応を刺激(誘導または増強)し、炎症プロセスの有益な刺激を生じるために投与される。例えば、単球を動員し、細菌感染を根絶することができる。

20

【0078】

炎症、免疫障害および感染症に関連した疾患および状態は、本発明の方法を用い治療することができる。好ましい状態において、この疾患または状態においては、炎症または自己免疫応答を調整するために、単球、マクロファージ、リンパ球、顆粒球、NK細胞、マスト細胞、樹状細胞、またはある種の免疫由来細胞(例えば、破骨細胞)などの免疫細胞の作用が阻害または促進されている。

【0079】

状態の1つの群において、ヒトまたは他の種の慢性疾患を含む疾患または状態は、CCR1機能のモジュレーターにより治療することができる。これらの疾患または状態は以下を含む：(1)アレルギー性疾患、例えば全身アナフィラキシーまたは過敏反応、薬物アレルギー、昆虫の刺創アレルギーおよび食物アレルギーなど、(2)炎症性腸疾患、例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎および腸炎など、(3)膣炎、(4)乾癬および炎症性皮肤病、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹および掻痒、(5)脈管炎、(6)脊椎関節炎、(7)強皮症、(8)喘息および呼吸器系アレルギー疾患、例えばアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患など、(9)自己免疫疾患、例えば線維筋痛症、強皮症、強直性脊椎炎、若年性RA、スティル病、多関節若年性RA、少関節若年性RA、リウマチ性多発性筋痛、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、変形性関節炎、多関節関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑狼瘡、I型糖尿病、II型糖尿病、糸球体腎炎など、(10)移植拒絶反応(同種移植片拒絶反応および移植片対宿主疾患を含む)、並びに(11)望ましくない炎症反応または免疫障害を阻害すべき他の疾患、例えば、アテローム動脈硬化症を含む心臓血管疾患、筋炎、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病)、脳脊髄炎、髄膜炎、肝炎、腎炎、敗血症、サルコイドーシス、アレルギー性結膜炎、耳炎、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔炎、ベーチェット病および痛風など、並びに(12)セリアック病のような、免疫を介する食物アレルギー。

30

40

【0080】

別の状態の群において、疾患または状態は、CCR1機能のモジュレーターにより治療することができる。CCR1機能のモジュレーターにより治療される疾患の例は、癌、心臓血管疾患、血管新生、または新生血管形成が役割を果たす疾患(新生物形成疾患、網膜症および

50

黄斑変性)、感染疾患(ウイルス感染症、例えばHIV感染症、および細菌感染症)、並びに臓器移植状態および皮膚移植状態のような、免疫抑制疾患である。「臓器移植状態」という用語は、骨髄移植状態および固形臓器(例えば、腎臓、肝臓、肺、心臓、脾臓、またはそれらの組合せ)移植状態を含むことを意味している。

【0081】

従って本発明の化合物は、多種多様な炎症および免疫調節障害および疾患の予防および治療に有用である。

【0082】

治療される疾患および対象の状態に応じて、本発明の化合物は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、槽内の注射または注入、皮下注射または埋め込み剤)、吸引スプレー、点鼻、経膣、経直腸、舌下、または外用の投与経路で投与することができ、かつ各投与経路について適当な、常用の無毒で薬学的に許容される担体、アジュバント、および溶剤を含有する適当な単位用量製剤に、単独または一緒に、処方することができる。

10

【0083】

ケモカイン受容体の調整を必要とする状態の治療または予防において、適当な用量レベルは、一般に約0.001~100mg/kg患者体重/日であり、これは単回または反復投与量で投与することができる。好ましくは、この用量レベルは、約0.01~約25mg/kg/日であり;より好ましくは、約0.05~約10mg/kg/日である。適当な用量レベルは、約0.01~25mg/kg/日、約0.05~10mg/kg/日、または約0.1~5mg/kg/日であってよい。この範囲内で、用量は、0.005~0.05、0.05~0.5、または0.5~5.0mg/kg/日であってよい。経口投与に関して、これらの組成物は、治療される患者への用量の対症調節のために、好ましくは活性成分1.0~1000mg、特に活性成分1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0mgを含有する錠剤の形状で提供される。これらの化合物は、1日1~4回、好ましくは1日に1または2回の投与様式で投与することができる。

20

【0084】

しかし、いずれか特定の患者に関する具体的な用量レベルおよび投与頻度は、変動してもよく、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、対象の年齢、体重、遺伝的特徴、全身の健康状態、性別、および食事、更には投与の様式および時間、排泄速度、併用薬、並びに治療を受ける対象に関する特定の状態の重症度を含む、様々な要因によって決まることは理解されるものと思われる。

30

【0085】

炎症、免疫障害、感染症、および癌に関連した疾患および状態は、本発明の化合物、組成物、および方法により治療または予防することができる。

【0086】

本発明の化合物および組成物は、炎症または自己免疫障害のような関心対象となる状態または疾患、炎症性腸疾患、リウマチ様関節炎、変形性関節炎、乾癬性関節炎、多関節性関節炎、多発性硬化症、アレルギー疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、および喘息を含む状態および疾患、並びに前述のそれらの病理を予防および治療するための関連した用途を有する他の化合物および組成物と組み合わせることができる。

40

【0087】

例えば、炎症または自己免疫の治療もしくは予防または例えば関節炎に関連した骨量減少において、本化合物および組成物は、オピエートアゴニストのような抗炎症剤または鎮痛剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤のようなリボキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤のようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤、インターロイキン1阻害剤のようなインターロイキン阻害剤、NMDAアンタゴニスト、一酸化窒素阻害剤または一酸化窒素合成阻害剤、非ステロイド系抗炎症剤、またはサイトカイン抑制性抗炎症剤、例えばアセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルフィン、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカムのような化合物、ステ

50

ロイド系鎮痛剤、サフェンタニル、サリナック、テニダップなどと共に使用することができる。同様に、本化合物および組成物は、先に列記された鎮痛剤；増強剤、例えばカフェイン、H<sub>2</sub>アンタゴニスト(例えば、ラニチジン)、シメチコン、水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウムなど；うっ血除去薬、例えばフェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボデスオキシエフェドリンなど；鎮咳薬、例えばコデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストロメトローファン；利尿薬；および、鎮静性または非鎮静性の抗ヒスタミンと共に投与することができる。

【0088】

同様に、本発明の化合物および組成物は、本発明の化合物および組成物が有用であるような疾患または状態の治療、予防、抑制、または改善に使用される他の薬物と組み合わせて使用することができる。そのような他の薬物は、本発明の化合物または組成物と同時または順次に、それについて通常使用されている経路および量で投与することができる。本発明の化合物または組成物が、1種または複数の他の薬物と同時に使用される場合、本発明の化合物または組成物に加えそのような他の薬物を含有する薬学的組成物が好ましい。従って本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物または組成物に加え、1種または複数の他の活性成分または治療物質も含有するものを含む。個別にまたは同じのいずれかの薬学的組成物において投与される、本発明の化合物または組成物と組み合わせることができるその他の治療物質の例は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：(a)VLA-4  
20  
アンタゴニスト、(b)コルチコステロイド、例えばベクロメタゾン、メチルプレドニソロン、ベタメタゾン、プレドニソン、プレニソロン、デキサメタゾン、フルチカソン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、トリアムシノロン、サルメテロール、サルメテロール、サルブタモール、フォルメテロールなど；(c)免疫抑制薬、例えばシクロスポリン(シクロスポリンA、Sandimmun(登録商標)、Neoral(登録商標))、タクロリムス(FK-506、Prograf(登録商標))、ラパマイシン(シロリマス、Rapamune(登録商標))および他のFK-506型免疫抑制薬、並びに、ミコフェノレート、例えばミコフェノレート・モフェチル(CelIcept(登録商標))など；(d)抗ヒスタミン薬(H<sub>1</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト)、例えば、プロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デキシクロフェニラミン(dexchlorpheniramine)、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリプレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメブラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェクソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジンなど；(e)非ステロイド系喘息治療薬(例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール、およびビルブテロール)、テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、イプラトロピウムブロミド、ロイコトリエンアンタゴニスト(例えば、ザフルカスト(zafirlukast)、モンテルカスト、プラ  
30  
ンルカスト、イラルカスト、ボビルカスト、およびSKB-106,203)、ロイコトリエン合成阻害剤(ジロートン、BAY-1005)；(f)非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)、例えばプロピオン酸誘導体(例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸(bucloxic acid)、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルビ  
40  
プロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナック、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、フェンクロジック酸(fenclozic acid)、フェンチアザック(fentiazac)、フロフェナック(furofenac)、イブフェナック、イソキセパック、オキシピナック(oxpinac)、サリ  
50  
ナック、チオピナック(tiopinac)、トルメチン、ジドメタシン、およびゾメピラック)、フェナム酸誘導体(例えば、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸、およびトルフェナミン酸)、ピフェニルカルボン酸誘導体(例えば、ジフルニサー

10

20

30

40

50

ルおよびフルフェニサル)、オキシカム(例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、およびテノキシカム)、サリチル酸塩(例えば、アセチルサリチル酸およびスルファサラジン)およびピラゾロン(例えば、アパゾン、ベズピペリロン(bezpiperylon)、フェプラゾン、モフェブタゾン(mofebutazone)、オキシフェンブタゾンおよびフェニルブタゾン)など；(g)シクロオキシゲナーゼ2(COX-2)阻害剤、例えばセレコキシブ(Celebrex(登録商標))およびロフェコキシブ(Vioxx(登録商標))など；(h)ホスホジエステラーゼIV型阻害剤(PDE IV)；(i)金化合物、例えばアウラノフィンおよびアウロチオグルコース；(j)エタネルセプト(Enbrel(登録商標))、(k)抗体療法、例えばオルソクロン(OKT3)、デクリズマブ(Zenapax(登録商標))、パシリキシマブ(Simulect(登録商標))、およびインフリキシマブ(Remicade(登録商標))、(l)ケモカイン受容体の他のアンタゴニスト、特にCCR5、CXCR2、CXCR3、CCR2、CCR3、CCR4、CCR7、CX<sub>3</sub>CR1およびCXCR6；(m)滑沢薬または緩和薬、例えばベトラタムおよびラノリン、(n)角質溶解薬(例えば、タザロテン)、(o)ビタミンD<sub>3</sub>誘導体、例えば、カルシポトリエンまたはカルシポトリオール(Dovonex(登録商標))、(p)PUVA、(q)アンソラリン(Drithrocreme(登録商標))、(r)エトレチナート(Tegison(登録商標))およびイソトレチノイン、並びに(s)多発性硬化症治療薬、例えばインターフェロン-1 (Betaseron(登録商標))、インターフェロン-1 (アボネックス(登録商標))、アザチオプリン(Imurek(登録商標)、Imuran(登録商標))、酢酸グラチラマー(Capoxone(登録商標))、糖質コルチコイド(例えば、プレドニソロン)およびシクロホスファミド；(t)DMARDS、例えばメトトレキセートなど；(u)他の化合物、例えば5-アミノサリチル酸およびそれらのプロドラッグ；ヒドロキシシクロロキシン；D-ペニシラミン；代謝拮抗薬、例えば、アザチオプリン、6-メルカプトプリンおよびメトトレキセート；DNA合成阻害剤、例えばヒドロキシ尿素、および微小管作用薬(disrupter)、例えばコルヒチン。本発明の化合物の第二の活性成分に対する質量比は、変動してもよく、各成分の有効量によって左右される。一般に、各々の有効量を使用されるであろう。従って例えば、本発明の化合物がNSAIDと併用される場合、本発明の化合物のNSAIDに対する質量比は、一般に約1000:1～約1:1000、好ましくは約200:1～約1:200である。本発明の化合物の他の活性成分との併用は、一般に前述の範囲内であるが、各場合において、各活性成分の有効量を使用されるべきである。

【0089】

#### VI. 実施例

下記実施例は、例証のために提供されるが、特許請求の範囲を限定するものではない。

【0090】

以下に使用される試薬および溶媒は、Aldrich Chemical Co.(ミルウォーキー、WI、米国)のような、商業的供給業者から得ることができる。<sup>1</sup>H-NMRは、Varian Mercury 400MHz NMR分光装置において記録した。顕著なピークは、多重度(s、単一線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線)およびプロトン数の順で表とした。質量分析の結果は、質量/電荷比として、続けて各イオンの相対強度(括弧内)として報告した。表において、単m/e値は、最も一般的原子同位体を含むM+H(または、注記したように、M-H)イオンについて報告した。同位体パターンは、全ての場合において予想式に対応している。エレクトロスプレーイオン化(ESI)質量分析は、Hewlett-Packard MSDエレクトロスプレー質量分析装置において、試料送達のためにHP 1100 HPLCを用いた。通常検体は、メタノール中に0.1mg/mLで溶解し、1μLを質量分析装置へ送達溶媒と共に注入し、これを100～1500ダルトンで走査した。全ての化合物は、送達溶媒として1%ギ酸を含むアセトニトリル/水を用い、ポジティブESIモードで分析することができる。以下に提供された化合物は、送達系としてアセトニトリル/水中の2mM NH<sub>4</sub>OAcを使用する、ネガティブESIモードで分析することもできる。

【0091】

本発明の範囲内の化合物は、当業者に公知の様々な反応を使用し、以下に説明したように合成することができる。アリーールピペラジンサブユニットおよびヘテロ芳香族サブユニットの両方に有用な経路の試料は、以下に示した。下記の合成の説明において、アリーール

ピペラジンおよびピラゾール前駆体の一部は、商業的供給業者から入手した。商業的供給業者は、Aldrich Chemical Co.、Acros Organics、Ryan Scientific Incorporated、Oakwood Products Incorporated、Lancaster Chemicals、Sigma Chemical Co.、Lancaster Chemical Co.、TCI America、Alfa Aesar、Davos Chemicals、およびGFS Chemicalsを含む。これらの商業的に入手可能な化合物の一部の例は、図4A～4Cに示している。更に標準化学として、アリールピペラジンおよびヘテロ芳香族サブユニット(商業的に入手または下記の方法により調製のいずれか)の連結には、本発明の本文に記載のアセチル単位のような、適当に最適化されたリンカーを使用した。

【0092】

当業者は、代替法を使用して本発明の標的化合物を合成することができること、および本明細書の本文内に記載の方法は、網羅的ではなく、関心のある化合物の広く適用可能であり実践的な経路を提供することを認めるものと思われる。

10

【0093】

本出願の特許請求の範囲である分子は、異なるエナンチオマーおよびジアステロマー型で存在していてもよく、これらの化合物の全てのそのような変種が請求されている。

【0094】

位置異性体は、有機化学における一般的特性であり、本明細書に提供された特定の構造型に関して特に一般的である。当業者は、本明細書に記載の化合物に関して、ヘテロ芳香環系とのカップリング反応は、検出可能な位置異性体の1種または混合物のいずれかにつながり得ることを認めるであろう。

20

【0095】

本文の重要な化合物の合成に使用した例証的手法の詳細な記載は、それらを同定する物理的データにより、更にはそれらに関連した構造説明により、記載の分子に結びつけられる。

【0096】

場合によっては2種の位置異性体が、本発明のある化合物に存在することができる。例えば、ピラゾール部分が、ピラゾール環のいずれかの窒素原子を介してその分子の残余に連結している式IIIのような化合物を調製することができる。これらの場合、位置異性体は両方とも、生物学的特性を示し、および明確に描かれたかどうかを問わず、添付の全「特許請求の範囲」内であることが意味されている。

30

【0097】

当業者は、有機化学における標準の作業手法においては、酸および塩基が頻用されることも認めるであろう。本特許に記載の実験手法においては、固有の酸性または塩基性が必要とされれば、親化合物の塩が時には生成される。

【0098】

#### 実施例1

ピペラジン環は、正式には、以下の多くの方法で末端アリール単位に付着される：芳香族求核置換反応、金属が触媒するカップリング反応(第2級アミンのアリール化反応)、環拡大、転位反応、および環化反応など。同じく、様々な保護/脱保護戦略を利用することができる。従って、重要なアリールカップリング工程時には、最終分子構造の全てまたは一部のみが存在しうる。様々なこのようなアリールカップリング戦略の例を以下に説明する。

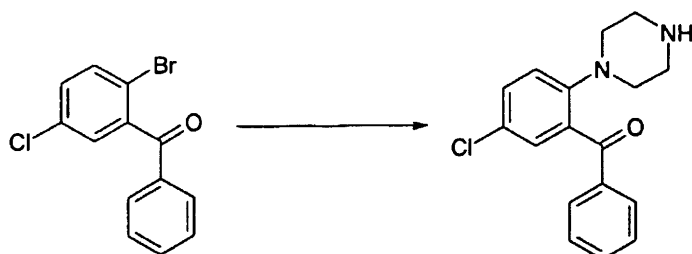
40

【0099】

プロトコールA：第2級アミンの金属が触媒するカップリング反応

(5-クロロ-2-ピペラジン-1-イル-フェニル)-フェニル-メタノンの合成

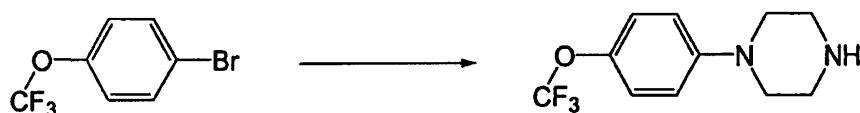




ピペラジン(3.6g、42.5mmol)、酢酸鉛(II)(0.007g、0.043mmol)、ナトリウムt-ブトキ  
ド(0.22g、2.4mmol)およびBINAP(0.042g、0.068mmol)を、10ml無水トルエン中、室温で15  
分間攪拌した。次に無水トルエン10mL中の(2-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-フェニル-メタ  
ノン(0.5g、1.7mmol)を、この反応混合液に添加した。反応混合液を、110℃で20時間還流  
し、セライト床を通してろ過し、トルエンで洗浄し、濃縮し、酢酸エチル中に吸収し、1.  
5(N)HCl溶液で3回抽出した。一緒にした水相を、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を、  
10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、その後酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした酢  
酸エチル層を、水および飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃  
縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製( $\text{CHCl}_3$ -MeOHで溶離)し、生成物として  
表題化合物を得た。

【0100】

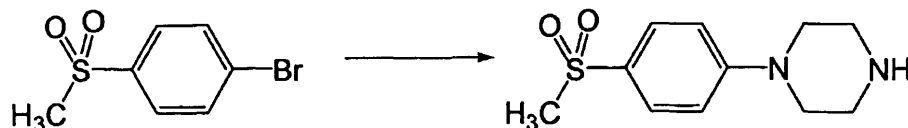
#### 1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペラジンの合成



ピペラジン(0.588g、6.84mmol)、酢酸鉛(II)(0.027g、0.123mmol)、ナトリウムt-ブト  
キシド(0.837g、10.06mmol)およびBINAP(0.154g、0.286mmol)を、10ml無水トルエン中、  
室温で15分間攪拌した。無水トルエン10mL中の4-トリフルオロメトキシブロモベンゼン(1  
.5g、6.22mmol)を、この反応混合液に添加した。その後反応混合液を、110℃で20時間還  
流した。反応混合液を、セライト床を通してろ過し、トルエンで洗浄し、濃縮し、酢酸エ  
チルを添加し、その後1.5(N)HCl水溶液で3回抽出した。一緒にした水相を、ジエチルエー  
テルで洗浄した。水相を、10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、その後酢酸エチルで3  
回抽出した。一緒にした酢酸エチル層を、水および飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸  
ナトリウム上で乾燥し濃縮し、生成物を得た。

【0101】

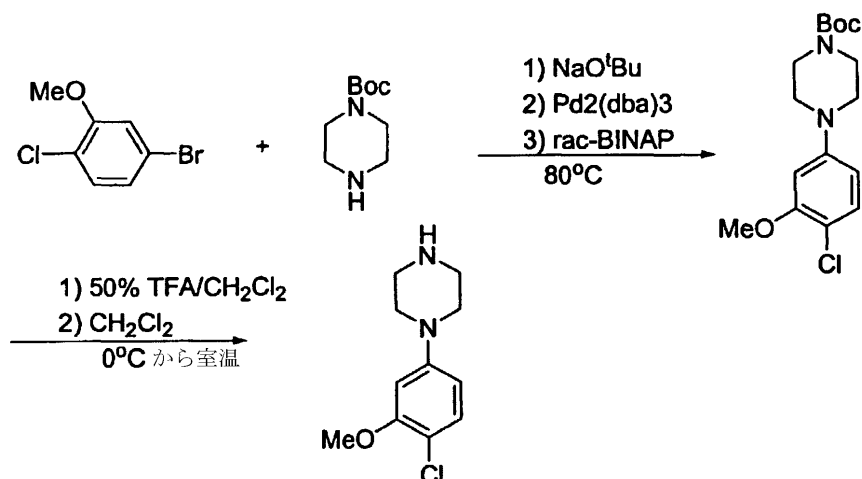
#### 1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピペラジンの合成



ピペラジン(0.98g、11.5mmol)、酢酸鉛(II)(0.017g)、ナトリウムt-ブトキシド(0.37g  
、4.2mmol)およびBINAP(0.049g)を、10ml無水トルエン中、室温で15分間攪拌した。無水  
トルエン10mL中の1-ブロモ-4-メタンスルホニル-ベンゼン(0.9g、3.8mmol)を、この反応  
混合液に添加した。その後反応混合液を、110℃で20時間還流した。反応混合液を、セラ  
イト床を通してろ過し、トルエンで洗浄した。トルエンを濃縮し、反応混合液を酢酸エチ  
ル中に吸収し、その後1.5(N)HCl溶液で3回抽出した。一緒にした水層を、ジエチルエー  
テルで洗浄した。水層を、10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、その後酢酸エチルで3回  
抽出した。一緒にした酢酸エチル層を、水および飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナ  
トリウム上で乾燥し、濃縮しおよびクロマトグラフィー(9/1- $\text{CHCl}_3$ /MeOH)に供し、生成物  
を得た。

## 【 0 1 0 2 】

## 1-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジンの合成



10

乾燥機で乾燥させたガラスバイアルに、5-ブロモ-2-クロロアニソール(1.0mmol)、N-Bocピペラジン(1.2mmol)、NaOtBu(1.4mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0){Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>} (0.0025mmol、0.5mol%)およびBINAP(0.0075mmol)を投入し、その後このバイアルを窒素でフラッシュし、キャップで密封した。この混合物を、80℃で一晩乾燥し、その後室温に冷却し、エーテルに溶解し、ろ過および濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーで、酢酸エチルにより精製し、4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルを生成した。

20

## 【 0 1 0 3 】

この生成物(約1mmol)を、塩化メチレン(10mL)に溶解し、反応混合液を0℃に冷却した。反応混合液に、TFA:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2:1)(全体で50%)をゆっくり添加し、この反応液を室温に温めた。TLC(酢酸エチル:ヘキサン1:1)が、出発材料全体の消費を示す場合、溶媒を除去し、油状残渣を酢酸エチルに吸収し(2x25mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層を、MgSO<sub>4</sub>により乾燥し、溶媒を除去し、表題化合物を黄色油状物として得、これを放置により固化した。

30

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.18-7.22 (d, 1H), 6.44-6.48 (d, 1H), 6.36-6.42 (dd, 1H), 4.8 (s, 2H), 6.62-3.8 (m, 4H), 3.46-3.6 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164, 158.2, 156.4, 148, 119.2, 117, 52.8, 52.2, 48.5, 46.2, 42, 40.4

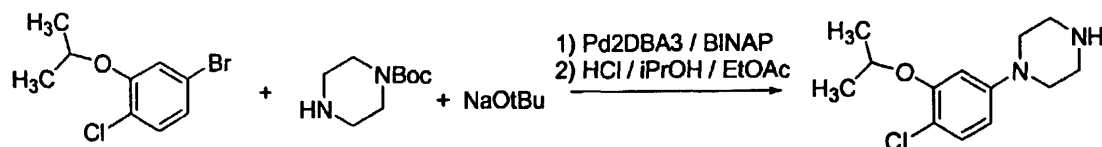
## 【 0 1 0 4 】

重要なBuckwaldカップリングを使用した同様の方法を、関連するフェニルピペラジンの調製に使用し、その一部の例を以下に列記した。

40

## 【 0 1 0 5 】

## 1-(4-クロロ-3-イソプロポキシ-フェニル)-ピペラジンの合成



N<sub>2</sub>大気下のフラスコ中で、1-ブロモ-3-イソプロポキシ-4-クロロベンゼン(調製は別所記載)を、1-Bocピペラジン1.11g(6mmol)、ナトリウムt-ブトキシド672mg(7.0mmol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1,1'-ビナフチル93mg(0.15mmol)、およびトリス(ジベ

50

ンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)45mg(0.05mmol)と一緒にし、この混合液を85℃で3.5時間加熱した。得られた残渣を、エーテルおよび酢酸エチルの1/1混合物と水との間で分配し、これらの相を分離した。エーテル/酢酸エチル相を、1容量のヘキサンで希釈し、0.5Mリン酸緩衝液(pH=7)で2回、並びに1M NaOHおよびブラインで各々1回洗浄した。最終の有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、油状物とした。この油状物を、酢酸エチルに溶解し、エーテルおよびメタノール中の2M HClを各々10mL添加し、晶出後生成物をろ過により単離した。

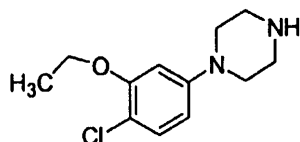
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz): 7.23 (d,

1H), 6.69 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.28 (m, 8H), 1.20 (d, 6H) ppm

10

【 0 1 0 6 】

#### 1-(4-クロロ-3-エトキシ-フェニル)-ピペラジンの合成



エーテル形成反応時のイソプロパノールの代わりにエタノールを添加する点のみを変更し、(4-クロロ-3-イソプロポキシ-フェニル)-ピペラジン塩酸塩を得るために使用したものと  
同じ手法に従い、表題化合物を得た。

20

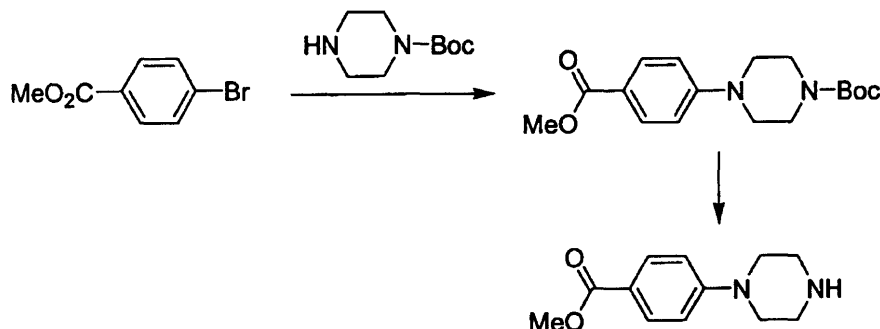
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,

400MHz) 7.22 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.29 (m, 8H), 1.25 (t, 3H)

ppm

【 0 1 0 7 】

#### 4-ピペラジン-1-イル-安息香酸メチルエステルの合成



30

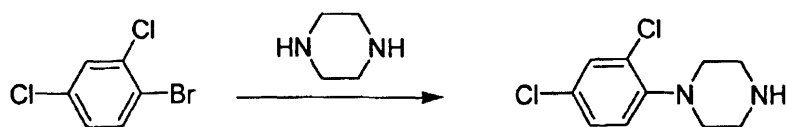
BINAP(230mg、0.37mmol)、酢酸鉛(II)(417mg、0.186mmol)、tBuONa(1.25g、13mmol)、N-bocピペラジン(1.9g、10.2mmol)およびTHF(40mL)を、一緒に混合し、窒素大気下室温で30分間攪拌した。THF(10mL)中の4-ブロモメチル安息香酸(2g、9.3mmol)を、この混合液に滴下し、70℃で14時間加熱した。その後過剰なTHFを、蒸発させ、酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、ブラインによる洗浄後の酢酸エチル層の濃縮および乾燥により得た。石油エーテル中の8%酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを行い、純粋なN-BOC保護された生成物を得た。この中間体(650mg、2.01mmol)を、メタノール(20mL)に溶解し、その後HCl飽和したエーテル(7mL)を添加した。この混合液を、室温で14時間攪拌し、濃縮した。この濃縮物を、石油エーテルで洗浄し、白色固形化合物4-ピペラジン-1-イル-安息香酸メチルエステルを得た。

40

【 0 1 0 8 】

#### 1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピペラジンの合成

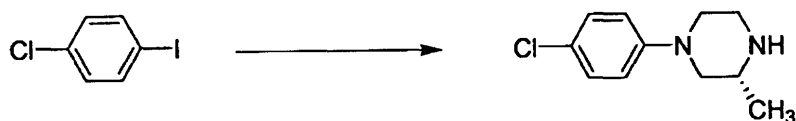
50



BINAP(219mg)、酢酸鉛(II)(397mg、0.176mmol)、*t*-BuONa(1.19g、12.3mmol)、ピペラジン(837mg、9.73mmol)およびTHF(40mL)と一緒に混合し、窒素大気下、室温で30分間撹拌した。THF(10mL)中の2,4-ジクロロプロモベンゼン(2g、8.84mmol)を、この混合液に滴下し、70℃で14時間加熱した。その後過剰なTHFを、蒸発させ、酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、ブラインによる洗浄後の酢酸エチル層の濃縮および乾燥により得た。CHCl<sub>3</sub>中の2% MeOHで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを行い、1-(2,4-ジクロロフェニル)-ピペラジンを得た。

【0109】

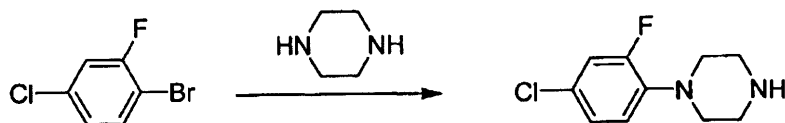
#### 1-(4-クロロ-フェニル)-3-(R)-メチル-ピペラジンの合成



一苺丸底フラスコに、1-クロロ-4-ヨウ化ベンゼン(1.0g、0.0041mol)およびR(-)-2-メチルピペラジン(0.5g、0.005mol)、カリウム*t*-ブトキシド(0.705g、0.0062mol)、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.095g、0.0002mol)および1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン(0.073g、0.0001mol)を投入した。このフラスコを排気し、窒素を充填した。無水ジオキサン(20mL)を添加し、70℃で一晩撹拌した。この反応混合液を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過した。粗化合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製した。この化合物を、エーテルに溶解し、気体HClで掃流し、1-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-ピペラジンを得た。

【0110】

#### 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジンの合成

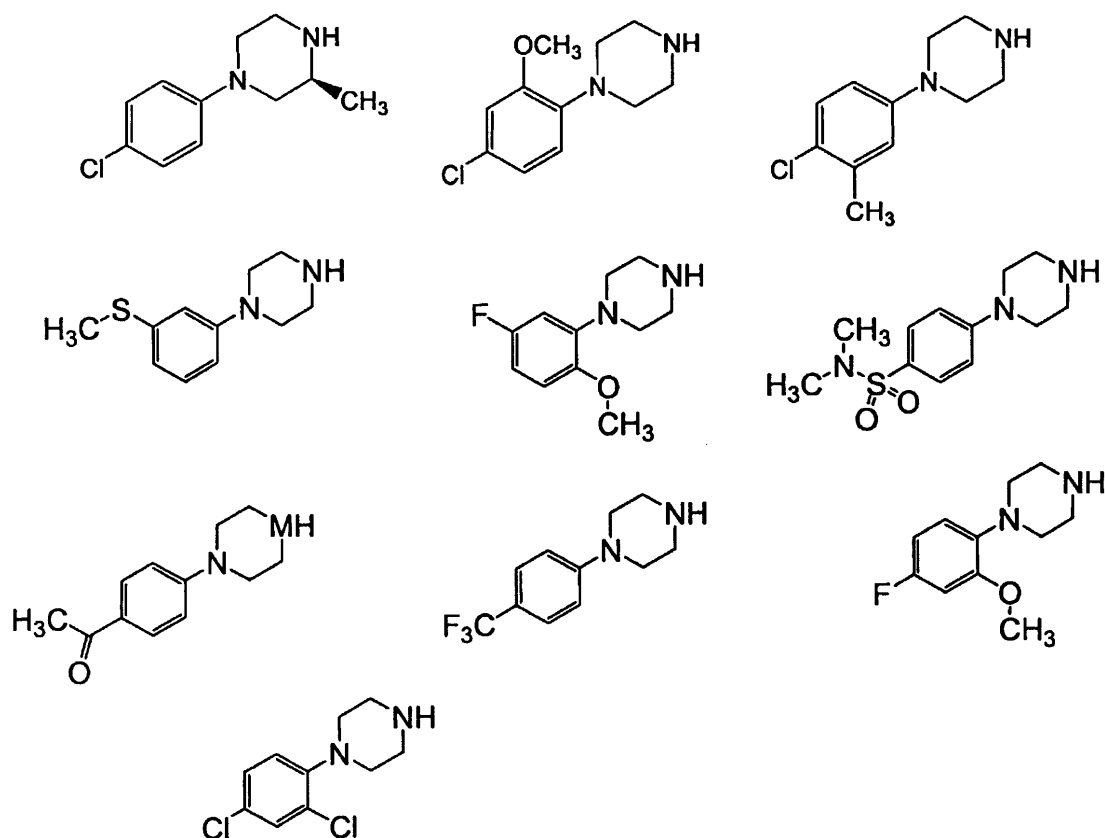


ピペラジン(1.5g、17.8mmol)、酢酸鉛(II)(0.032g、0.143mmol)、ナトリウム*t*-ブトキシド(0.688g、10.06mmol)およびBINAP(0.18g、0.286mmol)を、無水トルエン10mL中室温で15分間撹拌した。無水トルエン10mL中の1-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロベンゼン(1.5g、7.15mmol)を、反応混合液に添加した。その後、反応混合液を、110℃で20時間還流した。反応混合液を、セライト床を通してろ過し、トルエンで洗浄し、その後濃縮し、反応混合液を酢酸エチルに吸収し、1.5(N)HCl溶液で3回抽出した。一緒にした水層を、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を、10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、その後酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした酢酸エチル層を、水および飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、白色固形物の生成物を得た。

【0111】

#### 金属が触媒するアリール化法により合成されたアリールピペラジンの更なる例(プロトコールA)

多くの他のアリールピペラジン誘導体を、前述の具体的実験例に加え、同様のパラジウム介在型カップリング法を使用し、調製した。例を以下に示す。



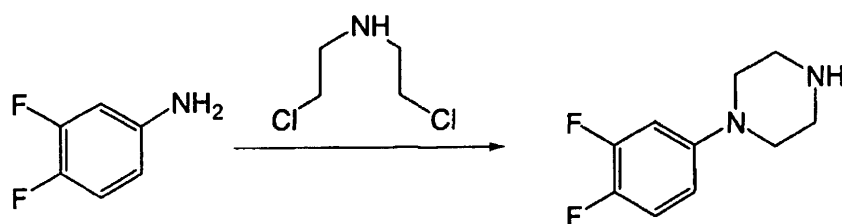
10

20

## 【 0 1 1 2 】

プロトコールB：環化反応によるピペリジン環の形成

1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジンの合成



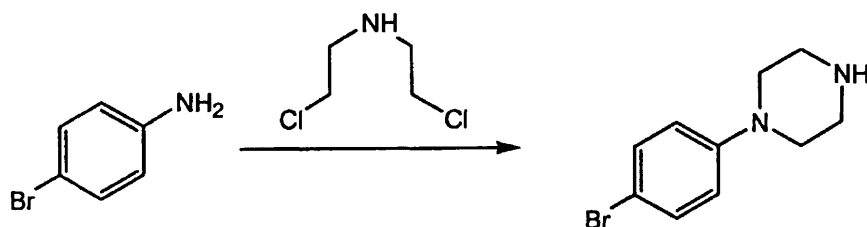
30

3,4-ジフルオロ-アニリン(1g、7.7mmol)を、無水n-ブタノール(10mL)中に溶解し、無水炭酸ナトリウム(3.2g、30mmol)をこれに添加し、反応混合液を、1時間窒素下で攪拌した。その後nBuOH(10mL)中のビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(1.38g、7.7mmol)を、この混合液ヘシリンジにより添加した。その後反応液を、120℃で48時間加熱した。nBuOHを、真空で蒸発させ、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層のNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>による乾燥、その後の濃縮により、粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて精製(クロロホルム/メタノール)し、1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジンを乳白色固形物として得た。

40

## 【 0 1 1 3 】

1-(4-ブromo-フェニル)-ピペラジンの合成

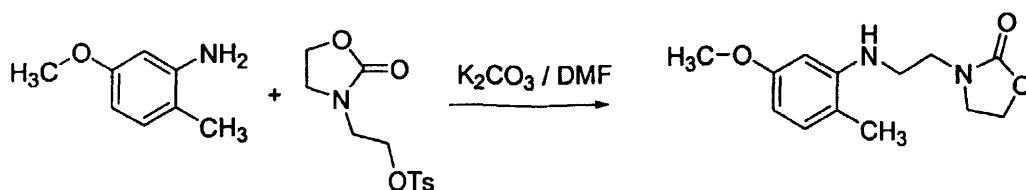


4-ブromo-アニリン(2g、1.162mmol)を、無水nBuOH(25mL)に吸収し、無水炭酸カリウム(4.8g、34.8mmol)をこれに添加し、窒素下室温で1時間攪拌した。その後nBuOH(10mL)中のビス-(2-クロロエチル)アミン塩酸塩2(2.49g、13.9mmol)を、混合液にシリンジを使って添加した。この反応塊をその後、100℃で12時間加熱した。nBuOHを、真空で蒸発させ、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥し、続けて濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール)で精製し、表題化合物を得た。

【0114】

プロトコールC：開環/閉環戦略によるピペリジン環形成

3-[2-(5-メトキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-エチル]-オキサゾリジン-2-オンの合成



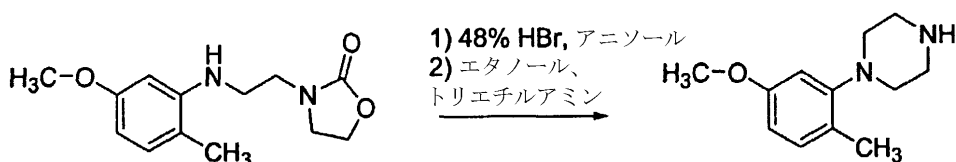
フラスコに、トルエン-4-スルホン酸,2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-エチルエステル2.95g(10.3mmol)、2-メチル-5-メトキシアニリン1.56g(11.4mmol)、炭酸カリウム2.5g(18.7mmol)、および無水ジメチルホルムアミド22mLを添加し、この混合液を、100℃で7時間加熱した。この反応液を室温に冷却し、酢酸エチルと水の間で分配した。これらの相を分離し、酢酸エチル相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、濃縮して油状物とした。この油状物を、クロマトグラフィーにより精製し(120mLシリカ、60酢酸エチル/40ヘキサン)、対応する生成物を透明な油状物として得、乾燥により固化した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 6.81 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 4.92 (t, 1H),

4.21 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.95 (s, 3H) ppm

【0115】

1-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-ピペラジンの合成



フラスコ中の3-[2-(5-メトキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-エチル]-オキサゾリジン-2-オン505mg(2.0mmol)に、酢酸中の48% HBr 2mL、酢酸1mL、およびアニソール1mLを添加し、この混合液を90℃で6時間加熱した。この溶液を室温に冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5mLを添加した。この生成物を晶出させ、ろ過により単離した。この固形物を、エタノール55mLに溶解し、トリエチルアミン201mg(2mmol)を添加し、この溶液を、3時間還流加熱した。その後溶液を真空で濃縮し、残渣をエーテルと水の間で分配した。これらの相を分離し、水相を1M NaOHで塩基性とした。その後水相を、酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした酢酸エチル相を、ブラインで1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、エーテル中の2M HClで酸性と

した。生成物を、ろ過により単離した。

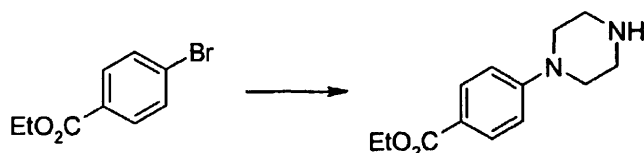
【0116】

アリール-ハロゲン置換法によるハロゲン化アリールおよびヘテロアリールハロゲン化物への様々なピペラジンの付加

必要であれば熱的に補助しつつ、直接のハロゲン置換戦略で、本明細書に提供される環系の構築のために、前述のような金属が介在する方法を補うことができる。

【0117】

4-ピペラジン-1-イル-安息香酸エチルエステルの合成



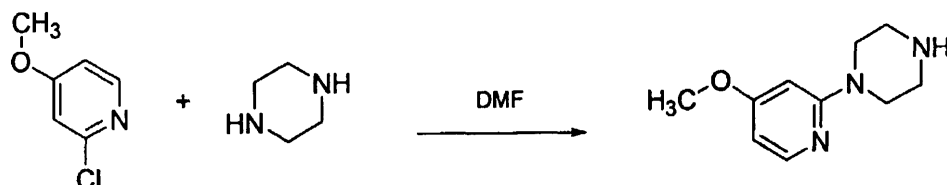
10

4-ブromo安息香酸(25g)およびエタノール(1000mL)に、濃硫酸(20g)を滴下した。この反応混合液を、85℃で一晩加熱した。反応液を冷却し、エタノールを蒸留により除去し、反応混合液を水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、10%炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、その後濃縮し、粗エステルを得た。4-ブromoエチル安息香酸(10.0g、0.0437mol)を、無水DMF 250mLに吸収させ、ピペラジン(37g、0.437mol)を、その後無水炭酸カリウム30g(0.2185mol)、TBAI 1.0gおよびヨウ化カリウム1.5gを添加した。この反応混合液を、135℃で一晩加熱した。反応混合液を、水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、水、その後ブラインで洗浄し、その後濃縮し、4-ピペラジン-1-イル-安息香酸エチルエステルを乳白色固形物として得た。

20

【0118】

1-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジンの合成



30

耐圧フラスコ中の2-クロロ-4-メトキシピリジン756mg(5.29mmol)およびピペラジン2.27g(26mmol)に、ジメチルホルムアミド2.7mLを添加し、この混合液を115℃で5時間加熱した。この溶液を冷却し、その後フラスコを開放し、得られたスラリーを、酢酸エチルと水の間で分配した。これらの相を分離し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。一緒にした酢酸エチル相を、ブラインで1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、ろ液をエーテル中の2M HClで酸性とした。生成物を一晩晶出させ、固形物をろ過により単離し、白色固形物として生成物を得た。

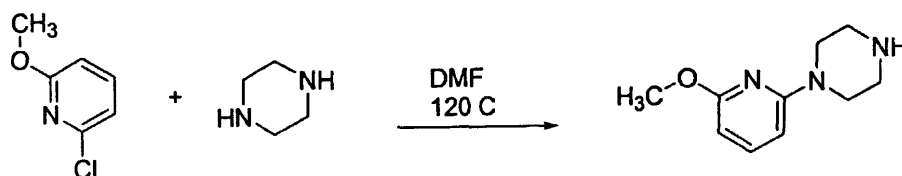
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400MHz)

7.72 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.36 (m, 4H) ppm

40

【0119】

1-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジンの合成



50

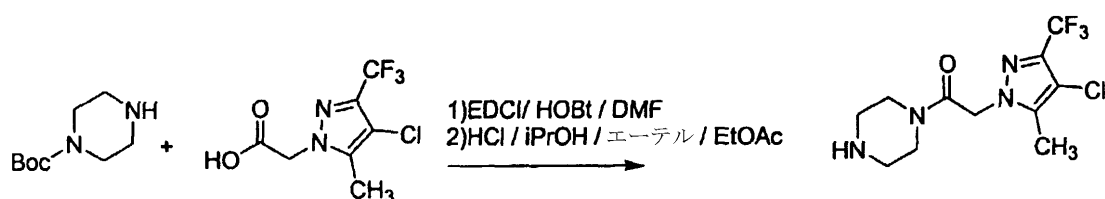
耐圧フラスコ中の2-クロロ-6-メトキシピリジン966mg(6.7mmol)およびピペラジン2.90g(34mmol)に、ジメチルホルムアミド3.3mLを添加し、この混合液を115℃で5時間加熱した。この溶液を冷却し、その後フラスコを開放し、得られたスラリーを、酢酸エチルと水の間で分配した。これらの相を分離し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。一緒にした酢酸エチル相を、ブラインで1回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、ろ液をエーテル中の2M HClで酸性とした。生成物を一晩晶出させ、固形物をろ過により単離し、白色固形物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) 7.73 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.26 (m, 4H) ppm

10

#### 【0120】

プロトコールD：アリール-ハロゲン置換法による精巧な(elaborated)ピペリジンの合成並びにアリールおよびヘテロアリールハロゲン化物への付加  
2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-ピペラジン-1-イル-エタノンの合成



20

0 のジメチルホルムアミド20mL中のBoc-ピペラジン1.69g(9.1mmol)、(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸2.0g(8.3mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.12g(8.3mmol)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸1.73g(9.1mmol)を添加した。この反応液を攪拌し、室温で一晩温め、その後エーテルと水の間で分配した。これらの相を分離し、エーテル相を1M HCl、水、1M NaOH、およびブラインで各1回洗浄した。その後エーテル相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、および濃縮して残渣とした。

30

#### 【0121】

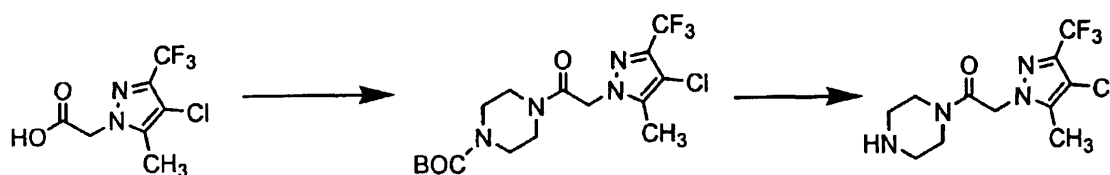
この粗残渣を、20mLエーテルおよび8mL酢酸エチルに溶解し、およびイソプロパノール中の5M HCl 20mLを添加した。1時間後、混合液を冷凍庫中に一晩放置した。この生成物を、ろ過により単離し、白色固形物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 9.21 (br s, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H) ppm

#### 【0122】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-ピペラジン-1-イル-エタノンの代替合成

40



(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸(1.5g、6.18mmol)を、無水DCM(20mL)に吸収し、0℃に冷却した。この冷混合液に、N-bocピペラジン(1.15g、6.18mmol)を添加し、引き続きT3P(8g、12.4mmol、EtOAc中50%溶液)を添加した。この

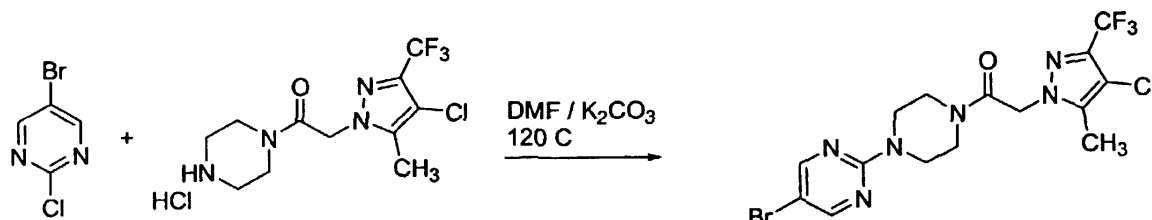
50



反応液を、一晩室温に放置した。混合液を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に希釈し、 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、ブラインで洗浄し、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )および濃縮し、エーテル-石油エーテルで完全に洗浄した粗生成物とし、4-[2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(1.2g、2.9mmol)を得た。これを、メタノール(25mL)中に溶解し0℃に冷却し、これにHCl飽和したエーテル(3mL)を添加した。混合液を室温で4時間攪拌し、濃縮した。MeOH/石油エーテルで晶出させ、生成物を得た。

【 0 1 2 3 】

1-[4-(5-ブロモ-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成(プロトコールD)



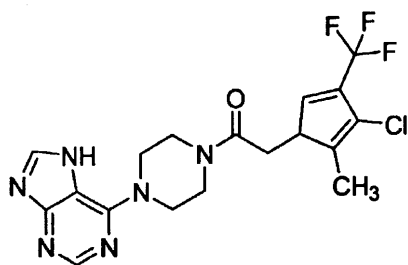
バイアル中の2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-ピペラジン-1-イル-エタノン塩酸塩86mg(0.25mmol)、炭酸カリウム76mg(0.6mmol)、および5-ブロモ-2-クロロピリミジン48mg(0.3mmol)に、無水ジメチルホルムアミド0.7mLを添加し、この混合液を120℃で12時間加熱した。この反応液を室温に冷却し、酢酸エチルと水の間で分配した。これらの相を分離し、水相を酢酸エチルで1回逆抽出した。一緒にした酢酸エチル相を、水、0.5Mリン酸緩衝液(pH=7)、水、1M NaOH、およびブラインで各1回洗浄した。酢酸エチル相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、およびエーテル中の2M HClで酸性とし、生成物を粉末として沈殿させた。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.48 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 467.0, found 466.9

【 0 1 2 4 】

アリール-ハロゲン置換法により調製した本発明の追加化合物

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(7H-プリン-6-イル)ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

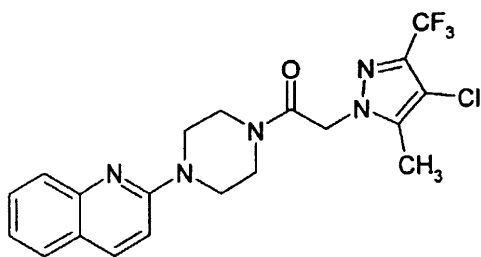


表題化合物を下記プロトコールDから調製し、ここで6-クロロプリンを、ヘテロアリールハロゲン化合物成分として使用した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.32 (br, 2H), 4.22 (br, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) expect M+H = 429.1, found 429.0

【 0 1 2 5 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)エタノンの合成



10

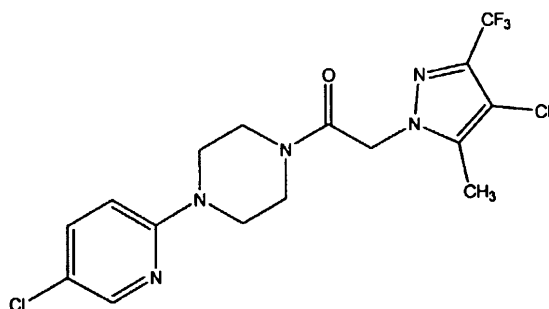
表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで2-クロロキノリンを、ヘテロアリールハロゲン化物成分として使用した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.44 (d, 1H),  
8.29 (br, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.14 (br, 2H),  
4.01 (br, 2H), 3.78 (br, 2H), 3.70 (br, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm; MS (ES) expect  $M+H = 438.1$ ,  
found 438.0

【 0 1 2 6 】

20

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



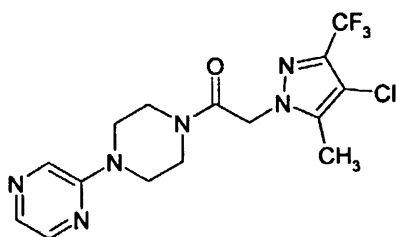
30

表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで2,5-ジクロロピリジンを、ヘテロアリールハロゲン化物成分として使用した。MS(ES) expect  $M+H=422.1$ , found=422.0 ; HP LC保持時間=4.75分 (Agilent Zorbax SB-C18、2.1X50mm、5  $\mu$ 、35 )、20% から95%Bの4.5分勾配、95%Bでの1.1分洗浄を使用 (A=0.1%ギ酸/5%アセトニトリル/94.9%水、B=0.08%ギ酸/99.9%アセトニトリル)

【 0 1 2 7 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']-ビピリジニル-4-イル)-エタノンの合成

40



表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで2-クロロピラジンを、ヘテロアリ

50

ールハロゲン化物成分として使用した。

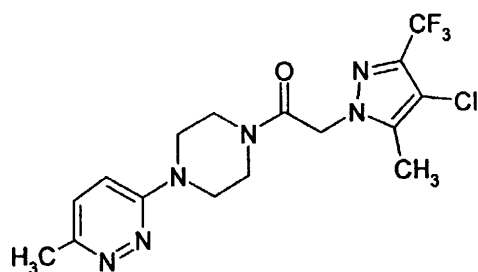
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.34 (s, 1H), 8.09

(d, 1H), 7.85 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)

ppm; MS (ES) expect  $M+H = 389.1$ , found 389.0

【 0 1 2 8 】

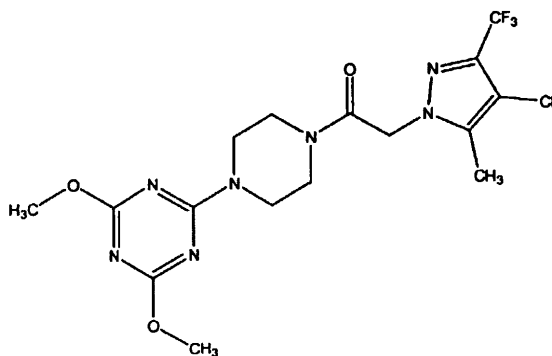
2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(6-メチルピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで3-クロロ-6-メチルピリダジンを、ヘテロアリアルハロゲン化物成分として使用した。MS(ES) expect  $M+H=403.1$ , found=403.0 ; HPLC保持時間=1.68分(Agilent Zorbax SB-C18、2.1X50mm、5  $\mu$ 、35 )、20%から95% Bの4.5分勾配、95% Bでの1.1分洗浄を使用(A=0.1% ギ酸/5% アセトニトリル/94.9% 水、B=0.08% ギ酸/99.9% アセトニトリル)

【 0 1 2 9 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4,6-ジメトキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで2-クロロ-4,6-ジメトキシトリアジンを、ヘテロアリアルハロゲン化物成分として使用した。MS(ES) expect  $M+H=450.1$ , found=450.0 ; HPLC保持時間=4.24分(Agilent Zorbax SB-C18、2.1X50mm、5  $\mu$ 、35 )、20%から95% Bの4.5分勾配、95% Bでの1.1分洗浄を使用(A=0.1% ギ酸/5% アセトニトリル/94.9% 水、B=0.08% ギ酸/99.9% アセトニトリル)

【 0 1 3 0 】

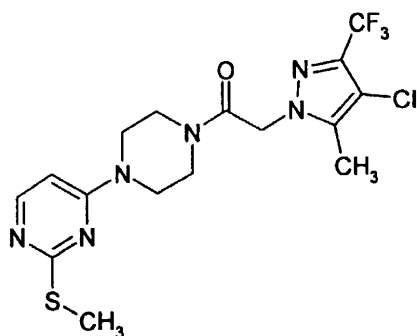
2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10

20

30

40



10

表題化合物をプロトコールDに従い調製し、ここで4-クロロ-2-メチルチオピリミジンを、ヘテロアリアルハロゲン化物成分として使用した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,

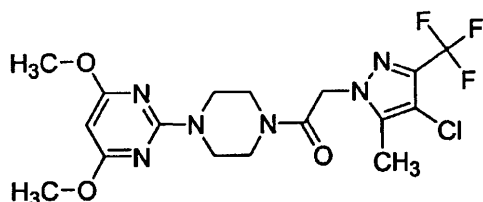
400MHz) 8.16 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.90 (br m, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.57 (s,

3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) expect  $M+\text{Na} = 435.1$ , found 435.0

【 0 1 3 1 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

20

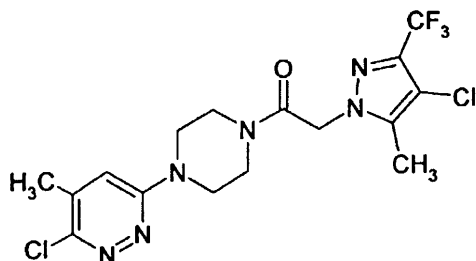


表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで2-クロロ-4,6-ジメトキシピリミジンを、ヘテロアリアルハロゲン化物成分として使用した。MS(ES) expect  $M+H=449.1$ , found=449.0 ; HPLC保持時間=4.92分(Agilent Zorbax SB-C18、2.1X50mm、5 $\mu$ 、35 )、20%から95%Bの4.5分勾配、95%Bでの1.1分洗浄を使用(A=0.1%ギ酸/5%アセトニトリル/94.9%水、B=0.08%ギ酸/99.9%アセトニトリル)

30

【 0 1 3 2 】

1-[4-(6-クロロ-5-メチル-ピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



40

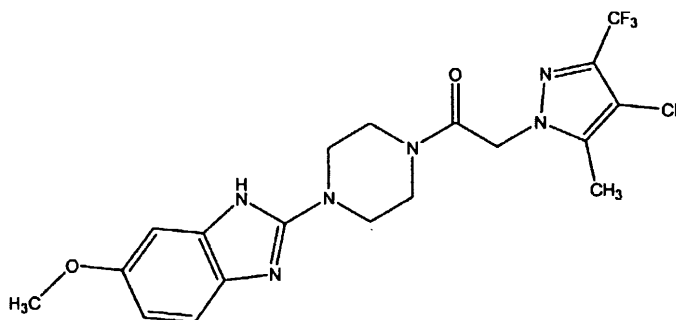
表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジンを、ヘテロアリアルハロゲン化物成分として使用した。MS(ES) expect  $M+H=437.1$ , found =437.0 ; HPLC保持時間=4.17分(Agilent Zorbax SB-C18、2.1X50mm、5 $\mu$ 、35 )、20%から95%Bの4.5分勾配、95%Bでの1.1分洗浄を使用(A=0.1%ギ酸/5%アセトニトリル/94.9%水、B=0.08%ギ酸/99.9%アセトニトリル)

【 0 1 3 3 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(5-メトキシ-1-

50

H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



10

表題化合物を、プロトコールDに従い調製し、ここで2-クロロ-5-メトキシベンズイミダゾールを、ヘテロアリールハロゲン化物成分として使用した。MS(ES) expect  $M+H=457.1$ 、found=457.0; HPLC保持時間=2.85分(Agilent Zorbax SB-C18、2.1X50mm、5 $\mu$ 、35)、20%から95%Bの4.5分勾配、95%Bでの1.1分洗浄を使用(A=0.1%ギ酸/5%アセトニトリル/94.9%水、B=0.08%ギ酸/99.9%アセトニトリル)

【0134】

アリールピペラジン環系の正規の構築後のその更なる官能基化(functionalization)

本発明の重要な化合物は、他の選択された置換基に加え、2位または4位にハロゲン原子を有する。これを導入する方法を下記項に説明する。

20

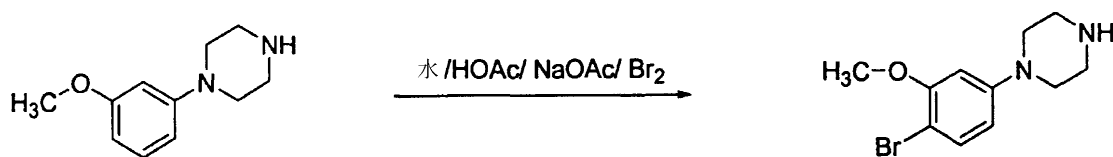
【0135】

アリールピペラジン環系内のアリール環の官能基化は、一般に、下記実施例に例示されたような、ピペラジン環の導入の前後に生じる。

【0136】

プロトコールE：ピペラジン環系の結合後の芳香族系のハロゲン化の選択例

1-(4-ブromo-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン塩酸塩の合成



30

0 の酢酸70mL中および水15mL中の1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩2.33g(8.8mmol)および酢酸ナトリウム756mg(9.7mmol)の溶液に、臭素1.55g(9.7mmol)を添加した。1時間後、この反応液を真空中で濃縮して油状物とし、この油状物を酢酸エチルと1M NaOHの間で分配した。これらの相を分離し、酢酸エチル相を水およびブラインで各1回洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、およぼろ液を真空中で濃縮して油状物とした。この油状物を、メタノールの最小容量に溶解し、この溶液を、エーテル中の2M HClで酸性とした。生成物を、ろ過により単離した。

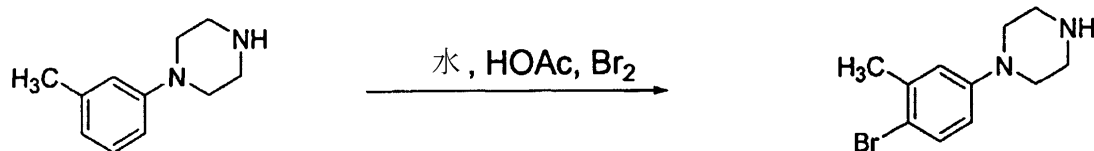
$^1H$  NMR ( $D_2O$ ,

40

400MHz) 7.36 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (m, 8H) ppm

【0137】

1-(4-ブromo-3-メチル-フェニル)-ピペラジン塩酸塩の合成



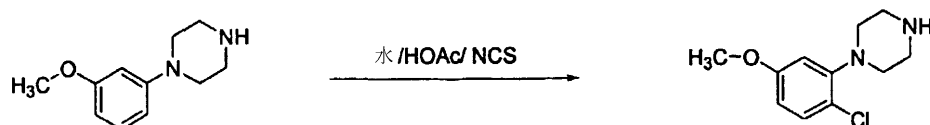
0 の酢酸9mL中および水1mL中の1-(3-メチルフェニル)ピペラジン二塩酸塩966mg(4.0mmol)の溶液に、臭素640mg(4.0mmol)を添加した。1時間後、この反応液を真空中で濃縮して油状物とし、この油状物を酢酸エチルと1M NaOHの間で分配した。これらの相を分離し、酢酸エチル相を水およびブラインで各1回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、およびろ液を真空中で濃縮して油状物とした。この油状物を、メタノールの最小容量に溶解し、この溶液を、エーテル中の2M HClで酸性とした。生成物を、ろ過により単離した。

10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) 7.37 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.37 (m, 8H), 2.17 (s, 3H) ppm

【 0 1 3 8 】

1-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-ピペラジン塩酸塩の合成



20

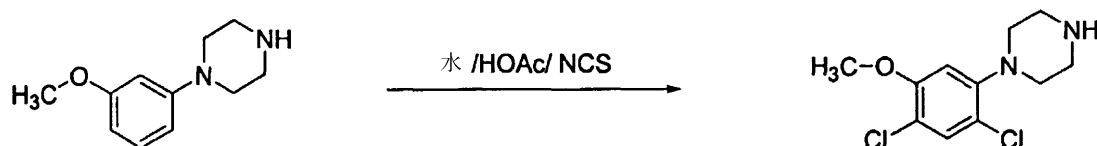
0 の酢酸120mLおよび水30mL中の1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩5.3g(20mmol)の溶液に、N-クロロスクシンイミド3.3g(20mmol)を添加した。5時間後、この反応液を真空中で濃縮して油状物とし、この油状物を酢酸エチルと1M NaOHの間で分配した。これらの相を分離し、酢酸エチル相を水およびブラインで各1回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、およびろ液を真空中で濃縮して油状物とした。この油状物を、メタノールの最小容量に溶解し、この溶液を、エーテル中の2M HClで酸性とした。生成物をろ過により単離した。

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz) 7.28 (d, 1H), 6.66 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.20 (m, 4H) ppm

【 0 1 3 9 】

1-(2,4-ジクロロ-5-メトキシ-フェニル)-ピペラジン塩酸塩の合成



40

0 の酢酸7mLおよび水4mL中の1-(3-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩530mg(2.0mmol)の溶液に、N-クロロスクシンイミド700mg(4.4mmol)を添加した。反応液を、2時間後氷/水浴中から取り出し、一晚攪拌した。12時間後、この反応液を真空中で濃縮して油状物とし、この油状物をエーテルと水の間で分配した。これらの相を分離し、水相を1M NaOHで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を水およびブラインで各1回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、およびろ液を真空中で濃縮して油状物とした。この油状物を、メタノールの最小容量に溶解し、この溶液を、イソプロパノール中の5M HClで酸性とし、酢酸エチルで希釈し、晶出させた。生成物を、ろ過により単離した。

50

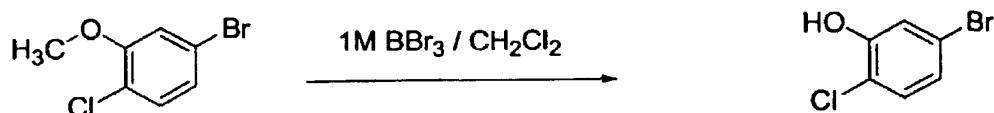
<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,

400MHz) 7.38 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.19 (m, 4H) ppm

【 0 1 4 0 】

プロトコールF：重要なアリールピペラジン部分にアクセスするためのピペリジン環系結合としての芳香族前駆体の脱メチル化/エーテル化の選択例

3-ブromo-6-クロロフェノールの合成



10

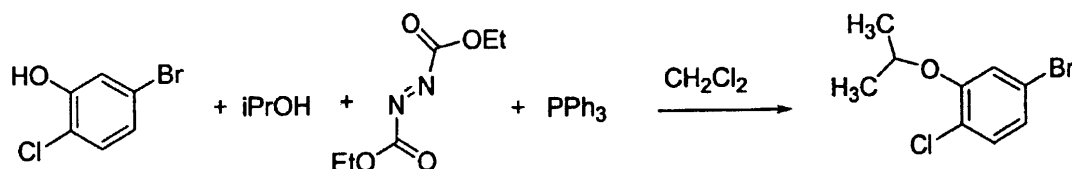
0 でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の三臭化ホウ素の1M溶液50mLに、5-ブromo-2-クロロアニソール5.71g(25.8mmol)を添加した。2時間後、この反応液を室温に温めた。5時間後、この溶液を0 に冷却し、メタノールで急冷した。得られる溶液を、水と酢酸エチルの間で分配し、これらの相を分離した。水相を、酢酸エチルで1回逆抽出した。一緒にした酢酸エチル相を、1容量のエーテルで希釈し、1M NaOHで2回抽出した。一緒にした塩基性水相を、12M HClで酸性とし、酢酸エチルで1回抽出した。最終酢酸エチル相を、ブラインで1回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上

20

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 10.66 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, 1H) ppm

【 0 1 4 1 】

1-ブromo-3-イソプロポキシ-4-クロロベンゼンの合成



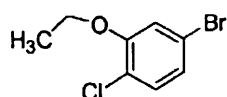
30

0 のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の25mL中のトリフェニルホスフィン1.70g(6.5mmol)に、ジエチルアゾジカルボキシレート1.14g(6.5mmol)を添加した。10分後、イソプロパノール390mg(6.5mmol)を添加し、その後迅速に3-ブromo-6-クロロフェノール1.03g(5.0mmol)を添加した。この反応は3時間以内に完了し、エーテルと水の間で分配した。これらの相を分離し、エーテル相をヘキサンで希釈し、10%水性メタノールで2回およびブラインで1回洗浄した。エーテル/ヘキサン相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、および真空中で濃縮し、透明な油状物として生成物を得た。

【 0 1 4 2 】

40

プロトコールF：同様の脱メチル化/エーテル化戦略を使用し構築された類似の環系の追加例

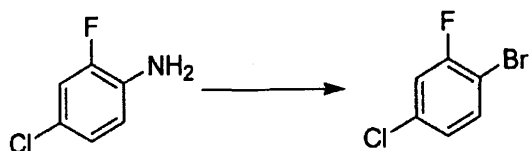


【 0 1 4 3 】

プロトコールG：アニリンからの精巧な臭化アリール合成の一般的手法

4-クロロ-2-フルオロ-1-ブromoベンゼンの合成

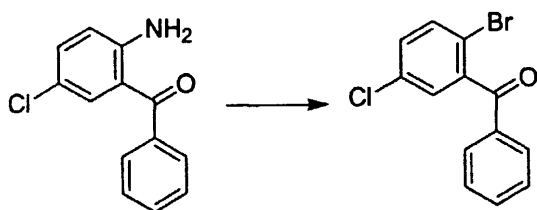
50



硝酸ナトリウム(2.35g、34.13mmol)溶液(40mL)を、HBr 170mL中の4-クロロ-2-フルオロアニリン(4.5g、31mmol)に、浴温度-10 で滴下し、その後この混合液を、浴温度-10 で30分間攪拌した。平行して、硫酸銅(10.22g、24.29mmol)および臭化ナトリウム(3.79g、36.8mmol)を混合し、反応混合液を60 で30分間加熱した。その後亜硫酸ナトリウム(2.66g、21.2mmol)を、この硫酸銅反応混合液に添加し、95 で30分間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、形成された固形物を水で洗浄し、白色固形の臭化銅(I)を調製した。ジアゾニウム塩を、HBr 40ml中の、新たに調製した臭化銅(I)に浴温度-10 で添加し、その後反応混合液を室温に温めた。反応混合液を、55 で20分間加熱し、冷却しおよびその後酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした有機層を、水および飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー(5:95酢酸エチル:石油エーテル)で精製し、固形生成物を得た。

【0144】

#### (2-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-フェニル-メタノンの合成



硝酸ナトリウム(2.5g、36.28mmol)溶液(40mL)を、HBr 100ml中のアニリン(7g、30.2mmol)に、浴温度-10 で滴下し、その後混合液を、30分間浴温度-10 で攪拌し、ジアゾニウム塩を作成した。

【0145】

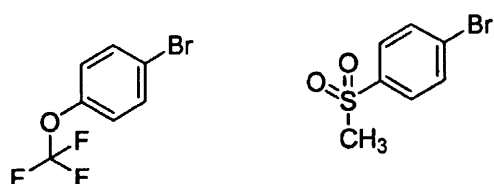
硫酸銅(10.22g、24.29mmol)および臭化ナトリウム(3.79g、36.8mmol)を、60 で30分間加熱した。その後亜硫酸ナトリウム(2.66g、21.2mmol)を、硫酸銅反応混合液に添加し、95 で30分間加熱した。その後反応混合液を室温に冷却し、形成された固形物を水で洗浄し、臭化銅(I)の白色固形物を得た。

【0146】

ジアゾニウム塩を、HBr 40mL中の新たに調製した臭化銅(I)に、浴温度-10 で少しずつ添加し、反応混合液を室温に温めた。その後反応混合液を、55 で20分間加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした有機層を、水および飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。生成物を、DCM/石油エーテルで晶出させ、精製した。

【0147】

プロトコールG：同様のザントマイヤー(Sandmeyer)型戦略を用い構築された類似の環系の追加例



10

20

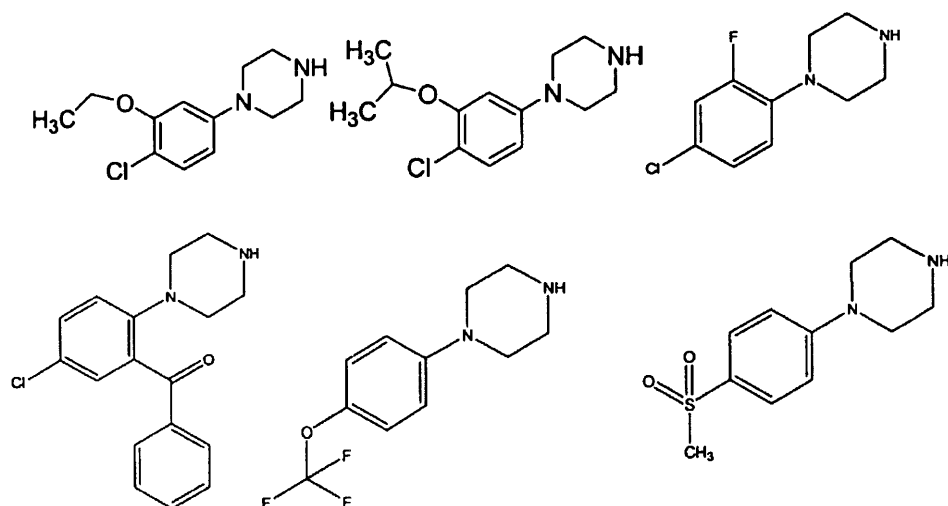
30

40

50



これらの先立つ臭化アリールおよび類似の物質を、既に説明した様々な化学において使用し、以下に列記するようなアリールピペラジン等にアクセスさせた。



10

#### 【 0 1 4 8 】

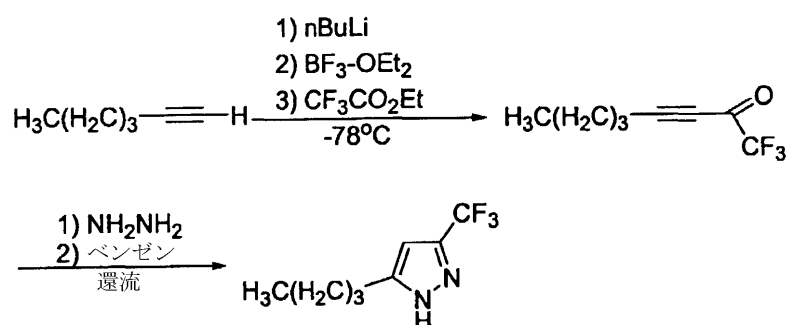
##### ヘテロ芳香族環系合成：コア環構造形成

重要なヘテロアリール環構造の合成に適用することができる化学の種類を、以下に列記した。これらは、環形成反応および環官能基化反応に分けられる。

20

#### 【 0 1 4 9 】

##### プロトコールH： 5-ブチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成



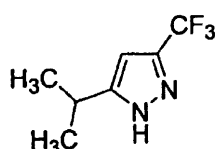
30

THF(30mL)中の1-ヘキシンの(3.37mL、29.4mmol)の溶液に、n-BuLi(2.78M、10.2mL、29.4mmol)を添加した。この溶液を、-78 で30分間攪拌し、その後CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Et(3.5mL、29.35mmol)およびBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>を連続して添加した。反応液を更に、-78 で2時間攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Clで急冷した。その後これを室温に温めた。THFを除去し、残渣をエーテルに吸収し、飽和ブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、減量した(reduced)。その後粗生成物をベンゼン(25mL)に溶解し、ヒドラジン(29.4mmol)を添加した。反応混合液を一晩還流し、その後冷却し、溶媒を蒸発し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)に吸収させ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮し、無色油状物として表題化合物を得た。

40

#### 【 0 1 5 0 】

##### 5-イソプロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

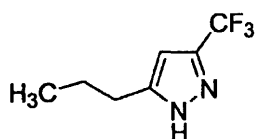


50

プロトコールHに従い、3-メチルブチンを、THF中のn-BuLi、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ 、および $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ で処理した。類似反応条件下でのベンゼン中におけるヒドラジンとの反応により、表題化合物を得た。

【0151】

#### 5-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

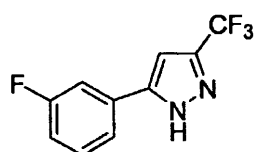


10

プロトコールHに従い、1-ペンチンを、THF中のn-BuLi、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ 、および $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ で処理した。類似反応条件下でのベンゼン中におけるヒドラジンとの反応により、表題化合物を得た。

【0152】

#### 5-(3-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成



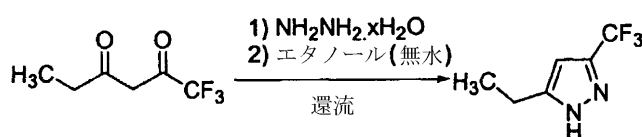
20

プロトコールHに従い、1-エチニル-3-フルオロ-ベンゼンを、THF中のn-BuLi、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ 、および $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ で処理した。類似反応条件下でのベンゼン中におけるヒドラジンとの反応により、表題化合物を得た。

【0153】

プロトコールI：ヒドラジンの -ジケトンとの縮合によるピラゾール合成のための一般的手法

#### 5-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成



30

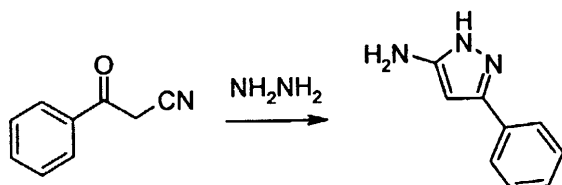
無水エタノール(10mL)中の1,1,1-トリフルオロ-ヘキサン-2,4-ジオン(1g、5.95mmol)の溶液に、0℃で $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{xH}_2\text{O}$ を滴下した。反応混合液を、1時間室温で温め、一晩還流した。その後エタノールを蒸発させ、残渣を酢酸エチル(20mL)に溶解し、飽和ブライン溶液および水で連続して洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮し、無色油状物として表題化合物を得た。

【0154】

プロトコールJ：ヒドラジンの -シアノケトンでの縮合によるピラゾール合成

40

#### 5-フェニル-1-ピラゾール-3-アミンの合成



無水エタノール40mL中のベンゾイルアセトニトリル2.0g(0.0138mol、1当量)に、無水ヒドラジン2.0g(0.0399mol、3当量)を添加し、反応混合液を、85℃で2時間攪拌した。エタ

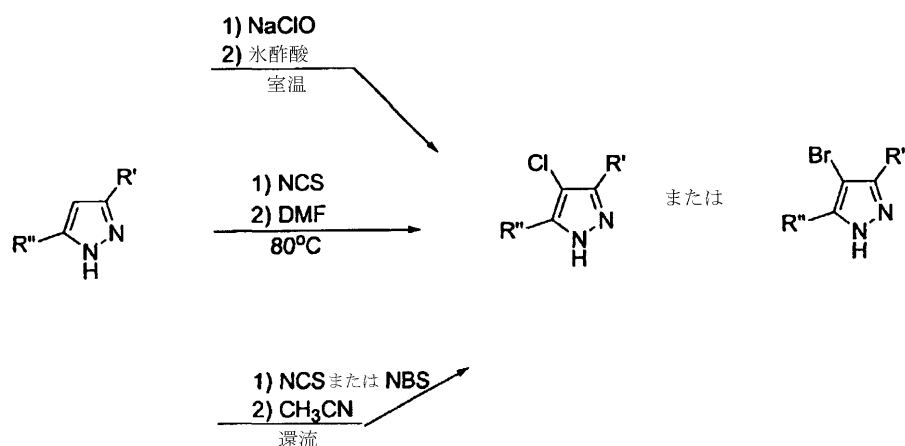
50

ノールを、真空下50 で除去した。5-フェニル-1-ピラゾール-3-アミンを黄色固形物として得、石油エーテル(100mL)で洗浄し、真空下で乾燥した。

【 0 1 5 5 】

官能基化されたヘテロアリアル環系の合成

ピラゾールの塩素化または臭素化

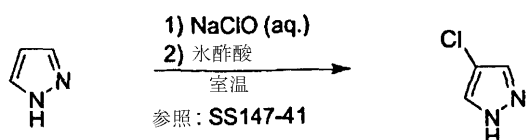


10

【 0 1 5 6 】

プロトコールK：氷酢酸中のNaOClによるピラゾールの塩素化

4-クロロ-1H-ピラゾールの合成

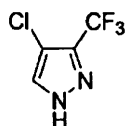


氷酢酸(4mL)中のピラゾール(0.5g、7.34mmol)の溶液に、NaOCl(0.55g、7.34mmol)を添加した。反応混合液を、室温で18時間放置し、その後飽和したNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液で中和し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x25mL)で抽出し、一緒にした有機層を蒸発させ、その後NaOHで希釈し、更にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x20mL)で抽出した。有機抽出物を一緒にし、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、蒸発させ、白色固形物としての表題化合物を得た。

30

【 0 1 5 7 】

4-クロロ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

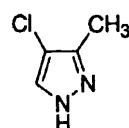


プロトコールKに従い、3-トリフルオロメチルピラゾールを、氷酢酸およびNaOClで処理し、表題化合物を得た。

40

【 0 1 5 8 】

4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾールの合成

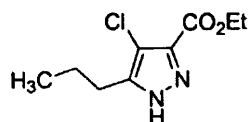


プロトコールKに従い、3-メチルピラゾールを氷酢酸およびNaOClで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 5 9 】

50

## 4-クロロ-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成



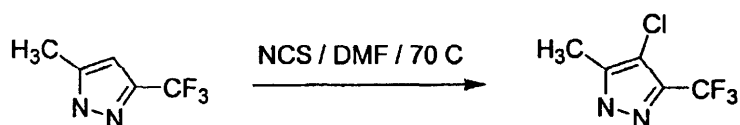
プロトコールKに従い、5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを、同様の反応条件下で、氷酢酸およびNaOClで処理し、表題化合物を得た。

【0160】

プロトコールL：ピラゾールのN-クロロスクシンイミド(NCS)またはN-ブロモスクシンイミド(NBS)による塩素化または臭素化

10

## 4-クロロ-3-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

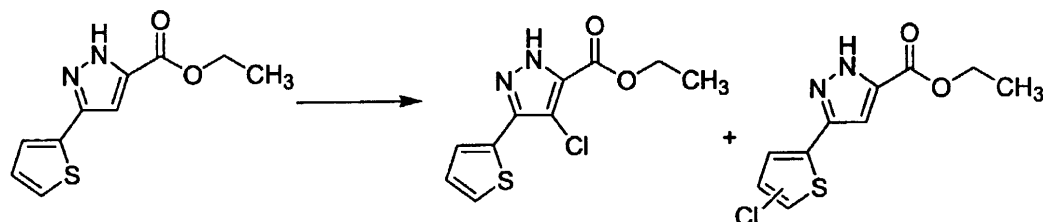


3-メチル-5-トリフルオロメチルピラゾールを、無水DMF(20mL)に吸収し、およびN-クロロスクシンイミド(1.78g)を少しずつ添加した。その後混合液を、70 で22時間加熱し、室温に冷却し、その後水(100mL)を添加し、および混合液を酢酸エチル(4x25mL)で抽出した。有機層を、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。溶媒を蒸発し、表題化合物を得た。

20

【0161】

## 4-クロロ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

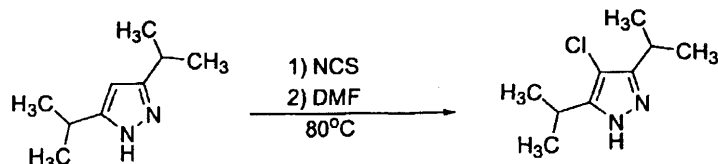


30

DMF(0.14M溶液)中のピラゾール(1当量)を、NCS(1.5当量)で少しずつ処理し、全てのNCSが反応混合液中に溶解した場合、その後70 で一晩加熱した。その後反応混合液を、室温に冷却し、水で急冷し、酢酸エチルで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。表題化合物を含む、2種の生成物を単離した。

【0162】

## 4-クロロ-3,5-ジイソプロピル-ピラゾールの合成



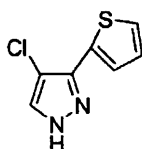
40

プロトコールLに従い、DMF(10mL)中の3,5-ジイソプロピル-ピラゾール(0.5g、3.57mmol)溶液を、激しく攪拌しながら、少しずつNCS(0.72g、5.3mmol)に添加した。その後反応混合液を、80 で14時間加熱し、次に反応液を水で急冷した。その後、酢酸エチル(2x30mL)で抽出した。一緒にした有機物を、ブラインで洗浄した。有機抽出物を一緒にし、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、最後に蒸発させ、無色の油状物として表題化合物を得た。

【0163】

## 4-クロロ-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾールの合成

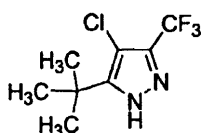
50



プロトコールLに従い、3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾールを、DMF中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 6 4 】

5-t-ブチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

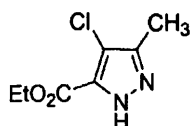


10

プロトコールLに従い、5-t-ブチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを、DMF中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 6 5 】

4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルの合成

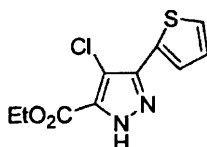


20

プロトコールLに従い、3-メチル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルを、DMF中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 6 6 】

4-クロロ-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルの合成

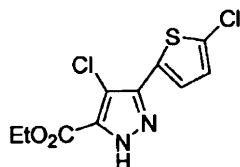


30

プロトコールLに従い、3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルを、DMF中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 6 7 】

4-クロロ-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

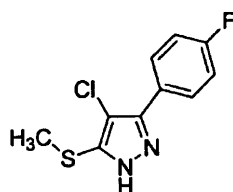


40

プロトコールLに従い、3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルを、DMF中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 6 8 】

4-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチルスルホニル-1H-ピラゾールの合成

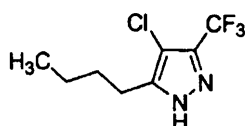


プロトコールLに従い、3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチルスルファニル-1H-ピラゾールを、NCSで処理し、表題化合物を得た。

【0169】

10

#### 5-ブチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成

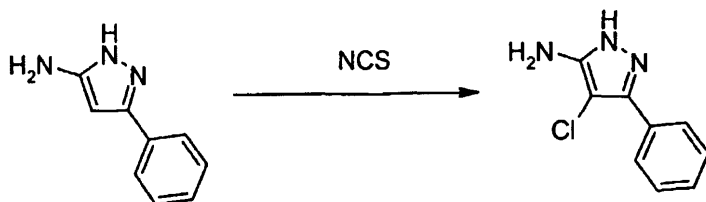


プロトコールLに従い、5-ブチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを、DMF中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【0170】

20

#### 4-クロロ-5-フェニル-1-ピラゾール-3-アミンの合成

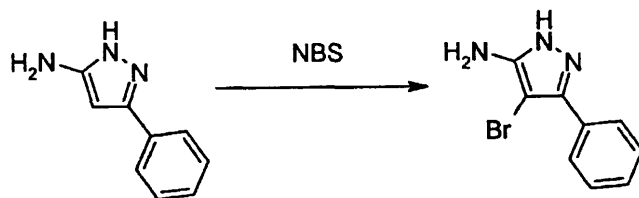


プロトコールLに従い、無水アセトニトリル25mL中の5-フェニル-1-ピラゾール-3-アミン0.5g(0.0031mol、1当量)に、N-クロロスクシンイミド0.4g(0.0031mol、1当量)を少しずつ添加し、反応混合液を室温で30分間攪拌した。反応混合液を水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、濃縮した。生成物を、60～120シリカゲルカラム(クロロホルム中1%メタノール)により精製した。

30

【0171】

#### 4-ブロモ-5-フェニル-1-ピラゾール-3-アミンの合成

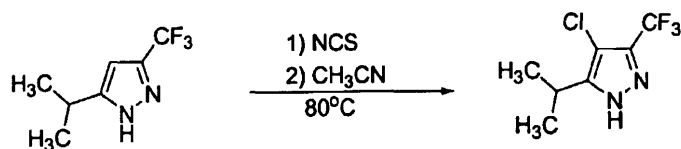


40

プロトコールLに従い、無水アセトニトリル25mL中の5-フェニル-1-ピラゾール-3-アミン0.5g(0.0031mol、1当量)に、N-ブロモスクシンイミド0.55g(0.0031mol、1当量)を少しずつ添加し、反応混合液を室温で30分間攪拌した。反応混合液を水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、濃縮した。生成物を、60～120シリカゲルカラム(クロロホルム中1%メタノール)により精製した。

【0172】

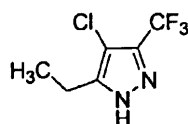
#### 4-クロロ-5-イソプロピル-3-トリフルオロメチルピラゾールの合成



プロトコールLに従い、CH<sub>3</sub>CN(10mL)中の3-トリフルオロメチル-5-イソプロピル-ピラゾール(0.22g、1.23mmol)の溶液に、NCS(0.19g、1.43mmol)を激しく攪拌しながら少しずつ添加した。その後反応混合液を、14時間還流加熱し、冷却し、反応液を飽和NaHCO<sub>3</sub>で急冷し、塩化メチレンで抽出し(2x30mL)、一緒にした有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させ、表題化合物を白色固形物として得た。

【 0 1 7 3 】

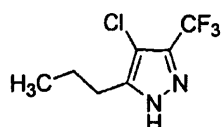
#### 4-クロロ-5-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成



プロトコールLに従い、5-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを、CH<sub>3</sub>CN中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 7 4 】

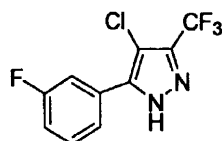
#### 4-クロロ-5-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成



プロトコールLに従い、5-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを、CH<sub>3</sub>CN中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 7 5 】

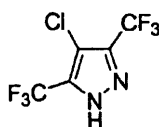
#### 4-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成



プロトコールLに従い、5-(3-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを、CH<sub>3</sub>CN中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 7 6 】

#### 4-クロロ-3,5-ビストリフルオロメチル-1H-ピラゾールの合成



プロトコールLに従い、3,5-ビストリフルオロメチル-1H-ピラゾールを、CH<sub>3</sub>CN中のNCSで処理し、表題化合物を得た。

【 0 1 7 7 】

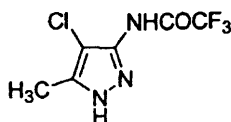
#### N-(4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドの合成

10

20

30

40



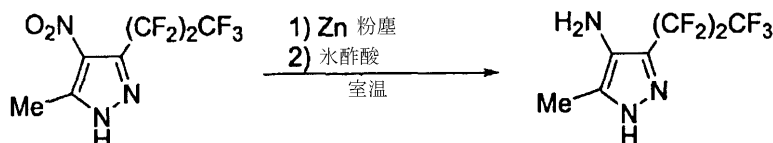
プロトコールLに従い、2,2,2-トリフルオロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミドを、CH<sub>3</sub>CN中のNCSにより処理し、表題化合物を得た。

【0178】

プロトコールM：ニトロピラゾールの還元的一般的手法

3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミンの合成

10

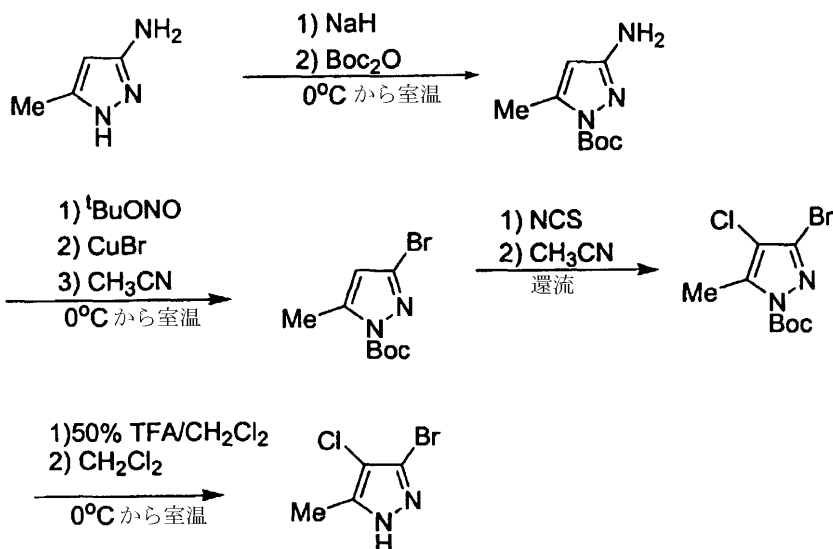


氷酢酸(10mL)中の亜鉛粉塵(1.5g)の懸濁液に、氷酢酸(5mL)中の3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(0.295g、1.0mmol)の溶液を滴下した。その後反応混合液を、室温で14時間攪拌した。その後亜鉛塩を、ろ過により除去し、残渣を酢酸エチルで洗浄した。一緒にした有機抽出物を真空で濃縮し、CHCl<sub>3</sub>中に再溶解し、NaHCO<sub>3</sub>、水およびブラインで洗浄した。最後に、有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を蒸発させ、白色固形物として表題化合物を得た。

20

【0179】

アリール-アリール架橋カブリング反応および金属介在型アミン化のためのプロモ-ピラゾール合成



30

40

【0180】

アミノピラゾールのトリフルオロアセチル化的一般的手法

2,2,2-トリフルオロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミドの合成



ジオキサン(25mL)中の3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.97g、10mmol)およびEt<sub>3</sub>N(1.39m

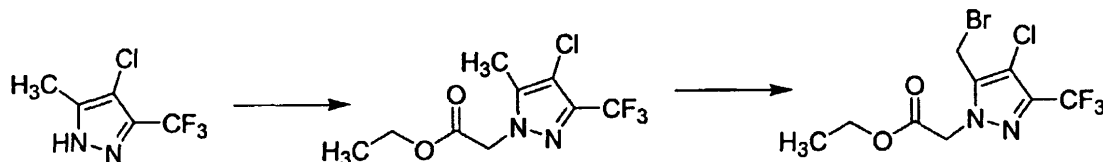
50



L、10mmol)の溶液に、無水トリフルオロ酢酸(TFAA)(1.39mL、10mmol)を10 で滴下した。反応混合液を、その温度で1時間攪拌し、その後室温まで1時間かけてゆっくり温めた。一旦反応が完了した後、ジオキサンを蒸発させ、残渣を水(20mL)に溶解し、塩化メチレン(30mL)で洗浄した。有機層をその後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮し、白色固形物として表題化合物を得た。

#### 【0181】

プロトコールN：アルキル置換されたヘテロアリール環系の官能基化：アミノメチル化  
(5-プロモメチル-4-クロロ-3-メチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸エチルエステルの合成



10

試薬および条件：i)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ ；ii)  $\text{NBS}/\text{AIBN}/\text{CCl}_4$

4-クロロ-3-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(10g、54mmol)を、アセトニトリル(100mL)に溶解し、炭酸カリウム(30g、0.215mol)を添加した。室温で1時間攪拌後、プロモ酢酸エチル(11g、65mmol)を添加した。70 で14時間おいた後、この混合液をろ過し、ろ液を濃縮し、粗生成物を得、これを石油エーテルから再結晶させた。

20

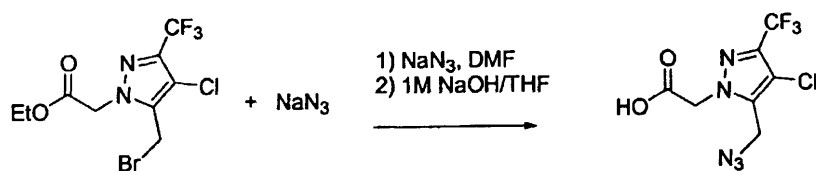
#### 【0182】

この中間体エステル(5g、0.019mol)を、 $\text{CCl}_4$ (100mL)に吸収し、AIBN(0.053g、0.33mmol)を窒素下でこれに添加した。混合液を、通常の電球で照らした。この混合液を還流し、その後NBS(3.42g、0.019mol)を4回に分けて、15分間隔で、この混合液に添加した。添加の完了後、混合液を光の影響下で3時間還流した。その後反応混合液をろ過し、ろ液を水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、その後の溶媒を蒸発させ、(5-プロモメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸エチルエステルを得た。

#### 【0183】

プロトコールO：(5-アジゾメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸の合成

30



無水ジメチルホルムアミド40mLに溶解した(5-プロモメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)酢酸エチルエステル4.6g(13.2mmol)に、アジ化ナトリウム1.03g(15.8mmol)を添加した。12時間攪拌後、この溶液を、酢酸エチルと水の間で分配した。これらの相を分離し、水相を酢酸エチルで逆抽出し、一緒にした酢酸エチル相を、水およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮し、オレンジ色油状物を得た。

40

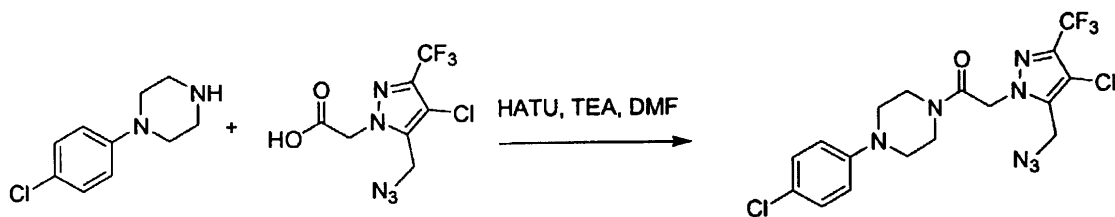
#### 【0184】

この油状物を、テトラヒドロフラン25mLに溶解し、1M NaOH 25mLを添加し、この混合液を3時間、激しく攪拌した。その後テトラヒドロフランを真空で除去し、水溶液をエーテルで1回洗浄した。その後水相を1M HClで酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした酢酸エチル相をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、オレンジ色固形物として表題化合物を得た。

#### 【0185】

50

プロトコールP(下記参照) : 2-(5-アジドメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタンの合成



無水ジメチルホルムアミド40mL中の1-(4-クロロフェニル)ピペラジン2.71g(13.7mmol)および(5-アジドメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸3.58g(12.5mmol)に、トリエチルアミン4.36ml(31.2mmol)を添加した。この溶液を0℃に冷却し、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸(HATU)5.21g(13.7mmol)を添加した。2時間後、反応液を、2倍量の水で希釈し、その溶媒を得られる油状物から廃棄した。この油状物を、メタノールに溶解しおよび少しずつ水を添加することにより晶出させた。生成物を、ろ過により白色固形物として単離した。

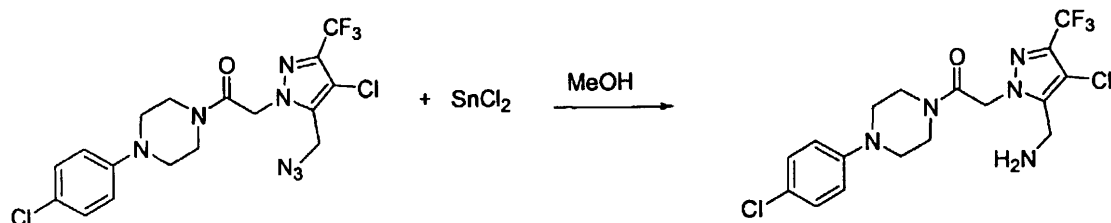
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.23 (d,

2H), 6.97 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.12 (m, 2H) ppm;

MS (ES) M+H expected = 462.1, found = 462.0

【 0 1 8 6 】

プロトコールQ : 2-(5-アミノメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



2-(5-アジドメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン2.85g(6.2mmol)を、80mLメタノールに溶解し、 $\text{SnCl}_2$ 水和物3.61g(16.0mmol)を添加した。2時間後、反応液を真空で濃縮し、メタノールを除去した。残渣を、0.5M NaOHと酢酸エチルの間で分配し、これらの相を分離した。水相を、酢酸エチルで1回逆抽出した。一緒にした酢酸エチル相を、1M HClで2回抽出した。酸性水相を、1M NaOHで塩基性とし、酢酸エチルで1回抽出した。最終の酢酸エチル相を、ブラインで1回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、油状物とした。この油状物を、メタノールに溶解し、エーテル中の2M HClで酸性とし、生成物を、沈殿後ろ過により単離した。

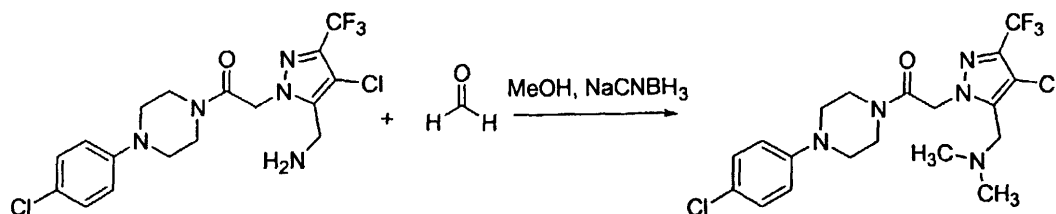
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)

8.58 (s, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.32 (m,

2H), 3.19 (m, 2H) ppm; MS (ES) M+H expected = 436.1, found = 436.0

【 0 1 8 7 】

2-(5-N,N-ジメチルアミノメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



メタノール0.7mL中の2-(5-アミノメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン塩酸塩50mg(0.1mmol)およびシアノホウ水素化ナトリウム13mg(0.20mmol)の溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液0.025mL(0.3mmol)を添加した。4時間攪拌後、反応を0.1mL 12M HClで停止した。1時間後、この溶液を真空中で濃縮した。残渣を水とエーテルの間で分配し、これらの相を分離した。エーテル相を、水で逆抽出した。一緒にした水相を、1M NaOHで塩基性とし、酢酸エチルで1回抽出した。酢酸エチル相をブラインで1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、油状物へ濃縮した。油状物をメタノールに溶解し、エーテル中の2M HClで酸性とし、生成物をろ過し、白色固形物として単離した。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 11.07 (br, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.76

(s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.81 (s, 6H) ppm; MS (ES)

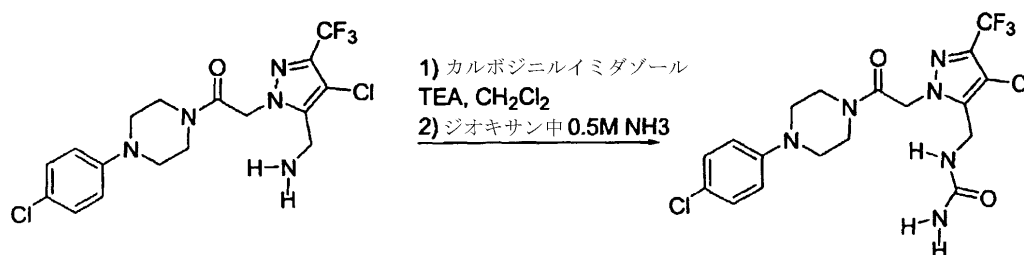
20

M+H expected = 464.1, found = 464.0

【 0 1 8 8 】

プロトコールR：ピラゾール環系上のアミノメチル官能基の尿素誘導

1-(4-クロロ-2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-尿素の合成



30

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.0 mL中のカルボニルジイミダゾール12mg(0.07mmol)および2-(5-アミノメチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン塩酸25mg(0.05mmol)のスラリーに0 で、0.2mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解したトリエチルアミン23mg(0.22mmol)を5分間かけて添加した。1時間後、この混合液を室温に温め、更に1時間攪拌した。

【 0 1 8 9 】

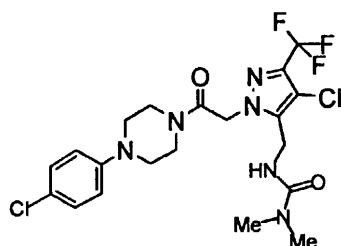
40

ジオキサン中の0.5Mアンモニア1.0mL(0.5mmol)を添加し、得られた溶液を12時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルと水の間で分配した。これらの相を分離し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。一緒にした酢酸エチル相を、水、1M NaOH、ブラインで各1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、残渣に濃縮した。この残渣を、酢酸エチルで摩砕し、生成物をろ過し、白色固形物として単離した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.23 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.14 (m, 2H) ppm; MS (ES) M+H expected = 479.1, found = 479.0

【 0 1 9 0 】

3-(4-クロロ-2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-1,1-ジメチル-尿素の合成



10

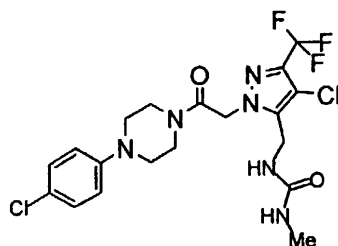
表題化合物をプロトコールRに従い、第二工程のアミン成分としてテトラヒドロフラン中の2Mジメチルアミンを使用して調製し、所望の生成物を固形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 7.23 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.81 (t, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.73 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 507.1, found = 507.1

20

【 0 1 9 1 】

1-(4-クロロ-2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-3-メチル-尿素の合成



30

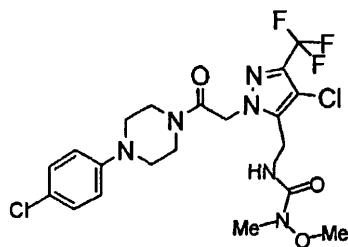
表題化合物をプロトコールRに従い、第二工程のアミン成分としてテトラヒドロフラン中の2Mメチルアミンを使用して調製し、所望の生成物を固形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.23 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.45 (t, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.13 (m, 2H) ppm; MS (ES) M+H expected = 493.1, found = 493.0

40

【 0 1 9 2 】

3-(4-クロロ-2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-1-メトキシ-1-メチル-尿素の合成



表題化合物をプロトコールRに従い、第二工程のアミン成分としてテトラヒドロフラン中の1M N,O-ジメチルヒドロキシアミンを使用して調製し、所望の生成物を固形物として得た。

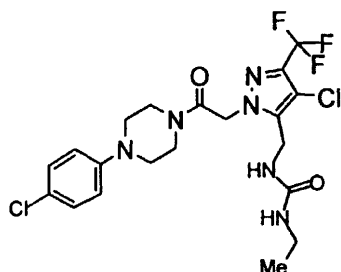
10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.63 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.89 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 523.1, found 523.0

【 0 1 9 3 】

1-{4-クロロ-2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル}-3-エチル-尿素の合成

20



表題化合物をプロトコールRに従い、第二工程のアミン成分としてテトラヒドロフラン中の2Mエチルアミンを使用して調製し、所望の生成物を固形物として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.26 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.95 (br, 1H), 6.47 (br, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 0.93 (t, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 507.1, found = 507.0

【 0 1 9 4 】

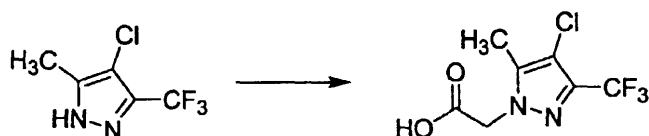
カルボン酸等物とのピラゾリル系のカップリング

下記合成は、この種の化学の例であり：追加例(手法N)は、本明細書に別所記載されている。

【 0 1 9 5 】

4-クロロ-3-メチル-5-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-酢酸の合成

40



試薬および条件：BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN、その後LiOH/THF

4-クロロ-3-メチル-5-トリフルオロメチルピラゾール(10g、0.0539mol)を、アセトニトリル(100mL)に吸収し、これにK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30g、0.213mol)を添加した。この混合液を室温で1時

50

間攪拌し、プロモ酢酸エチル(11g、0.065mol)をこれにゆっくり添加した。その後混合液を、70 で12時間攪拌した。混合液をろ過し、ろ液を濃縮し、粗混合物を得た。この粗生成物を、石油エーテルで再結晶させ、対応するエステルを得た。

【 0 1 9 6 】

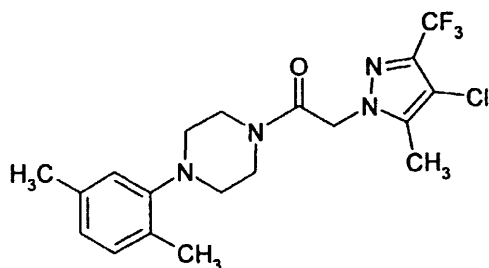
このエステル(14.8g、0.0565mol)をTHF(100mL)に溶解し、これに水(50mL)中のLiOH(6.9g)溶液を添加した。混合液を室温で10時間攪拌した。過剰なTHFを減圧下で蒸発させ、水相を酢酸エチルで洗浄し、加水分解されない材料を除去した。その後水相を、1.5N HClで酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を乾燥し、濃縮し、粗酸を得た。エーテル/石油エーテルからの再結晶により、生成物を白色結晶として得た。

【 0 1 9 7 】

アリールピペラジンのピラゾリル-酢酸誘導体とのカップリング

プロトコールP : HATU介在型カップリングにより調製した化合物

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(2,5-ジメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



無水ジメチルホルムアミド1.6mL中の1-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン38mg(0.20mmol)および(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸53mg(0.22mmol)に、トリエチルアミン62mg(0.6mmol)、その後のO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸(HATU)84mg(0.22mmol)を添加した。6時間後、この反応液を酢酸エチルと水で分配し、これらの相を分離した。水相を酢酸エチルで1回逆抽出し、一緒にした酢酸エチル相を、0.5Mリン酸緩衝液(pH=7)、水、1M NaOH、水、ブラインで各1回洗浄した。その後酢酸エチル相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、真空で残渣に濃縮した。残渣を、最小量のイソプロパノール中の5M HClに溶解し、この溶液を酢酸エチルで希釈することにより沈殿させた。生成物をろ過により単離し、白色固形物を得た。

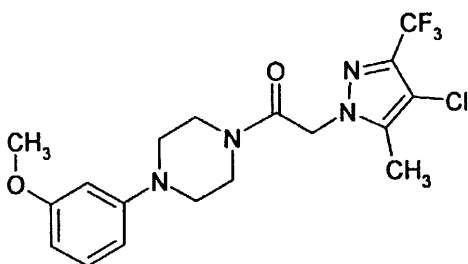
<sup>1</sup>H

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.07 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 415.1, found 415.1

【 0 1 9 8 】

HATU介在型カップリングにより調製された追加化合物の例

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



表題化合物をプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3-メトキシフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、白色固形物として生成物を得た。

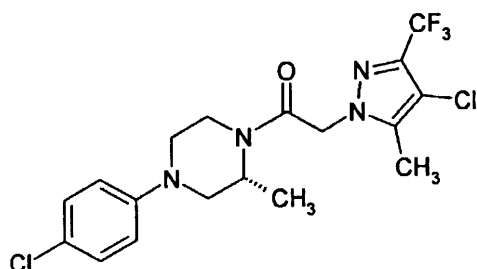
$^1\text{H}$  NMR

(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.15 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expect = 417.1, found = 417.1

10

【 0 1 9 9 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-2-(R)-メチル-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



20

表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロフェニル)-3-(R)-メチルピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、白色固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 7.25 (d 2H), 6.83 (d, 2H), 4.91 (m, 3H),

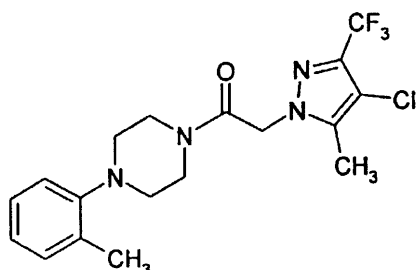
4.28 (m, 1H), 3.80-3.10 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (m, 3H) ppm;

MS (ES) expect M+H = 435.1, found 435.0

30

【 0 2 0 0 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-*o*-トルイルピペラジン-1-イル)-エタノンの合成



40

表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2-メチルフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR

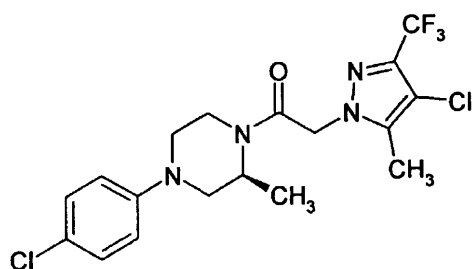
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.89 (m, 2H),

2.81 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expect = 401.1, found = 401.1

50

## 【 0 2 0 1 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-2-(S)-メチル-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



10

表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロフェニル)-3-(S)-メチルピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

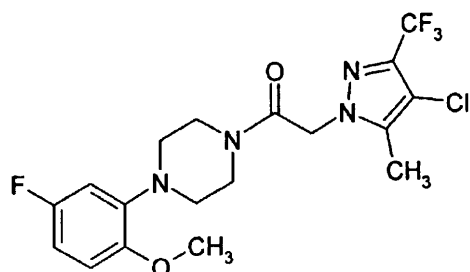
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.91 (m, 3H), 4.28

(m, 1H), 3.80-3.10 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (m, 3H) ppm; MS

(ES)  $\text{M}+\text{H}$  expected = 435.1, found = 435.0

## 【 0 2 0 2 】

2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



30

表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2-メトキシ-5-フルオロフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

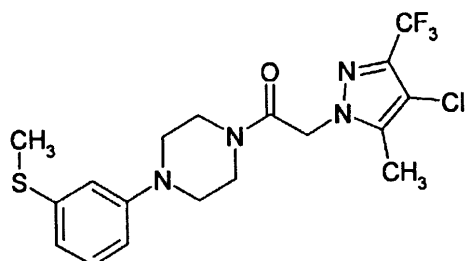
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 6.93 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 3.77 (s, 3H),

3.59 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $\text{M}+\text{H}$  expect 435.1,

found 435.0

## 【 0 2 0 3 】

2-(4-クロロ-3-メチル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3-メチルスルファニル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



50



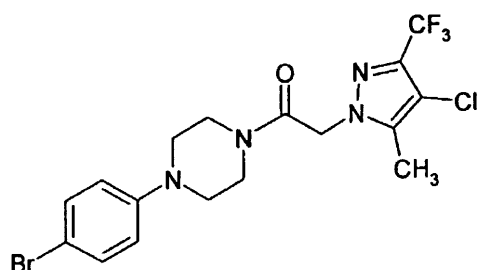
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3-メチルチオフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.21 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expect 433.1, found 433.0

【 0 2 0 4 】

1-[4-(4-ブromo-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

10



20

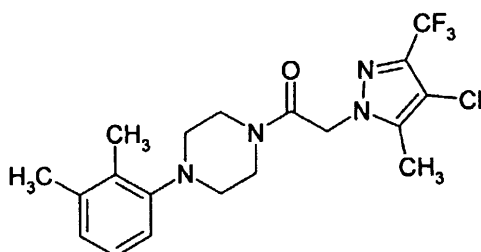
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-ブromoフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.36 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expect = 465.0, found = 465.0

【 0 2 0 5 】

2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30



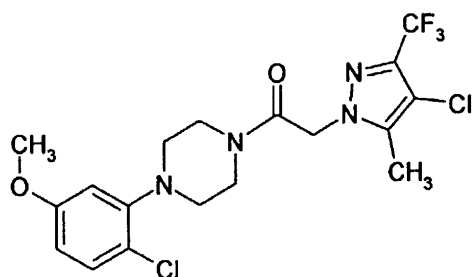
40

表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.04 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.21 (m, 9H) ppm; MS (ES) M+H expect 415.1, found 415.1

【 0 2 0 6 】

2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

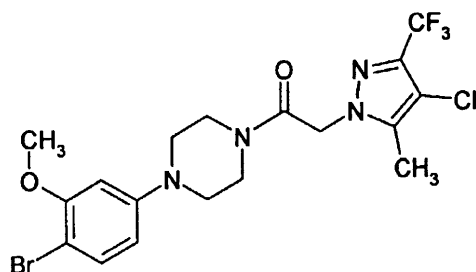


表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.31 (d, 1H), 6.65 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expect = 451.1, found = 451.0

【 0 2 0 7 】

1-[4-(4-ブロモ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

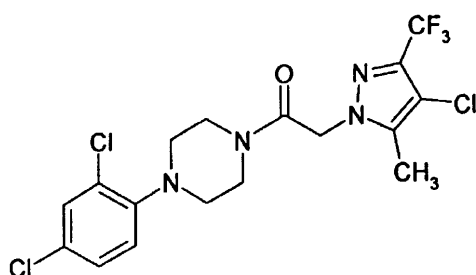


表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.34 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 495.0, found = 495.0

【 0 2 0 8 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分

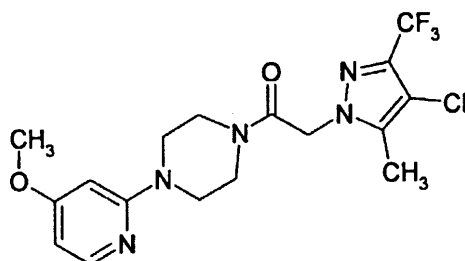
として1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.56 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expect 455.0, found = 454.9

【 0 2 0 9 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-メトキシピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

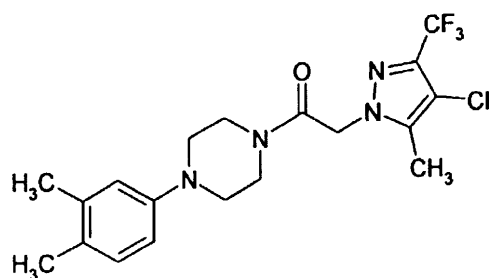
20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.92 (d, 1H), 6.67 (s 1H), 6.63 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 418.1, found = 418.0

【 0 2 1 0 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30



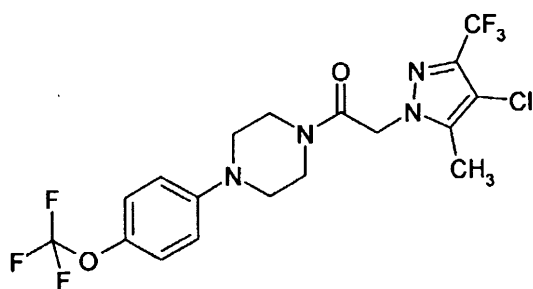
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3,4-ジメチルフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.03 (d, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 415.1, found = 415.1

【 0 2 1 1 】

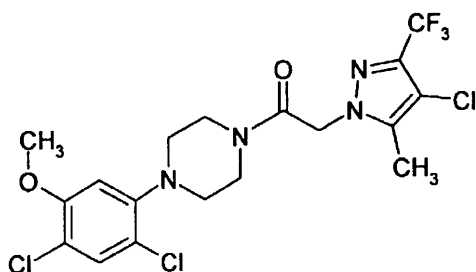
2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



10

【 0 2 1 2 】

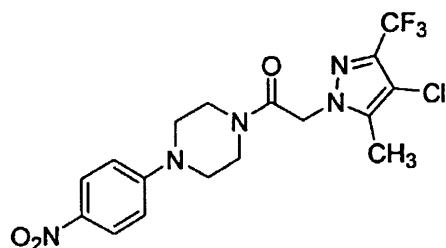
20



30

【 0 2 1 3 】

40



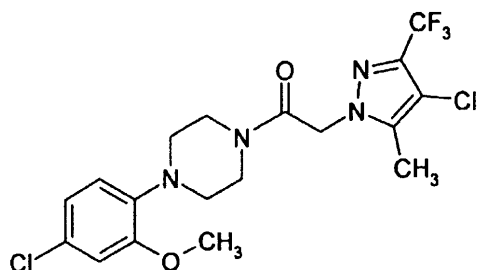
50

ル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、黄色固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.05 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.62 (m, 6H), 3.52 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) expect  $M+H = 432.1$ , found = 432.0

【 0 2 1 4 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



10

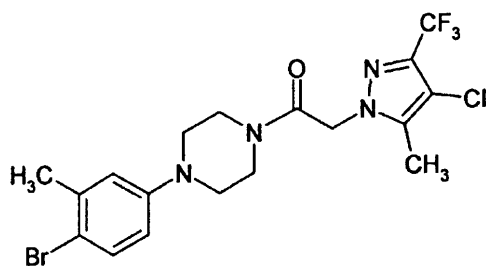
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.02 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+H$  expected = 451.1, found = 451.0

【 0 2 1 5 】

1-[4-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



30

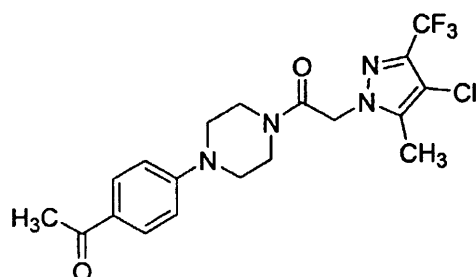
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.38 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+H$  expected = 479.0, found = 478.9

【 0 2 1 6 】

1-[4-(4-アセチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



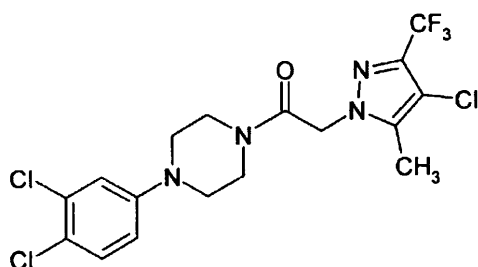
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-アセチル-フェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

#### <sup>1</sup>H NMR

(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.80 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 429.1, found = 429.0

#### 【 0 2 1 7 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

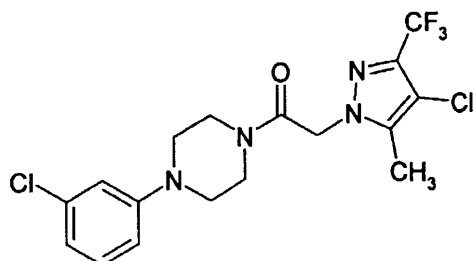


表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.40 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 455.0, found = 455.0

#### 【 0 2 1 8 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3-クロロフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチ

ル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

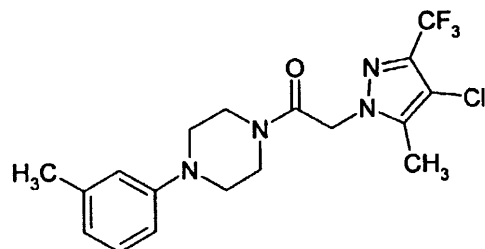
$^1\text{H}$  NMR

(DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.23 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 421.1, found = 421.0

【 0 2 1 9 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-m-トルイル-ピペラジン-1-イル)-エタノンの合成

10



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3-メチルフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

20

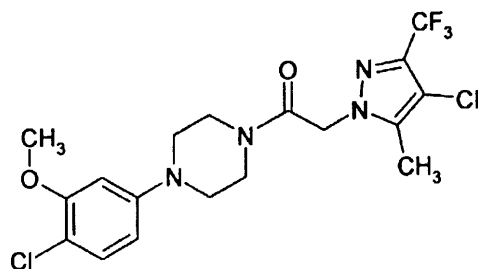
$^1\text{H}$  NMR

(DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.17 (t, 1H), 6.97 (br, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 401.1, found = 401.1

【 0 2 2 0 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

30



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

40

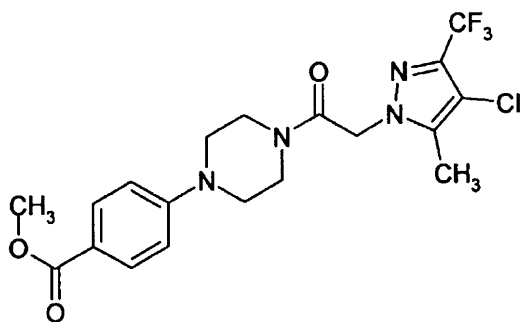
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.21 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.39 (s, 2H),

3.82 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 451.1, found 451.0

【 0 2 2 1 】

4-{4-[2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-アセチル]ピペラジン-1-イル}-安息香酸メチルエステルの合成:

50



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として4-ピペラジン-1-イル-安息香酸メチルエステルおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.78 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.38 (s, 2H),

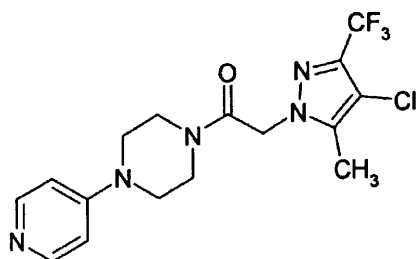
3.71 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) expect

$\text{M}+\text{H} = 445.1$ , found 445.0

【 0 2 2 2 】

2-(4-クロロ-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)エタノンの合成

20



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-ピリジル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR

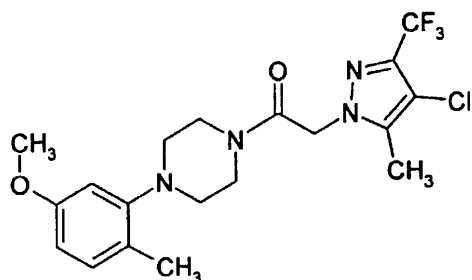
(DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.28 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.72 (m, 4H),

3.63 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $\text{M}+\text{H}$  expected = 388.1, found = 388.0

【 0 2 2 3 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(5-メトキシ-2-メチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

40



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

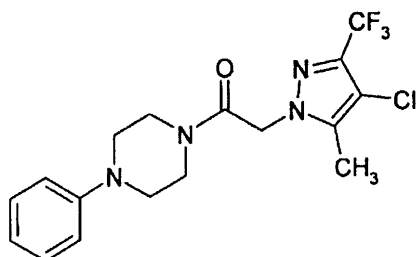
50



$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.06 (d, 1H), 6.56 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 431.1, found = 431.1

【 0 2 2 4 】

2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-エタノンの合成



10

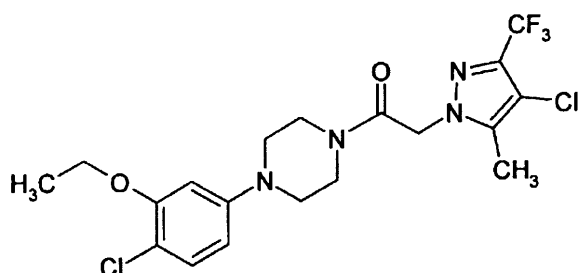
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-フェニルピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.32 (m, 4H), 7.02 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) expect M+H = 387.1, found 387.1

20

【 0 2 2 5 】

1-[4-(4-クロロ-3-エトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



30

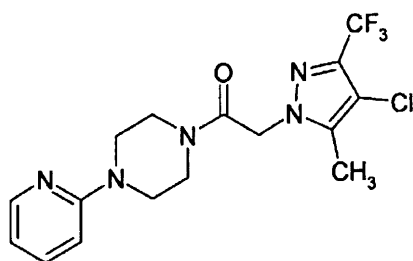
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロ-3-エトキシフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.20 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (t, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 465.1, found 465.0

40

【 0 2 2 6 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-エタノンの合成



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2-ピリジル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

10

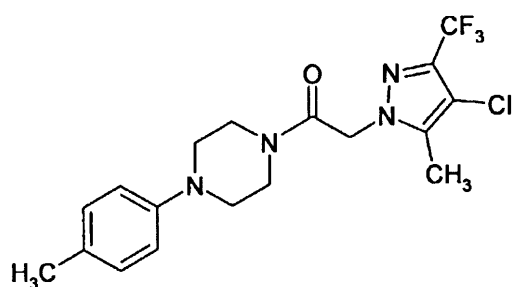
### <sup>1</sup>H NMR

(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 8.11 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.59-3.50 (m, 8H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 388.1, found = 388.0

### 【 0 2 2 7 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-*p*-トルイル-ピペラジン-1-イル)-エタノンの合成

20



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-メチルフェニル)ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

30

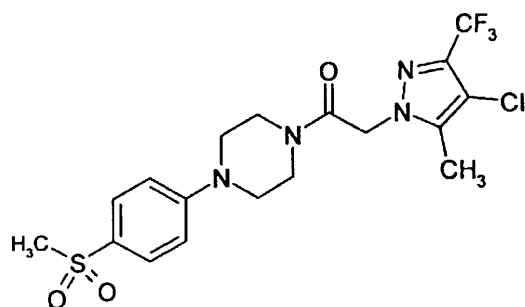
### <sup>1</sup>H NMR

(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.20 (m, 4H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 401.1, found 401.0

### 【 0 2 2 8 】

1-[(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

40



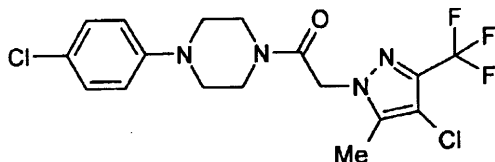
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.69 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+H$  expected = 465.1, found = 465.0

【 0 2 2 9 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



10

表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

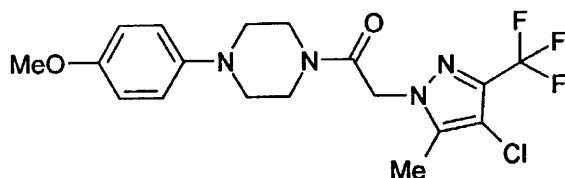
$^1\text{H}$  NMR

( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.22 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+Na$  expected = 443.0, found 443.0

20

【 0 2 3 0 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



30

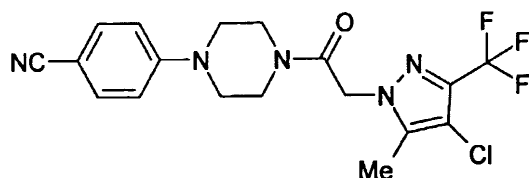
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-メトキシフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6.88 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.30 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+Na$  expected = 439.0, found 439.0

【 0 2 3 1 】

4-{4-[2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イル}-ベンゾニトリルの合成



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-シアノフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

50

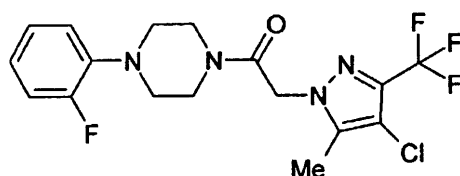
ル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR

( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.44 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+\text{Na}$  expected = 434.0, found 434.0

【 0 2 3 2 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



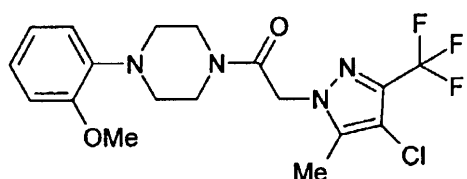
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2-フルオロフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR

( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.02 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+\text{Na}$  expected = 427.0, found 427.0

【 0 2 3 3 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



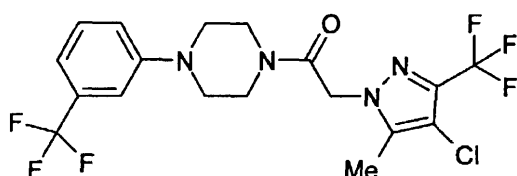
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2-メトキシフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6.62 (m, 1H), 6.48 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 2.31 (s, 3H) ppm; MS (ES)  $M+\text{H}$  expected = 439.0, found 439.1

【 0 2 3 4 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分

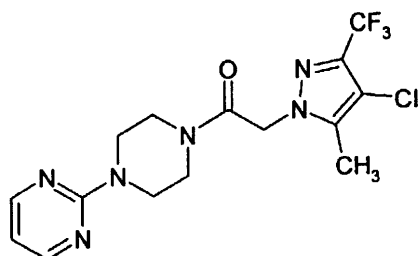
として1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.38 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 455.0, found 455.0

【 0 2 3 5 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(4-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル)-エタノンの合成

10

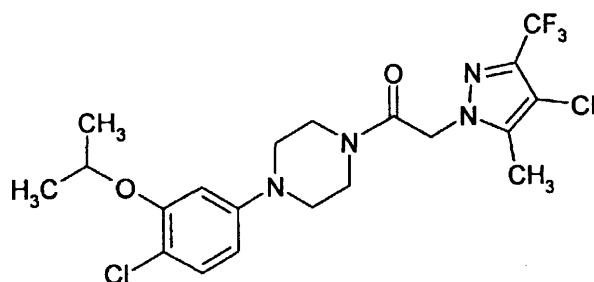


表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(2-ピリミジニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。MS(ES) M+H expected= 389.1、found=389.0 ; HPLC保持時間=3.99分(Agilent Zorbax SB-C18、2.1X50mm、5  $\mu$ 、35 )、20%から95%Bの4.5分勾配、95%Bでの1.1分洗浄を使用(A=0.1%ギ酸/5%アセトニトリル/94.9%水、B=0.08%ギ酸/99.9%アセトニトリル)

20

【 0 2 3 6 】

1-[4-(4-クロロ-3-イソプロポキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



30

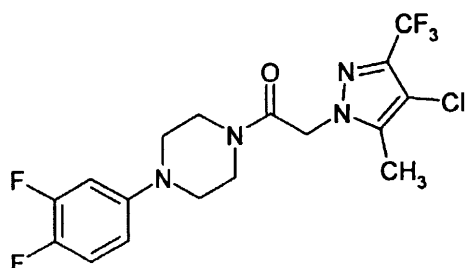
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロ-3-イソプロポキシ-フェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) 7.21 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (d, 6H) ppm; MS (ES) M+H expected = 479.1, found = 479.0

40

【 0 2 3 7 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3,4-ジフルオロフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

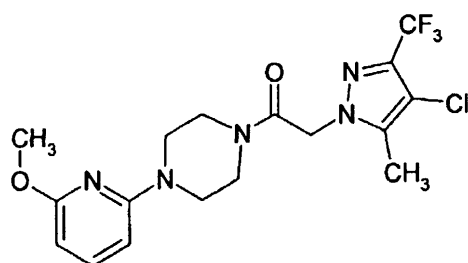
10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz, not F-decoupled) 7.25 (q, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 423.1, found 423.0

【 0 2 3 8 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

20



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

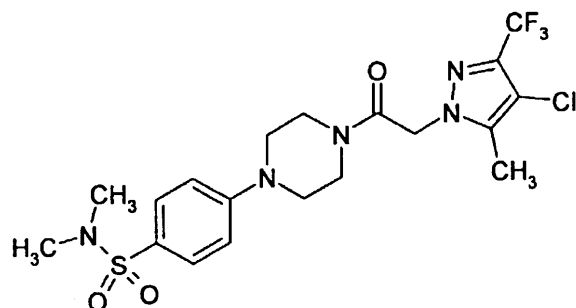
30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.45 (t, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (m, 6H), 3.34 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 418.1, found = 418.0

【 0 2 3 9 】

4-{4-[2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イル}-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの合成

40



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分としてN,N-ジメチル-4-ピペラジン-1-イル-ベンゼンスルホンアミドおよび(4-クロロ-5-

50

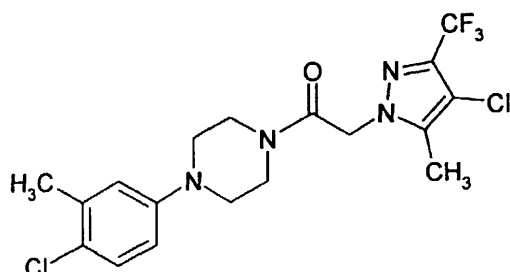
メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.54 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 494.1, found = 494.0

【 0 2 4 0 】

1-[4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

10



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

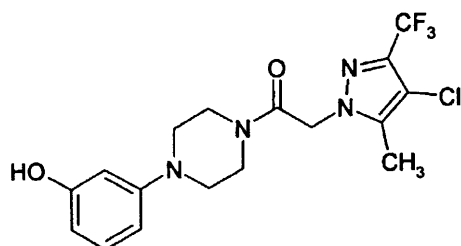
20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.25 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 435.1, found = 435.0

【 0 2 4 1 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30



表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3-ヒドロキシフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

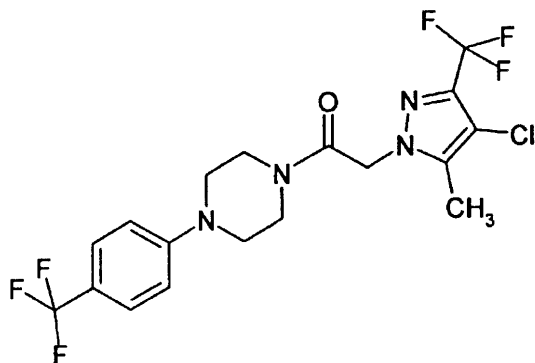
40

$^1\text{H}$

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) 7.10 (t, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.33 (br, 2H), 3.24 (br, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 403.1, found 403.0

【 0 2 4 2 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



10

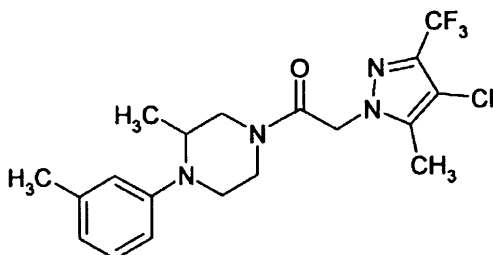
表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.50 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 455.1, found = 455.0

【 0 2 4 3 】

20

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-(3-メチル-4-m-トリルイル-ピペラジン-1-イル)-エタノンの合成



30

表題化合物をHATU介在型カップリングプロトコールPに従い調製し、カップリング成分として1-(3-メチルフェニル)-2-メチル-ピペラジンおよび(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-酢酸を使用し、固形物として生成物を得た。

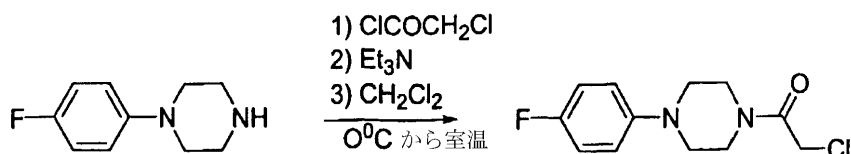
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.68 (br, 1H), 7.17 (br, 1H), 6.71 (br, 2H), 5.41 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (br m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.01 (m, 3H) ppm; MS (ES) M+H expected = 415.1, found = 415.1

【 0 2 4 4 】

40

プロトコールS: クロロアセチルアリアルピペラジンの調製

2-クロロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(2.8mmol)を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10ml中に溶解した。トリエチルアミン(5.5mmol)をこれに添加し、反応液を0 に冷却した。これにクロロアセチルクロリド(4.2mmol)をゆっくり添加し、反応液を室温で一晩温めた。完了後、反応液をブライ

50



ン溶液で急冷し、反応混合液を塩化メチレンで抽出した。一緒にした有機相を、ブラインおよび水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させ、化合物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1)で精製し、白色固形物として表題化合物を得た。

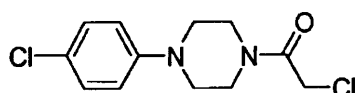
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.9-

7.2 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 6.62-3.8 (m, 4H), 3.46-3.6 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164, 158, 156.2, 148.5, 118.2, 116.8, 52.6, 52.2, 48, 46, 42.1, 40.6

【 0 2 4 5 】

10

2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

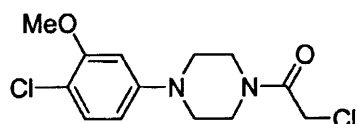


プロトコールSに従い、1-(4-クロロ-フェニル)ピペラジン、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、クロロアセチルクロリド、および塩化メチレンを用いた。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1)を使用してカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

【 0 2 4 6 】

2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

20

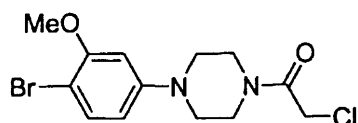


プロトコールSに従い、1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)ピペラジン、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、クロロアセチルクロリド、および塩化メチレンを用いた。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1)を使用してカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

【 0 2 4 7 】

2-クロロ-1-[4-(4-ブromo-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30

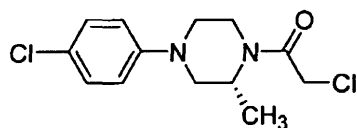


プロトコールSに従い、1-(4-ブromo-3-メトキシフェニル)ピペラジン、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、クロロアセチルクロリド、および塩化メチレンを用いた。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1)を使用してカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

【 0 2 4 8 】

2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-2-メチル-(R)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

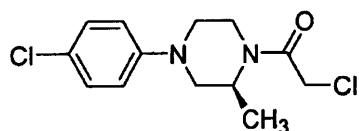
40



プロトコールSに従い、1-(4-クロロ-フェニル)-3-(R)-メチル-ピペラジン、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、クロロアセチルクロリド、および塩化メチレンを用いた。カラムクロマトグラフィーにより、表題化合物を得た。

【 0 2 4 9 】

2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-2-メチル-(S)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



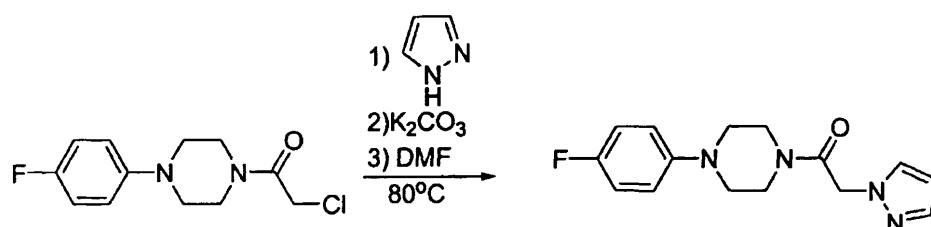
プロトコールSに従い、1-(4-クロロ-フェニル)-3-(R)-メチル-ピペラジン、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、クロロアセチルクロリド、および塩化メチレンを用いた。カラムクロマトグラフィーにより、表題化合物を得た。

【0250】

プロトコールT：ピラゾールとクロロアセチルアリールピペラジンとの $\text{K}_2\text{CO}_3$ 介在型カップリング反応

10

1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ピラゾール-1-イル-エタノンの合成



ピラゾール(112.33 mg、1.65mmol)を、DMF(10mL)に溶解した。 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (228.05mg、1.65mmol)および2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(300mg、1.67mmol)をこれに添加した。この反応液を、80 で14時間加熱した。完了後、反応物を室温に冷却し、ブラインで急冷し、その後酢酸エチルで抽出した。更に有機層を水(2X25mL)およびブライン(2X25mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。この溶媒を、回転蒸発により除去し、粗生成物を得、溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を使用し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固形物として表題化合物を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR

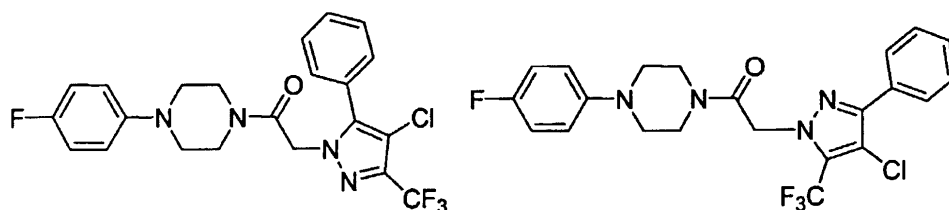
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.2-7.58 (d, 2H), 6.94-7.2 (t, 2H), 6.84-6.9 (dd, 2H), 6.32-6.36 (t, 1H), 5.6 (s, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.04-3.1 (m, 2H), 3.0-3.04 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165, 158, 146.5, 140, 130, 118.4, 118.2, 116, 115.8, 107, 54, 51, 50.8 45.8, 42.8

30

【0251】

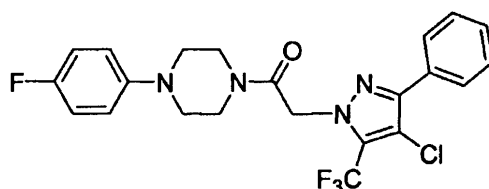
2-(4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンおよび2-(4-クロロ-3-フェニル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

40



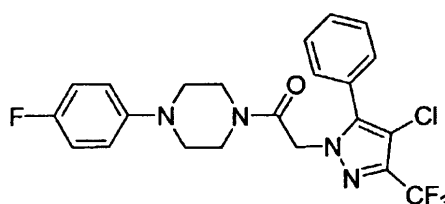
プロトコールTに従い、4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、表題化合物の混合物を、両方とも白色固形物として得た。

50



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.44-7.54 (m, 5H), 6.94-7.2 (t, 2H), 6.84-6.9 (dd, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.72-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.8, 158, 146.5, 130, 128.6, 128.2, 118.2, 114.5, 52, 50, 44.5, 42.

10

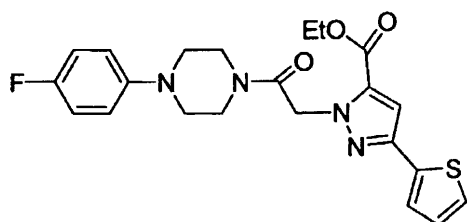


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.82-7.88 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.86-6.94 (m, 2H), 5.2 (s, 1H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.06-3.22 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164, 130, 128.4, 126, 118, 116.4, 52, 50, 43.8, 41.6.

20

#### 【 0 2 5 2 】

2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成



30

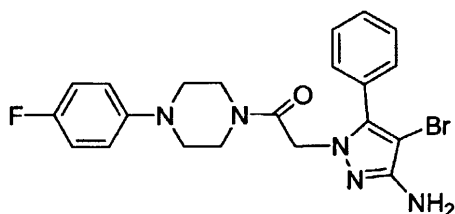
プロトコールTに従い、5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.32-7.36 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02-7.08 (dd, 1H), 6.96-7.2 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 4.3-4.4 (q, 2H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.05-3.25 (m, 4H), 1.3-1.42 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164, 130, 126.8, 126.4, 120, 118.2, 115.4, 62.3, 54, 50.5, 42, 44.5, 14.6

40

#### 【 0 2 5 3 】

2-(3-アミノ-4-ブロモ-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)ピペラジン-1-イル]-エタノールの合成



プロトコールTに従い、4-ブromo-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/7)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、黄色固形物として表題化合物を得た。

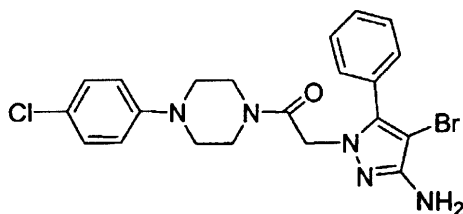
10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.74-7.78 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 3H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 4H), 2.86-3.04 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 146.2, 144.8, 128, 126.8, 118, 114.8, 60, 50.2, 50, 48.8, 46, 42, 20

#### 【 0 2 5 4 】

2-(3-アミノ-4-ブromo-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-フェニル)ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

20



プロトコールTに従い、4-ブromo-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

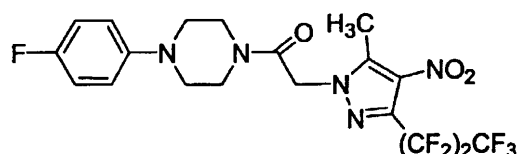
30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.7-7.8 (m, 2H), 7.24-7.3 (m, 3H), 6.8-6.92 (m, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 2.86-3.04 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 146, 145, 128, 127, 118, 114.8, 60.2, 50.4, 50, 48.8, 46, 42, 22

#### 【 0 2 5 5 】

1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-4-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

40



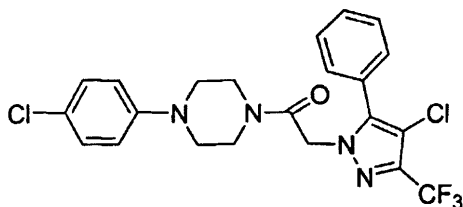
プロトコールTに従い、3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/7)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、油状物として表題化合物を得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.9-7.0 (m, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 5.06-5.14 (d, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.06-3.18 (m, 4H), 2.56-2.66 (d, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 160, 146.2, 144, 119.2, 118, 52.2, 50.8, 50.4, 46, 42.2, 12

【 0 2 5 6 】

1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



10

プロトコールTに従い、4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

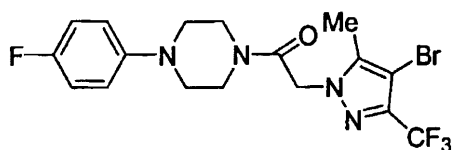
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.82-7.84 (m, 2H), 7.4-7.48 (m, 3H),

20

6.9-7.04 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.6-3.68 (m, 2H), 3.1-3.22 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.2, 130.4, 128, 126, 118.2, 116.4, 52.2, 50, 44, 41.8

【 0 2 5 7 】

1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-ブromo-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



30

プロトコールTに従い、4-ブromo-5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

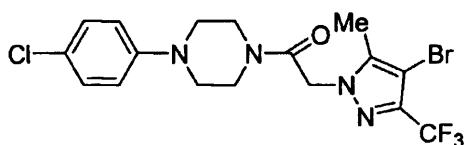
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.96-7 (m, 2H), 6.84-6.9 (m, 2H), 5

(s, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 3.02-3.16 (m, 4H), 2.3 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 162.6, 146.5, 142, 118.5, 116, 52.2, 50.4, 46, 42.2, 15

40

【 0 2 5 8 】

1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-ブromo-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



50

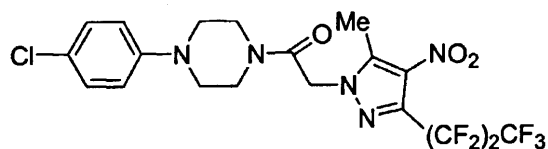
プロトコールTに従い、4-ブロモ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.96-7.1 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 5.2(s, 2H), 3.6.2-3.8 (m, 4H), 3.0-3.16 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 162, 146.4, 142.2, 118.5, 116.2, 52, 50.4, 46.2, 42.2, 15.2

【 0 2 5 9 】

10

1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-4-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



プロトコールTに従い、3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4,  $R_f=0.81$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

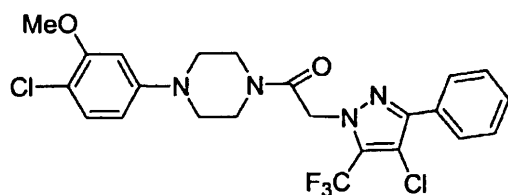
20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.92-7.02 (m, 2H), 6.82-6.9 (m, 2H), 5.04-5.14 (m, 2H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.06-3.18 (m, 4H), 2.6-2.66 (d, 3H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 160.4, 146, 144.2, 119.2, 118.2, 52, 50.8, 50.6, 46, 42, 12.2

【 0 2 6 0 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

30



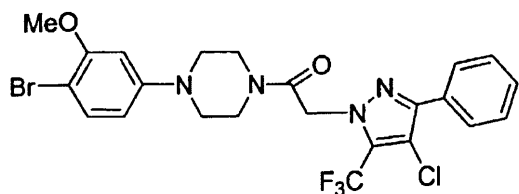
プロトコールTに従い、4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

40

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.4-7.52 (m, 5H), 7.18-7.22 (d, 1H), 6.44-6.48 (d, 1H), 6.36-6.42 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.5-3.78 (m, 4H), 3.1 (s, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 164, 156.2, 150.4, 130.5, 130, 128.5, 110, 102.2, 56, 52, 50, 44.8, 42

【 0 2 6 1 】

1-[4-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-3-フェニル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-ブromo-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.42-7.52 (m, 4H), 7.36-7.38

(d, 1H), 6.42-6.46 (d, 1H), 6.34-6.38 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.78 (m, 2H),

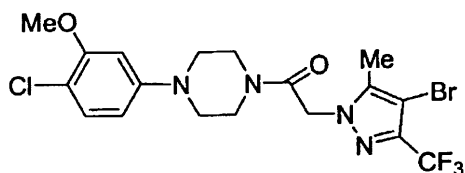
3.54-3.58 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 156.2, 152, 132.6,

130.2, 130, 128.8, 110, 102.2, 56, 52, 50, 44.8, 42

#### 【 0 2 6 2 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-ピペラジン-1-イル)-2-(4-ブromo-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

20



プロトコールTに従い、4-ブromo-5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

30

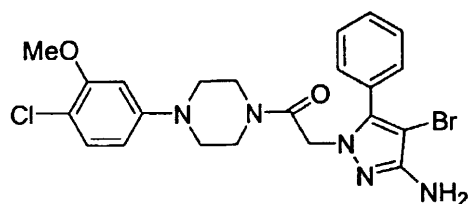
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.18-7.22 (d, 1H), 6.44-6.48 (d,

1H), 6.36-6.42 (dd, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.6.2-3.8 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 4H), 2.3 (s, 3H).  $^{13}C$

NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 162, 146.6, 142.2, 118.8, 116, 52.2, 50.4, 46.2, 42.2, 15.2

#### 【 0 2 6 3 】

2-(3-アミノ-4-ブromo-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



40

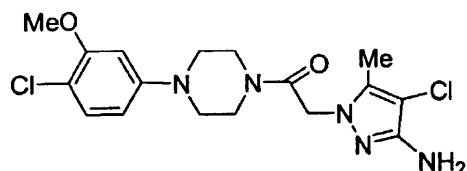
プロトコールTに従い、4-ブromo-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.78-7.84 (d, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.18-7.22 (d, 1H), 6.44-6.48 (d, 1H), 6.36-6.42 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.6, 154.8, 150.2, 144.6, 130, 128.2, 128, 126.4, 109.2, 102, 56, 51, 50, 49.6, 45.6, 42

【 0 2 6 4 】

2-(3-アミノ-4-クロロ-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

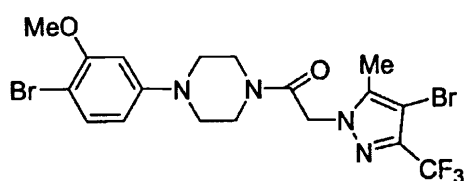
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.18-7.22 (d, 1H), 6.44-6.48 (d, 1H), 6.36-6.42 (dd, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.6, 154.8, 144.6, 130.2, 130, 128.8, 109.2, 102, 56, 51, 49.6, 45.6, 42

【 0 2 6 5 】

1-[4-(4-ブロモ-3-メトキシ-ピペラジン-1-イル)-2-(4-ブロモ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

30



プロトコールTに従い、4-ブロモ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-ブロモ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.38-7.4 (d, 1H), 6.44-6.46 (d, 1H), 6.26-6.4 (dd, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.8 (m, 4H), 3.14-3.22 (m, 4H), 2.3 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.4, 158, 152.2, 144, 134, 110, 102.2, 56.6, 54.2, 50, 48.8, 46, 42.2, 12

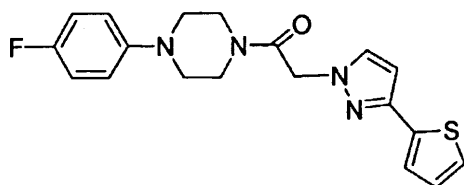
【 0 2 6 6 】

1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-チオフェン-2-イル-ピラゾール-

50



## 1-イル)エタノンの合成



プロトコールTに従い、3-(2-チエニル)ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

10

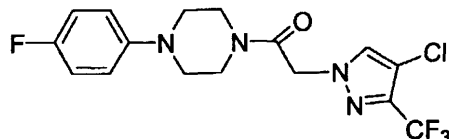
 $^1H$  NMR

(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.48-7.52 (d, 1H), 7.24-7.28 (dd, 1H), 7.14-7.2 (dd, 1H), 6.98-7.2 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.46-6.52 (d, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.64-3.8 (m, 4H), 2.94-3.1 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164.4, 158, 152.2, 144, 134, 132, 126, 124, 123.8, 118, 116, 115.8, 102.2, 54, 51.2, 50.8, 45.8, 42.2

20

## 【 0 2 6 7 】

## 2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



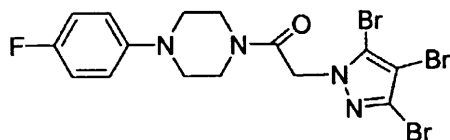
プロトコールTに従い、4-クロロ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.64-7.68 (d, 1H), 6.98-7.4 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.98-7.2 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.68-3.92 (m, 2H), 3-3.1 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164.4, 158, 152.2, 144, 132, 118.2, 116, 54, 50.2, 50.0, 46.0, 42.2

## 【 0 2 6 8 】

## 1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3,4,5-トリブromo-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



プロトコールTに従い、3,4,5-トリブromo-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として

40

50

表題化合物を得た。

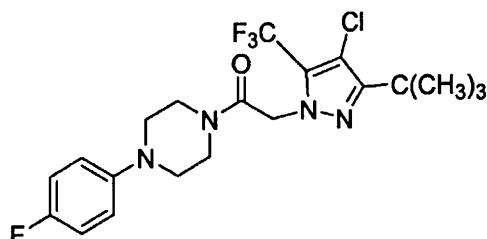
$^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.96-7.2 (m, 2H), 6.84-6.9 (m, 2H), 5.4 (s, 2H), 3.74-3.8 (m, 2H), 3.6-3.68 (m, 2H), 3.04-3.14 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.4, 158, 156, 144.2, 128, 118.4, 118.2, 116, 100, 52.8, 50.2, 50.0, 46.0, 42.2

【 0 2 6 9 】

2-(3-*t*-ブチル-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10



プロトコールTに従い、5-*t*-ブチル-4-クロロ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMF  
を使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィー  
を行い、白色固形物として表題化合物を得た。

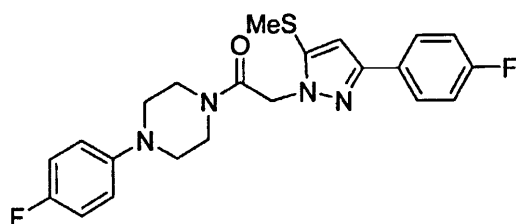
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.94-7.22 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 2H), 5.3 (s, 2H), 3.68-3.8 (m, 2H), 3.6-3.68 (m, 2H), 3.04-3.2 (m, 4H), 1.4 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.8, 119, 118.4, 118.2, 116.2, 116, 54, 51, 50.8, 45.4, 42.2, 30, 29, 27

【 0 2 7 0 】

2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチルスルファニル-ピラゾール-1-イル]-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-エタノンの合成

30



プロトコールTに従い、3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチルスルファニル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMF  
を使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィー  
を行い、白色固形物として表題化合物を得た。

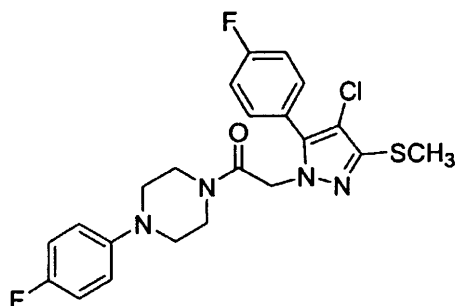
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.7-7.76 (m, 2H), 6.96-7.1 (m, 4H), 6.88-6.92 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 3.7-3.84 (m, 4H), 3.04-3.2 (m, 4H), 2.5 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.8, 152, 140, 127.4, 119, 118.4, 118.2, 116.2, 116, 108, 52.8, 52, 51.8, 45.4, 42.2, 20

【 0 2 7 1 】

2-[4-クロロ-5-(4-フルオロ-フェニル)-3-メチルスルファニル-ピラゾール-1-イル]-1-[4

50

-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10

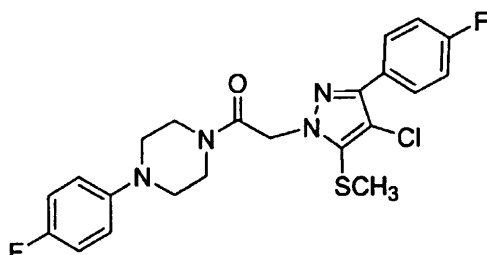
プロトコールTに従い、4-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチルスルファニル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.82-7.88 (m, 2H), 7.06-7.12

(m, 2H), 6.96-7.1 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.68-3.84 (m, 4H), 3.06-3.18 (m, 4H), 2.4 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164.8, 158, 147, 135, 127.4, 127, 119, 112.4, 112.2, 110, 108.8, 52.8, 52, 51.8, 45.4, 42.2, 18.6

20

【 0 2 7 2 】

2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチルスルファニル-ピラゾール-1-イル]-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30

プロトコールTに従い、4-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチルスルファニル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

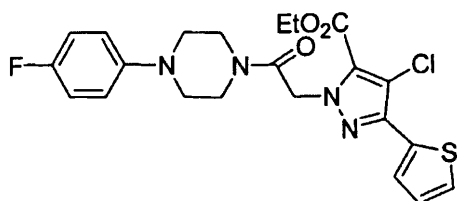
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.46-7.5 (m, 2H), 7.12-7.18 (m,

2H), 6.96-7.1 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.06-3.18 (m, 4H), 2.54 (s, 3H)

40

【 0 2 7 3 】

2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-4-クロロ-3-チオフエン-2-イル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルの合成



プロトコールTに従い、4-クロロ-3-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1; $R_f$ =0.62)を用いて

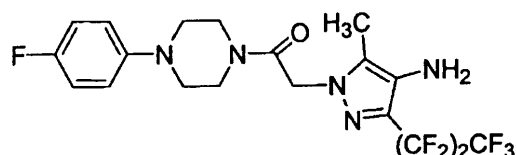
10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.06-7.36 (m, 1H), 6.96-7.2 (m, 3H), 6.84-6.92 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.3-4.4 (q, 2H), 3.6-3.82 (m, 4H), 3.05-3.25 (m, 4H), 1.3-1.42 (m, 3H)

【 0 2 7 4 】

2-(4-アミノ-3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

20



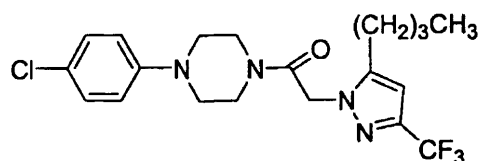
プロトコールTに従い、4-アミノ-3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.92-7.02 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.1-3.22 (m, 4H), 2.16 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CD_6CO$ ): 160.4, 158, 146, 144.2, 119.8, 118.2, 52, 50.8, 50.6, 46, 42, 12.2

【 0 2 7 5 】

2-(5-ブチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



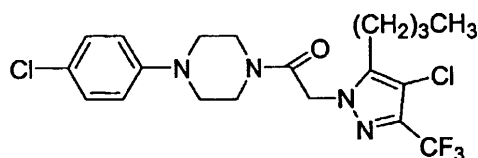
40

プロトコールTに従い、5-n-ブチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.18-7.24 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 4H), 3.08-3.18 (m, 4H), 2.58-2.64 (t, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H), 0.6-1.0 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 160.4, 150, 148, 142, 130, 126, 119.8, 103.2, 52, 50.8, 50.6, 46, 42, 30, 26, 22, 14.

【 0 2 7 6 】

2-(4-クロロ-5-ブチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-フェニル)ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

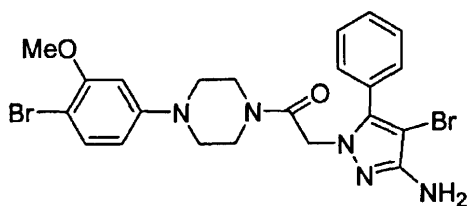


プロトコールTに従い、4-クロロ-5-n-ブチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.18-7.24 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 4H), 3.08-3.2 (m, 4H), 2.58-2.64 (t, 2H), 1.5-1.54 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H), 0.6-1.0 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 160.4, 148, 142, 130, 128, 119.8, 52, 50.8, 50.6, 46, 42, 30.4, 26, 23, 14

【 0 2 7 7 】

2-(3-アミノ-4-ブロモ-5-フェニル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



プロトコールTに従い、4-ブロモ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-ブロモ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1.5)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.78-7.84 (d, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.18-7.22 (d, 1H), 6.44-6.52 (d, 1H), 6.36-6.42 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76-3.82 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.6, 154.8, 150.2, 144.6, 130, 128.8, 128.6, 126.4, 109.2, 102, 56, 51, 50, 49.6, 45.6, 42

【 0 2 7 8 】

2-(4-ブロモピラゾール)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

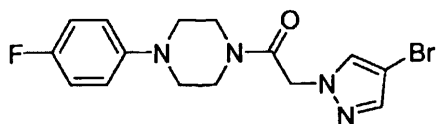
10

20

30

40

50



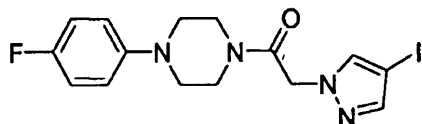
プロトコールTに従い、4-ブromo-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

#### $^1H$ NMR

(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.52-7.58 (d, 1H), 7.48-7.52 (d, 1H), 6.95-7.0 (m, 2H), 6.82-6.92 (dd, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.72-3.80 (t, 2H), 3.64-3.72 (t, 2H), 3.02-3.12 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164.6, 158.2, 156.2, 146.6, 141.6, 140.2, 130.5, 129.6, 118.2, 118.0, 115.2, 116.4, 94.2, 53.8, 50.8, 50.2, 45.4, 42

#### 【 0 2 7 9 】

2-(4-ヨードピラゾール)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



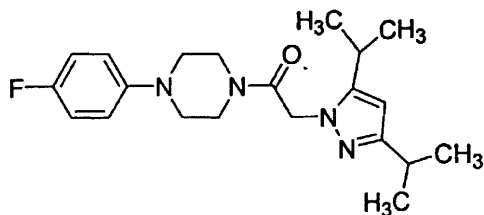
プロトコールTに従い、4-ヨード-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

#### $^1H$ NMR (400

MHz,  $CDCl_3$ ): 7.58-7.62 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95-7.1 (m, 2H), 6.84-6.92 (dd, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.72-3.80 (t, 2H), 3.64-3.72 (t, 2H), 3.02-3.12 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164.6, 158.2, 156.2, 146.8, 140.8, 140.2, 130.5, 129.6, 118.2, 118.0, 115.4, 116.8, 96.0, 53.4, 51.2, 50.2, 45.2, 42

#### 【 0 2 8 0 】

2-(3,5-ジイソプロピル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



プロトコールTに従い、3,5-ジイソプロピル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物とし

て表題化合物を得た。

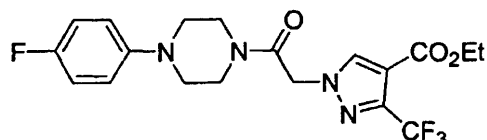
$^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.92-7.0 (m, 2H), 6.80-6.88 (dd, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.70-3.80 (t, 4H), 2.90-3.10 (m, 4H), 1.40-1.60 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 160.6, 158.2, 150.2, 119.2, 118.0, 100.0, 50.8, 50.5, 50.2, 45.2, 42, 28.2, 26.0, 22.4

【 0 2 8 1 】

1-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルの合成

10



プロトコールTに従い、3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

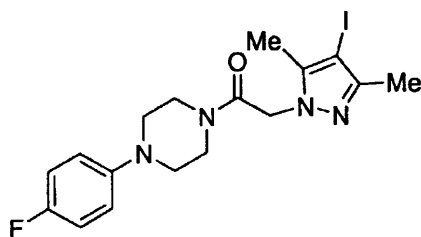
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.15 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.28-4.38 (q, 2H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.04-3.2 (m, 4H), 1.3-1.4 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.4, 160.5, 159.2, 156.2, 147, 137.2, 119, 118.8, 116, 115.8, 61, 54, 50.8, 50.0, 45.0, 42.2, 14.2

【 0 2 8 2 】

1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-ヨード-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

30



プロトコールTに従い、4-ヨード-3,5-ジメチル-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

40

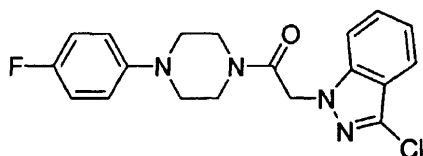
$^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.95-7.1 (m, 2H), 6.84-6.92 (dd, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 4H), 2.22-2.32 (d, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165, 158.2, 156.2, 150.2, 146.8, 141.8, 118.8, 115.4, 115.2, 52.8, 51.6, 50.2, 45.2, 42, 14.8, 12.6

【 0 2 8 3 】

2-(3-クロロ-インドゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-

50

エタノンの合成

プロトコールTに従い、3-クロロ-1H-インダゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

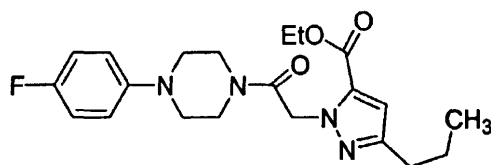
10

 $^1H$  NMR

(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.64-7.70 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.94-7.0 (m, 2H), 6.82-6.88 (dd, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 158.2, 142.8, 134.8, 128.8, 128.4, 122, 121.6, 118.8, 118.6, 115.4, 115.2, 110.6, 110.0, 51.8, 50.6, 50.2, 45.2, 42

## 【 0 2 8 4 】

20

2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

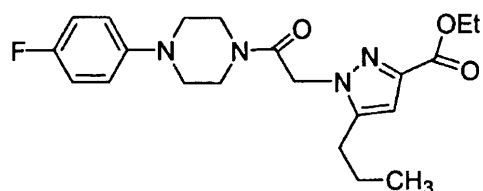
プロトコールTに従い、5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.94-7.0 (m, 2H), 6.82-6.90 (dd, 2H), 6.7 (s, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.26-4.32 (q, 2H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.04-3.18 (m, 4H), 2.58-2.64 (t, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.34-1.38 (t, 3H), 0.96-1.0 (t, 3H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 160, 156.2, 152.4, 146.8, 132.8, 118.2, 118.1, 115.8, 115.4, 110.2, 61, 53, 50.6, 50.2, 45, 42, 30, 22.8, 14.2, 14

40

## 【 0 2 8 5 】

2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-3-プロピル-2H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステルの合成

50



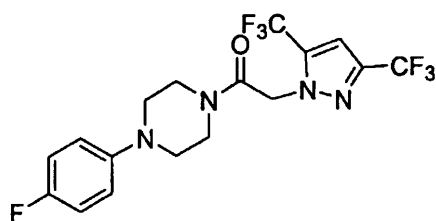
プロトコールTに従い、5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.94-7.0 (m, 2H), 6.82-6.90 (dd, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.34-4.40 (q, 2H), 3.62-3.8 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 4H), 2.54-2.60 (t, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.34-1.38 (t, 3H), 0.98-1.4 (t, 3H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 165, 160, 156.4, 152.2, 146.6, 132.8, 118.4, 118.2, 115.8, 115.4, 113.2, 61, 53, 50.6, 50.2, 45.2, 42, 28, 21.8, 14.2, 14

10

# 【 0 2 8 6 】

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



20

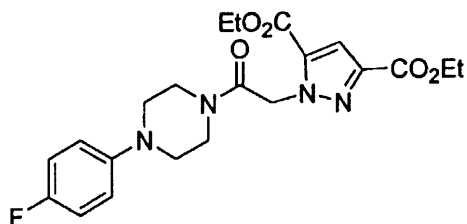
プロトコールTに従い、3,5-ビス-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.94-7.0 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.82-7.90 (dd, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.72-3.8 (t, 2H), 3.58-3.66 (t, 2H), 3.12-3.18 (t, 2H), 3.02-3.12 (t, 2H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 162.2, 158.2, 156.4, 146.5, 118.4, 116.2, 115.8, 113.2, 60.4, 53.2, 50.6, 50.2, 45.2, 42.2, 21.2, 14.2

30

# 【 0 2 8 7 】

1-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジエチルエステルの合成



40

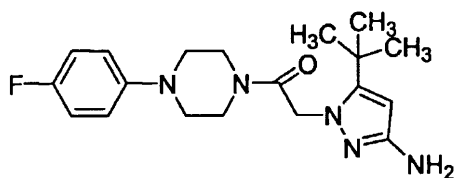
プロトコールTに従い、1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸ジエチルエステル、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.38 (s, 1H), 6.94-7.0 (m, 2H), 6.82-7.90 (dd, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.36-4.42 (q, 2H), 4.26-4.32 (q, 2H), 3.60-3.80 (m, 4H), 3.02-3.20 (m, 4H), 1.22-1.42 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.2, 162.2, 158.2, 157.4, 156.2, 148.5, 144.4, 134.2, 118.4, 116.2, 115.8, 114.2, 62, 61.8, 54.2, 50.6, 50.2, 45.2, 42.2, 14.6, 14.2

【 0 2 8 8 】

2-(3-アミノ-4-*t*-ブチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10



プロトコールTに従い、5-*t*-ブチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/7:  $R_f$ =0.49)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

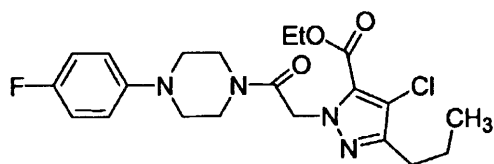
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.92-7.98 (t, 2H), 6.82-6.88 (dd, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70-3.90 (m, 4H), 2.95-3.10 (m, 4H), 1.25 (s, 9H)

【 0 2 8 9 】

2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-4-クロロ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

30



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/7)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

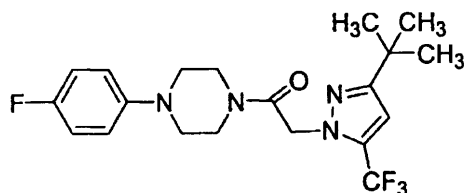
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.94-7.0 (m, 2H), 6.82-6.90 (dd, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.36-4.40 (q, 2H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.04-3.18 (m, 4H), 2.58-2.66 (t, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.34-1.38 (t, 3H), 0.94-1.0 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165, 160.2, 156.2, 152.4, 147, 133, 118.4, 118.2, 115.8, 115.4, 112.2, 61, 53, 50.6, 50.2, 45, 42, 30, 22.8, 14.4, 14.2

【 0 2 9 0 】

2-(3-*t*-ブチル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

50



プロトコールTに従い、5-*t*-ブチル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

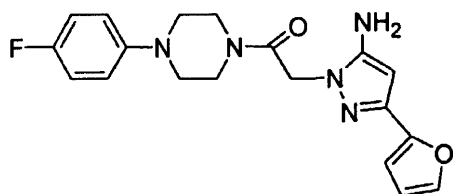
10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.92-7.08 (t, 2H), 6.82-6.88 (dd, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 1.3 (s, 9H).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 161.2, 158.2, 156.4, 147.2, 118.4, 118.2, 115.8, 115.4, 108.2, 54, 50.6, 50.2, 45, 44, 30

#### 【 0 2 9 1 】

2-(5-アミノ-3-フラン-2-イル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

20



プロトコールTに従い、3-フラン-2-イル-2*H*-ピラゾール-5-イルアミン、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。100%酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

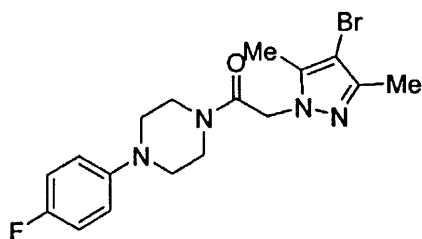
30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_6CO$ ): 7.48-7.52 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 6.52-6.56 (m, 2H), 6.44-6.48 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.68-3.88 (m, 4H), 3.12-3.24 (m, 4H). MS (ES)  $M+H$  expected = 369.4, found 370.1

#### 【 0 2 9 2 】

1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-ブromo-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

40



プロトコールTに従い、4-ブromo-3,5-ジメチル-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物

50

(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

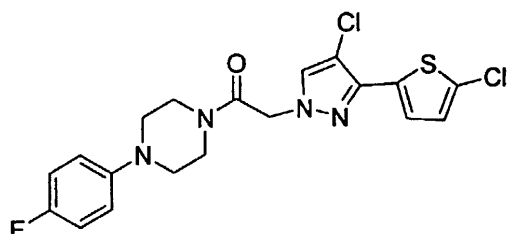
$^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.95-7.1 (m, 2H), 6.84-6.92 (dd, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 4H), 2.24-2.34 (d, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165, 158.4, 156.6, 150.6, 146.8, 141.4, 119, 115.6, 115.2, 52.6, 51.6, 50.4, 45.2, 42.2, 14.8, 12.6

【 0 2 9 3 】

2-[4-クロロ-3-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10



プロトコールTに従い、4-クロロ-3-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、黄色固形物として表題化合物を得た。

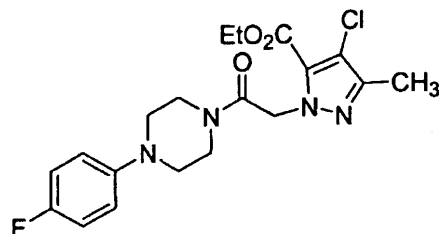
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.58 (s, 1H), 7.38-7.42 (d, 1H), 6.94-7.1 (m, 2H), 6.84-6.88 (dd, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.62-3.81 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165, 158.8, 156.8, 142.4, 131, 126.8, 124.8, 119, 116, 115.6, 54, 52, 51.6, 46, 42.6

【 0 2 9 4 】

4-クロロ-2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

30



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

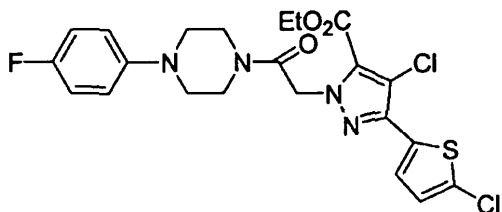
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.94-7.1 (m, 2H), 6.84-6.88 (dd, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.38-4.44 (q, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.36-1.42 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 182, 165, 119, 116.2, 116, 61.4, 52.3, 51, 50.8, 45.8, 42.6, 14.4, 10

【 0 2 9 5 】

4-クロロ-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

10



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、黄色固形物として表題化合物を得た。

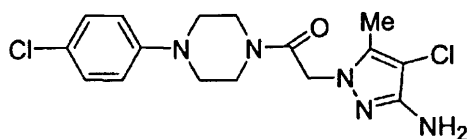
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.46-7.48 (m, 1H), 6.94-7.1 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 3H), 5.4 (s, 2H), 4.34-4.4 (q, 2H), 3.62-3.81 (m, 4H), 3.04-3.24 (m, 4H), 1.36-1.44 (m, 3H). MS (ES)  $\text{M}+\text{H}$  expected = 511.41, found 511

【 0 2 9 6 】

2-(3-アミノ-4-クロロ-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30



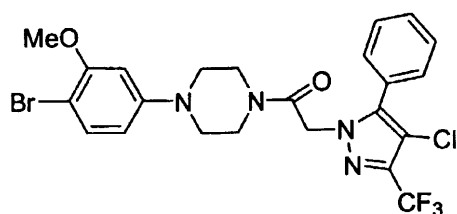
プロトコールTに従い、4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.18-7.22 (d, 1H), 6.78-6.84 (d, 2H), 4.8 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 4H), 3.08-3.18 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)

40

【 0 2 9 7 】

1-[4-(4-ブromo-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-ブromo-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3: $R_f=0.58$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

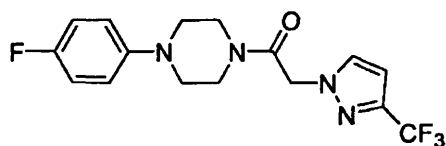
10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.81-7.86 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 4H), 6.42-6.48 (d, 1H), 6.34-6.38 (dd, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.12-3.22 (m, 4H)

【 0 2 9 8 】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール)-エタノンの合成

20



プロトコールTに従い、3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1H$

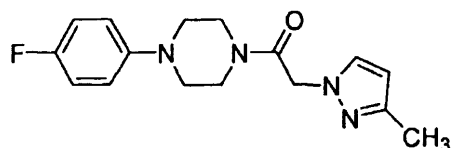
30

NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.54-7.60 (m, 1H), 6.94-7.0 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.52-6.58 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.72-3.80 (t, 2H), 3.62-3.72 (t, 2H), 3.02-3.12 (m, 4H). MS (ES)  $M+H$  expected 356.33, found 357.1

【 0 2 9 9 】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-メチル-ピラゾール)-エタノンの合成

40



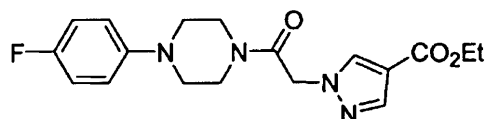
プロトコールTに従い、3-メチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.38-7.41 (m, 1H), 6.94-7.0 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.08-6.10 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.74-3.82 (t, 2H), 3.62-3.72 (t, 2H), 3.0-3.1 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS (ES) M+H expected 302.05, found 303.1

【 0 3 0 0 】

1-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルの合成



10

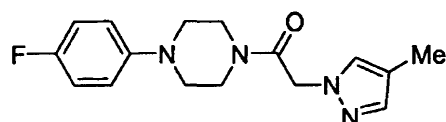
プロトコールTに従い、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.2 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.94-7.0 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.1-4.2 (q, 2H), 3.74-3.82 (t, 2H), 3.62-3.72 (t, 2H), 3.0-3.12 (m, 4H), 1.28-1.42 (t, 3H). MS (ES) M+H expected 360.39, found 361.1

20

【 0 3 0 1 】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-メチル-ピラゾール)-エタノンの合成



30

プロトコールTに従い、4-メチル-1H-ピラゾール、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

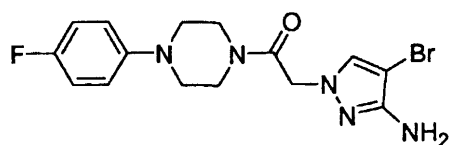
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.32 (m, 1H), 6.94-7.0 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 4H), 2.1 (s, 3H). MS (ES) M+H expected 302.35, found 303.1

40

【 0 3 0 2 】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-アミノ-4-ブロモピラゾール)-エタノンの合成



50

プロトコールTに従い、4-ブromo-3-アミノピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/7)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

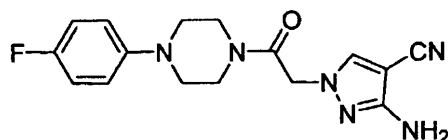
$^1H$

NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.23 (s, 1H), 6.94-7.0 (m, 2H), 6.80-6.88 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 4H), 3.0-3.14 (m, 4H). MS (ES) M+H expected 382.24, found 382

【 0 3 0 3 】

10

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-アミノ-4-シアノピラゾール)-エタノンの合成



プロトコールTに従い、3-アミノ-4-シアノピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/7)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、固形物として表題化合物を得た。

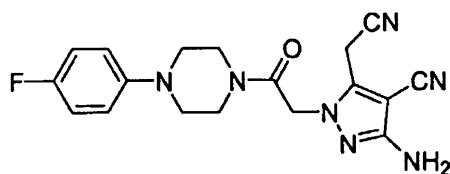
20

$^1H$  NMR

(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.48 (s, 1H), 6.96-7.2 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 3.08-3.16 (m, 4H). MS (ES) M+H expected 328.25, found 329.1

【 0 3 0 4 】

3-アミノ-5-シアノメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの合成



30

プロトコールTに従い、5-アミノ-3-シアノメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.96-7.2 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H),

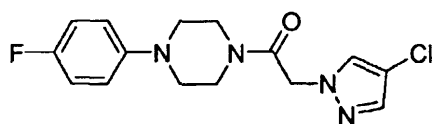
40

5.2 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 3.08-3.16 (m, 4H). MS (ES) M+H expected 367.39, found 368.1

【 0 3 0 5 】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロピラゾール)-エタノンの合成





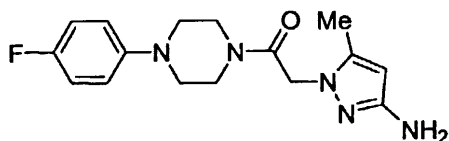
プロトコールTに従い、4-クロロ-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

### $^1H$ NMR

(400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.54-7.56 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.94-7.2 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 4H). MS (ES) M+H expected 322.77, found 323.1

### 【 0 3 0 6 】

2-(3-アミノ-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

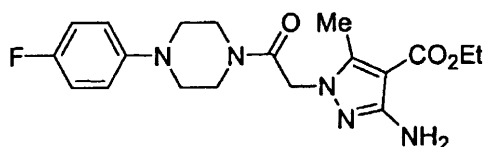


プロトコールTに従い、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.12-7.18 (m, 3H), 7.0-7.08 (t, 2H), 4.8 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.78-3.88 (m, 4H), 3.18-3.38 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). MS (ES) M+H expected 317.37, found 318.1

### 【 0 3 0 7 】

3-アミノ-1-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルの合成

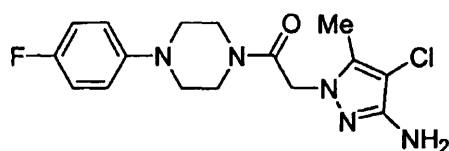


プロトコールTに従い、3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.94-7.1 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.24-4.32 (q, 2H), 3.74-3.82 (m, 4H), 3.0-3.1 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.31-1.38 (t, 3H). MS (ES) M+H expected 389.43, found 390.1

### 【 0 3 0 8 】

2-(3-アミノ-4-クロロ-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.02-7.08 (m, 2H), 6.94-7.0 (t, 2H),

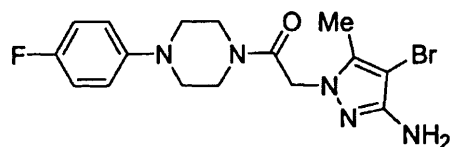
4.85 (s, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H), 3.14-3.34 (m, 4H), 2.34 (s, 3H). MS (ES) M+H

expected 317.37, found 318.1. MS (ES) M+H expected 351.81, found 352.1

【 0 3 0 9 】

2-(3-アミノ-4-ブロモ-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

20



プロトコールTに従い、4-ブロモ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。酢酸エチルのカラムクロマトグラフィーにより、無色油状物として表題化合物を得た。

30

$^1H$  NMR (400

MHz,  $CDCl_3$ ): 6.94-7.02 (m, 2H), 6.82-6.88 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.72-3.78 (m,

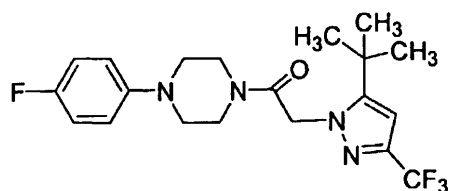
4H), 3.04-3.08 (m, 4H), 2.16 (s, 3H). MS (ES) M+H expected 317.37, found 318.1. MS (ES)

M+H expected 396.27, found 396

【 0 3 1 0 】

2-(5-t-ブチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

40

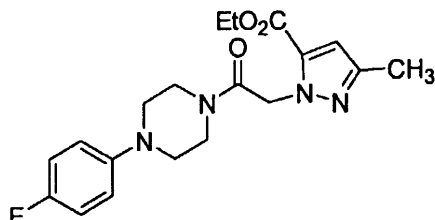


プロトコールTに従い、5-t-ブチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.94-7.08 (t, 2H), 6.82-6.88 (dd, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 3.05-3.18 (m, 4H), 1.35 (s, 9H). MS (ES)  $\text{M}+\text{H}$  expected 412.43, found 413.1

【 0 3 1 1 】

2-{2-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成



10

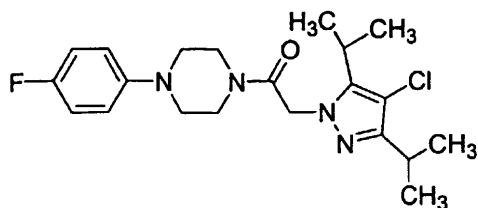
プロトコールTに従い、5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.94-7.0 (m, 2H), 6.84-6.88 (dd, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.3-4.38 (q, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.32-1.38 (t, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 180, 165, 119, 116.2, 116, 109, 61.8, 52, 51.5, 50.8, 45.8, 42.6, 14.4, 10.2

20

【 0 3 1 2 】

2-(3,5-ジイソプロピル-4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



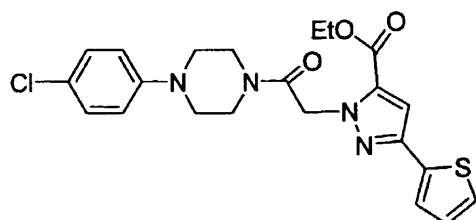
30

プロトコールTに従い、3,5-ジイソプロピル-4-クロロ-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1,  $R_f=0.76$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。MS(ES)  $\text{M}+\text{H}$  expected=406.9、found=407.1

40

【 0 3 1 3 】

2-{2-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成



プロトコールTに従い、5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1.5/1)を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、表題化合物を得た。

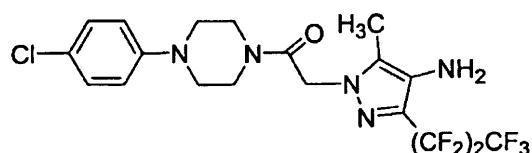
10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.34-7.38 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04-7.08 (dd, 1H), 6.96-7.2 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 4.32-4.42 (q, 2H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.05-3.35 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, 3H).  $^{13}C$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): 164.2, 128, 126.8, 126.6, 120.2, 118.4, 115.2, 62.5, 54.2, 50.5, 42.6, 44, 14.6

#### 【 0 3 1 4 】

20

2-(4-アミノ-3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



プロトコールTに従い、4-アミノ-3-ヘプタフルオロプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/4,  $R_f=0.42$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、無色油状物として表題化合物を得た。

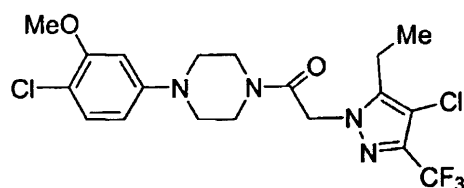
30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.88-6.94 (d, 2H), 7.22-7.26 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.1-3.22 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). MS (ES)  $M+H$  expected = 501.82, found 502.1

#### 【 0 3 1 5 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-エチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

40



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-エチル-3-トリフルオロメチル-1-H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを

50

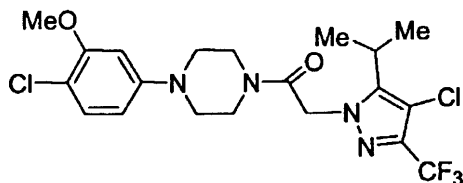
使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3,  $R_f=0.53$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.18-7.22 (d, 2H), 6.38-6.48 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 4H), 3.1-3.2 (m, 4H), 2.66-2.74 (q, 2H), 1.18-1.28 (m, 3H). MS (ES)  $M+H$  expected = 464.82, found 465

【 0 3 1 6 】

2-(4-クロロ-5-イソプロピル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

10



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-イソプロピル-3-トリフルオロメチル-1-H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=5.5/4.5,  $R_f=0.52$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

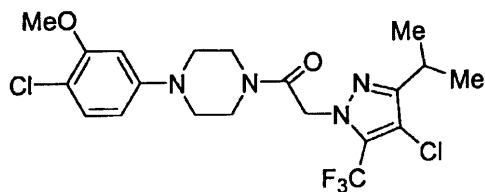
20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.19-7.22 (d, 2H), 6.42-6.48 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.56-3.78 (m, 4H), 3.22-3.44 (m, 4H), 3.04-3.14 (m, 1H), 1.44-1.48 (d, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164.2, 154.8, 151, 130, 109.8, 102, 56.2, 54, 50.5, 50, 45.2, 42.6, 26.2, 22.1

【 0 3 1 7 】

2-(4-クロロ-3-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30



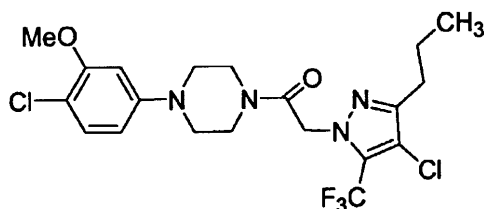
プロトコールTに従い、4-クロロ-3-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-1-H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3,  $R_f=0.45$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.19-7.22 (d, 2H), 6.38-6.48 (m, 2H), 5 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62-3.78 (m, 4H), 3.08-3.18 (m, 4H), 2.98-3.04 (m, 1H), 1.35-1.41 (d, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163.8, 154.8, 150.5, 130, 109.8, 102, 56.4, 52.8, 50, 49.8, 45.2, 42.6, 26.8, 20

【 0 3 1 8 】

2-(4-クロロ-3-n-プロピル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



プロトコールTに従い、4-クロロ-3-n-プロピル-5-トリフルオロメチル-1-H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=3/7,  $R_f=0.78$ )を用いてカラムクロマト

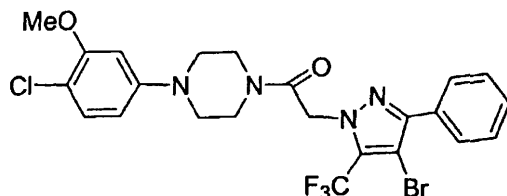
10

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.22-7.24 (d, 2H), 6.42-6.48 (m, 2H), 5.7 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.22-3.42 (m, 4H), 2.66-2.72 (t, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 0.98-1.02 (t, 3H).  $^{13}C$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): 164, 154.8, 150.5, 130, 109.8, 102.2, 56.4, 52.8, 50, 49.8, 45.2, 42.6, 26, 21.8, 14

【 0 3 1 9 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-ブromo-3-フェニル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

20



プロトコールTに従い、4-ブromo-3-フェニル-5-トリフルオロメチル-1-H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=1/1,  $R_f=0.51$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

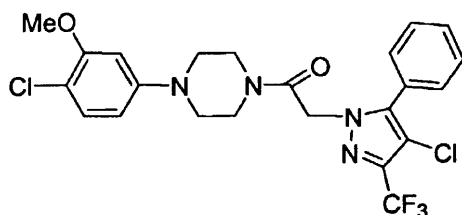
30

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.42-7.52 (m, 5H), 7.18-7.22 (d, 1H), 6.38-6.42 (dd, 1H), 6.46-6.48 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.5-3.78 (m, 4H), 3.18 (s, 4H)

【 0 3 2 0 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

40



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $K_2CO_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3,  $R_f=0.92$ )を用いてカラム

50

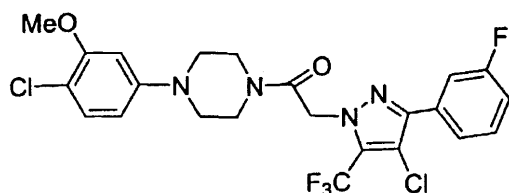
クロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.78-7.84 (m, 2H), 7.36-7.52 (m, 4H), 6.38-6.48 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62-3.78 (m, 4H), 3.18-3.26 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 164.4, 156, 150.4, 130.4, 130, 128.6, 110.2, 102.4, 56.4, 52, 50.4, 44.6, 42

【 0 3 2 1 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-3-[3-フルオロフェニル]-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

10



プロトコールTに従い、4-クロロ-3-[3-フルオロフェニル]-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3,  $R_f=0.51$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

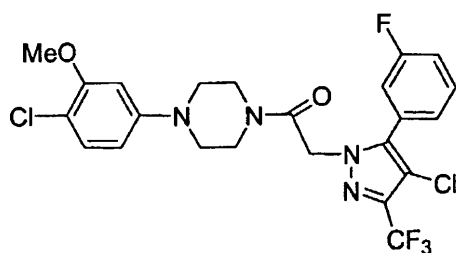
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.44-7.52 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 4H), 6.38-6.48 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.78 (m, 4H), 3.12 (s, 4H)

【 0 3 2 2 】

1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-クロロ-5-[3-フルオロフェニル]-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エタノンの合成

30



プロトコールTに従い、4-クロロ-5-[3-フルオロフェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン、およびDMFを使用した。溶媒混合物(ヘキサン/酢酸エチル=2/3,  $R_f=0.59$ )を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、白色固形物として表題化合物を得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.64-7.68 (d, 1H), 7.56-7.62 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.12-3.22 (m, 4H)

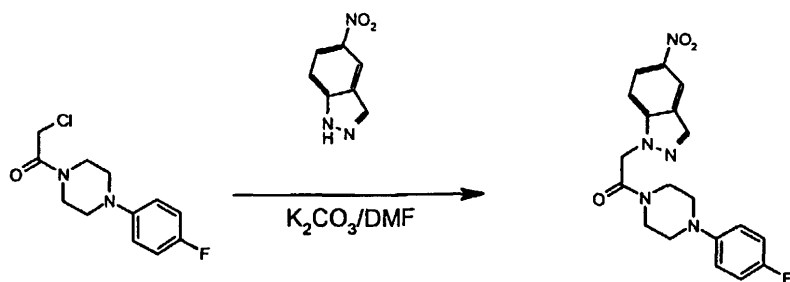
【 0 3 2 3 】

プロトコールU：新規ヘテロアリアル環系とクロロアセチル置換アリアルピペラジンとの $\text{K}_2\text{CO}_3$ 介在型カップリング反応

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-[5-ニトロインダゾール-1-イル]-

50

# エタノンの合成



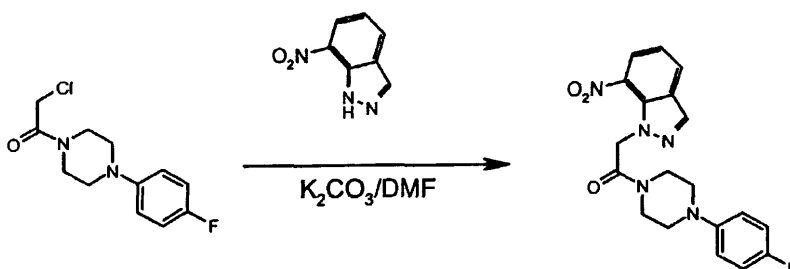
10

2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(0.834g、3.3mmol)を、無水DMF(15mL)に吸収し、および無水炭酸カリウム(1.6g、11.6mmol)をこれに添加し、この反応混合液を室温で1時間窒素下で攪拌した。その後DMF(2mL)中の5-ニトロ-1H-インダゾール(0.5g、2.9mmol)をこの混合液に、シリンジにより添加した。この反応液を、70℃で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、引き続き濃縮し、材料を中性アルミナカラム(石油エーテル/酢酸エチル)上で精製し、淡黄色固形物として表題化合物を得た。

【0324】

## 1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-[7-ニトロ-インダゾール-1-イル]-エタノンの合成

20



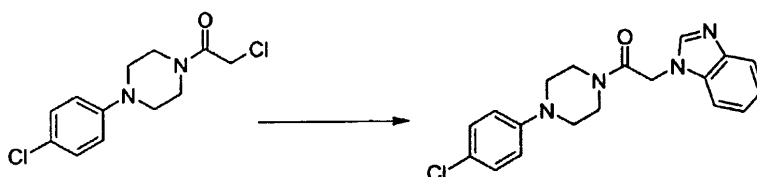
2-クロロ-1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(0.834g、3.3mmol)を、無水DMF(15mL)に吸収し、および無水炭酸カリウム(1.6g、11.6mmol)をこれに添加し、この反応混合液を室温で1時間窒素下で攪拌した。その後DMF(2mL)中の7-ニトロ-1H-インダゾール(0.5g、2.9mmol)をこの混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、70℃で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、引き続き濃縮し、材料を中性アルミナカラム(石油エーテル/酢酸エチル)上で精製した。得られた固形物を、DCM/石油エーテルで再結晶させ、純粋な生成物を淡黄色固形物として得た。

30

【0325】

## 2-ベンゾイミダゾール-1-イル-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

40



ベンゾイミダゾール(0.785g、0.7mmol)を、無水DMF(15mL)に吸収し、無水炭酸カリウム(340mg)およびKI(20mg)をこれに添加し、この反応混合液を室温で1時間窒素下で攪拌した。その後DMF(5mL)中の2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(200mg、1.1mmol)をこの混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、14

50



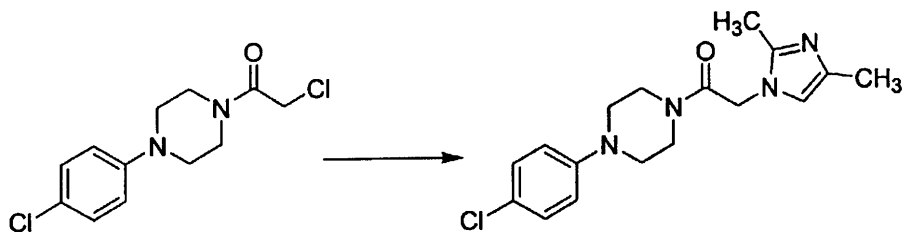
0 で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、引き続き濃縮し、材料をフラッシュクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ )で精製し、純粋な生成物とした。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10-7.65 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 4H), 3.14 (br, 4H)

【 0 3 2 6 】

1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(2,4-ジメチル-イミダゾール-1-イル)-エタノンの合成

10



2,4-ジメチルイミダゾール(0.633g、0.7mmol)を、無水DMF(15mL)に吸収し、無水炭酸カリウム(340mg)およびKI(20mg)をこれに添加し、この反応混合液を室温で1時間窒素下で攪拌した。その後DMF(5mL)中の2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(200mg、1.1mmol)をこの混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、140 で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、引き続き濃縮し、材料をシリカゲルカラム( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ )で精製した。

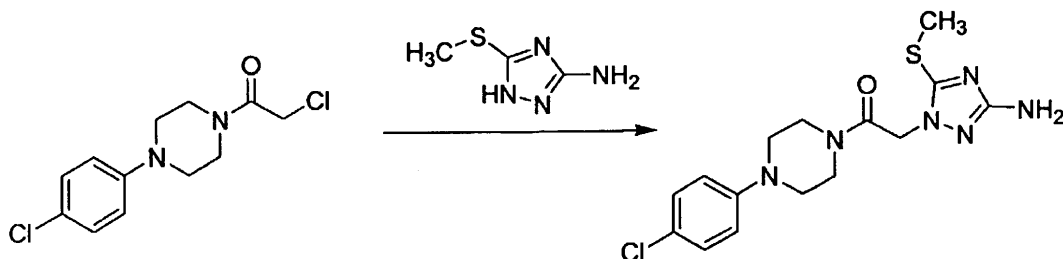
20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (br, 2H), 3.59 (br, 2H), 3.21 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 1H)

【 0 3 2 7 】

2-(5-アミノ-3-メチルスルファニル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

30



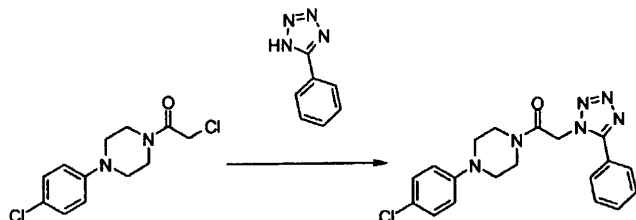
40

5-メチルスルファニル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン(0.216g、1.7mmol)を、無水DMF(15mL)に吸収し、無水炭酸カリウム(800mg)およびKI(20mg)をこれに添加し、この反応混合液を室温で1時間窒素下で攪拌した。その後DMF(5mL)中の2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(500mg、1.8mmol)をこの混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、140 で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、引き続き濃縮し、材料をカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ )により精製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  7.24 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.24 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)

【 0 3 2 8 】

2-[5-(2-ブロモ-フェニル)-テトラゾール-1-イル]-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成

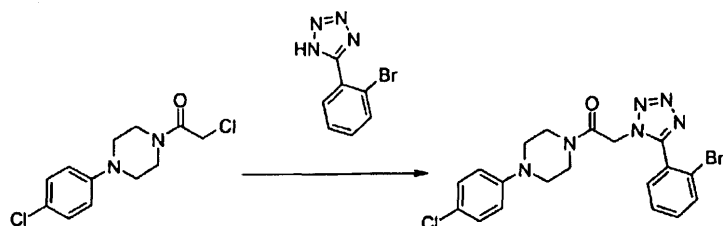


5-フェニル-1H-テトラゾール(0.1216g、0.832mmol)を、無水DMF(15mL)に吸収し、無水炭酸カリウム(400mg)およびKI(20mg)をこれに添加し、この反応混合液を室温で1時間室温下で攪拌した。その後DMF(5mL)中の2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(250mg、0.92mmol)をこの混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、140℃で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、引き続き濃縮し、材料を更にフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)により精製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17 (br, 2H), 7.49 (br, 3H), 7.24 (br, 2H), 6.85 (br, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.19 (m, 4H)

【 0 3 2 9 】

2-[5-(2-ブロモ-フェニル)-テトラゾール-1-イル]-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノンの合成



5-(2-ブロモ-フェニル)-1H-テトラゾール(0.374g、1.66mmol)を、無水DMF(15mL)に吸収し、無水炭酸カリウム(800mg)およびKI(20mg)をこれに添加し、この反応混合液を室温で1時間室温下で攪拌した。その後DMF(5mL)中の2-クロロ-1-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン(500mg、1.8mmol)をこの混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、140℃で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、引き続き濃縮し、材料を更にフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)により精製した。

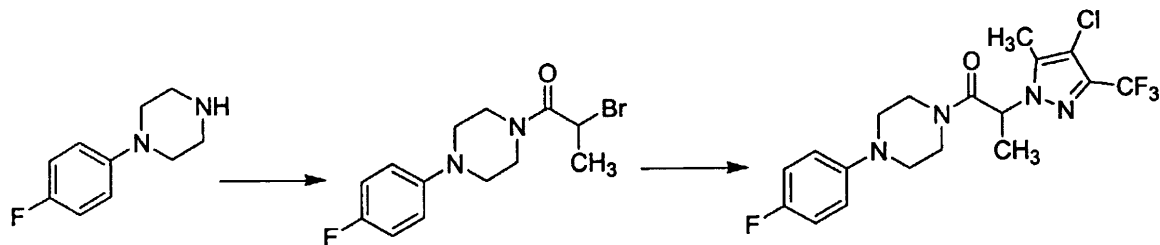
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.90 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.20 (m, 4H)

【 0 3 3 0 】

修飾リンカー領域による化合物の調製

置換アセチルリンカー

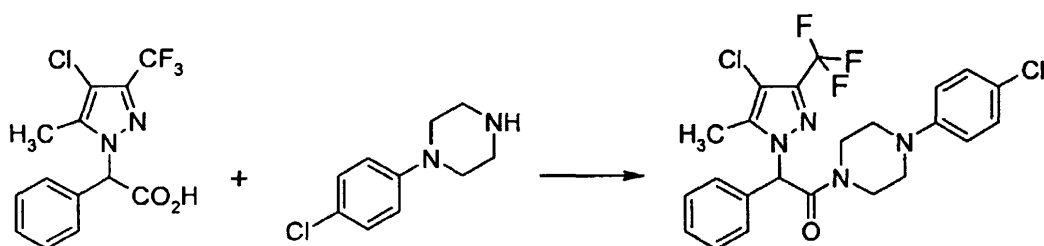
2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オンの合成



無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) 中に溶解した1-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン (1g、5.5mmol) を、0 に冷却し、トリエチルアミン (1.66g、16.5mmol) をこれに添加した。2-ブロモプロピオニルクロリド (1.14g、6.6mmol) をゆっくり添加し、この反応混合液を更に1時間同じ温度で攪拌した。この混合液を、炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒の蒸発は、中間体臭化アルキル (0.68g、3.7mmol) を生じ、これを無水DMF (20ml) に吸収した。炭酸カリウム (2.1g) を添加した。1時間室温で窒素下で攪拌した後、DMF (5ml) 中の3-メチル-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-(1H)-ピラゾール (1.3g、4.1mmol) をこの混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、70 で14時間加熱し、冷却し、その後水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、引き続き濃縮し、材料を中性アルミナカラム (クロロホルム/メタノール) 上で精製した。

【 0 3 3 1 】

2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-フェニル-エタノンの合成



無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) 中の4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル酢酸 (0.1g、0.00036mol) および1-(4-クロロフェニル)ピペラジン (0.060g、0.00031mol) に、トリエチルアミン0.2mlを添加し、この反応混合液を室温で30分間攪拌した。その後TBTU (0.1g、0.00031mol) を添加し、この反応混合液を室温で17時間攪拌した。反応混合液を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60ml) で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (2x50ml)、ブラインで洗浄し、その後硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮後得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を乳白色固形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 7.40-

6.61 (m, 10H), 3.99 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.50-2.81 (m, 6H), 1.90 (s, 3H) ppm; MS (ES)

M+H expected = 497.1, found 497.2

【 0 3 3 2 】

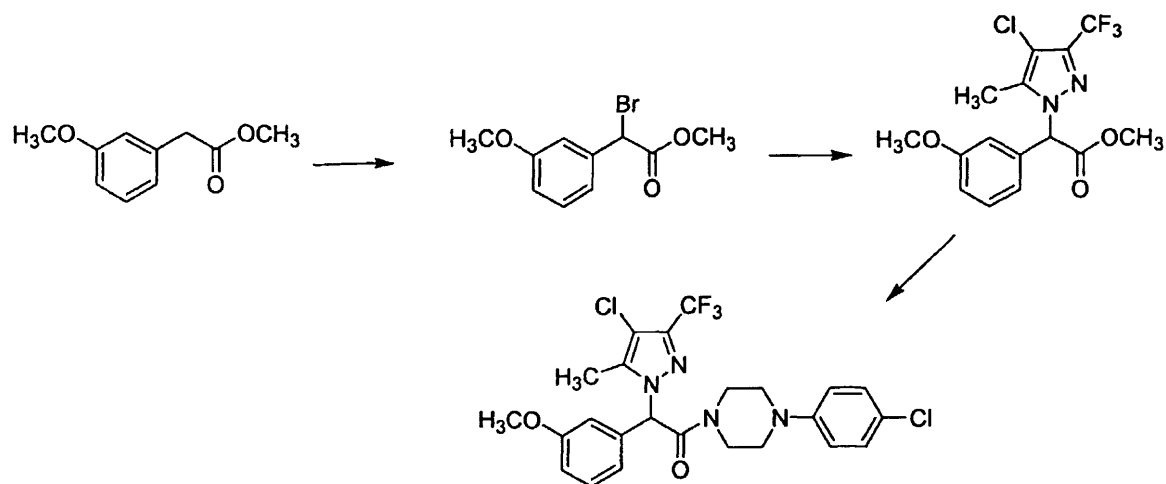
2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-メトキシフェニル)-エタノンの合成

10

20

30

40



10

AIBN(10mg)を、 $\text{CCl}_4$ (30ml)中の(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(2g、11mmol)の溶液に添加した。その後この溶液を還流加熱し、NBS(2.3g、13mmol)を少しずつ添加した。添加が完了した後、反応混合液を4時間還流した。冷却後、固形残渣をろ過し、濾液を濃縮し、生成物プロモ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステルを生じ、これを石油エーテルで反復洗浄した。

#### 【0333】

20

4-クロロ-3-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(610mg、3.3mmol)を、無水 $\text{CH}_3\text{CN}$ (15ml)に吸収し、無水炭酸カリウム(1.15g)をこれに添加し、得られた混合液を室温で1時間窒素下で攪拌した。 $\text{CH}_3\text{CN}$ (5ml)中のプロモ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(900mg、2.8mmol)をその後この混合液に、シリンジにより添加した。その後この反応液を、10時間還流加熱し、冷却し、その後セライトフィルター床を通してろ過した。ろ液を濃縮し、(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸エチルエステルを得、これをシリカ上のカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)で精製した。

#### 【0334】

30

(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステルをその後、THF(20ml)中に溶解し、水(5ml)中の $\text{LiOH}$ (0.39g)を添加した。この混合液を、室温で4時間攪拌した。この期間の後、THFを、減圧下で反応混合液から完全に蒸発させた。残存する水層を、酢酸エチル(3x5ml)で抽出し、有機層を廃棄した。水相を氷中で冷却し、濃 $\text{HCl}$ を用い中和した。この中性水相を、酢酸エチル(3x10ml)で抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3$ /MeOH)で精製し、(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸を得た。

#### 【0335】

この化合物(90mg、0.275mmol)を、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10ml)に吸収し、0℃に冷却した。この冷混合液に、最初に4-クロロフェニル-ピペラジン(0.059g、0.31mmol)を添加し、引き続きT3P(0.35g、0.55mmol、EtOAc中50%溶液)を添加した。この反応液を、一晚室温に放置した。この混合液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、その後飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、ブラインで逐次洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮し、粗生成物とした。中性アルミナ上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-クロロ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-フェニル)-エタノンを得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

7.37-7.21 (m, 3H), 6.96-6.79 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)

50

## 【0336】

## 実施例2

本実施例は、本発明の代表的化合物に関連した活性を説明している。

## 【0337】

## 材料および方法

## A. 細胞

## CCR1発現細胞

## a. THP-1細胞

THP-1細胞を、ATCCから入手し、2mM L-グルタミン、1.5g/L炭酸水素ナトリウム、4.5g/Lグルコース、10mM HEPES、1mMピルビン酸ナトリウム、0.05% 2-メルカプトエタノールおよび10%FBSを補充したRPMI-1640培地中の懸濁液として培養した。細胞を、5%CO<sub>2</sub>/95%空気下、湿度100%、37℃で増殖させ、1:5で週2回継代し、1×10<sup>6</sup>細胞/mlで回収した。THP-1細胞は、CCR1を発現し、CCR1の結合アッセイおよび機能アッセイにおいて使用することができる。

10

## 【0338】

## b. 単離されたヒト単球

単球を、Miltenyiビーズ単離システム(Miltenyi、オーバーン、CA)を使用し、ヒトバツフィーコートから単離した。簡単に述べると、Ficoll勾配分離に従い、末梢血単核細胞を単離するために、細胞をPBSで洗浄し、赤血球を、標準手法を用い単離した。残留する細胞を、磁気ビーズ(Miltenyi Biotech、オーバーン、CA)に結合した抗CD14抗体で標識した。標識した細胞は、AutoMACS(Miltenyi、オーバーン、CA)を通過させ、陽性画分を収集した。単球は、CCR1を発現し、CCR1結合アッセイおよび機能アッセイにおいて使用することができる。

20

## 【0339】

## B. アッセイ

## CCR1リガンド結合の阻害

CCR1を発現している細胞を遠心し、アッセイ緩衝液(20mM HEPES(pH7.1)、140mM NaCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、5mM MgCl<sub>2</sub>、および0.2%ウシ血清アルブミン)中に再懸濁し、濃度をTHP-1細胞について2.2×10<sup>5</sup>細胞/mlおよび単球について1.1×10<sup>6</sup>細胞/mlとした。結合アッセイは、下記のように設定した。最初に、細胞(1×10<sup>5</sup> THP-1細胞/ウェルまたは単球5×10<sup>5</sup>)0.09mlを、前述の化合物を含有するアッセイプレートに添加し、スクリーニング(または化合物のIC<sub>50</sub>決定のための用量反応の一部)のための各化合物の最終濃度~2から10μMを得た。その後、<sup>125</sup>I標識したMIP-1 (Amersham; ピスカタウェイ、NJから入手)の0.09mlを、最終濃度~50pMとなり、1ウェルにつき~30,000cpmをもたらすようアッセイ緩衝液で希釈し、これを密封したプレートに添加し、4℃の振盪プラットフォーム上で約3時間インキュベーションした。反応液を、真空細胞収集装置(Packard Instruments; メリデン、CT)上で、0.3%ポリエチレンイミン(PEI)溶液に予め含浸したGF/Bガラスフィルター上に吸引した。シンチレーション液(50μl; Microscint 20、Packard Instruments)を各ウェルに添加し、プレートを密封し、放射能をTop Countシンチレーションカウンター(Packard Instruments)において測定した。希釈液のみ(総カウントのため)または過剰なMIP-1 もしくはMIP-1 (1μg/ml、非特異的結合のため)を含有する対照ウェルを用い、化合物に関する総阻害率を計算した。GraphPad, Inc.(サンディエゴ、CA)のコンピュータプログラムPrismを用い、IC<sub>50</sub>値を計算した。IC<sub>50</sub>値は、標識されたMIP-1 の受容体への結合を50%低下させるのに必要なそれらの濃度である。

30

40

## 【0340】

## カルシウム流動

細胞内に貯蔵されたカルシウムの放出を検出するために、細胞(THP-1または単球)を、細胞培地中のINDO-1AM色素(Molecular Probes; ユージーン、OR)3μMと共に室温で45分間インキュベーションし、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄した。INDO-1AM負荷後、これらの細胞を、フラックス(flux)緩衝液(ハックス平衡塩溶液(HBSS)および1%FBS)中に再懸

50

濁した。カルシウム流動を、Photon Technology International分光光度計(Photon Technology International; NJ)を用い励起光350nm、蛍光400nmおよび490nmの二重同時記録により、測定した。相対細胞内カルシウムレベルを、400nm/490nm蛍光比として表した。実験は、37℃で、フラックス緩衝液2ml中に細胞 $10^6$ 個を含む各キュベット内で一定に混合しながら行った。ケモカインリガンドを、1~100nMの範囲で使用した。蛍光比を、経時的にプロットした(典型的には2~3分間)。候補のリガンドブロック化合物(最大10 $\mu$ M)を、10秒で添加し、その後ケモカイン(すなわち、MIP-1 $\alpha$ ; R&D Systems; ミネアポリス、MN)を60秒および対照ケモカイン(すなわち、SDF-1 $\alpha$ ; R&D Systems; ミネアポリス、MN)を150秒で添加した。

#### 【0341】

##### 走化性アッセイ

走化性アッセイは、走化性緩衝液(ハンス平衡塩溶液(HBSS)および1%FBS)を使用する96ウェル走化性チャンバー(Neuroprobe; ゲイサーズバーグ、MD)中で、5 $\mu$ m孔のポリカーボネート、ポリビニルピロリドンで被覆したフィルターを用いて行った。CCR1ケモカインリガンド(すなわち、MIP-1 $\alpha$ 、ロイコタクチン; R&D Systems; ミネアポリス、MN)を用い、CCR1が介在する移動について化合物による阻害を評価した。他のケモカイン(すなわち、SDF-1 $\alpha$ ; R&D Systems; ミネアポリス、MN)を、特異性の対照として使用した。下側チャンバーには、29 $\mu$ lのケモカイン(すなわち、0.1nM MIP-1 $\alpha$ )および変動量の化合物を負荷し; 上側チャンバーは、20 $\mu$ l中に100,000個のTHP-1または単球細胞を含んだ。これらのチャンバーを、37℃で1~2時間インキュベーションし、下側チャンバー中の細胞数は、1個のウェルにつき5個の高出力場における直接の細胞計数、またはCyQuantアッセイ(Molecular Probes)、核酸含量を測定する蛍光色素法、および顕微鏡観察のいずれかにより定量した。

#### 【0342】

##### CCR1阻害剤の同定

##### A. アッセイ

結合リガンドから受容体CCR1を妨げる小さい有機分子を評価するために、細胞(例えば、THP-1細胞または単離されたヒト単球)表面上へCCR1を発現している細胞へ結合している放射性リガンド(すなわち、MIP-1 $\alpha$  またはロイコタクチン)を検出するアッセイを用いた。競合的または非競合的のいずれかで、結合を阻害した化合物について、未阻害の対照と比較した場合に、より少ない放射性のカウントが観察された。

#### 【0343】

THP-1細胞および単球は、CCR1のようなケモカインリガンド(すなわち、MIP-1 $\alpha$ 、MPIF-1、ロイコタクチンなど)の同じセットに結合する他のケモカイン受容体を欠いている。同数の細胞をプレートの各ウェルに添加した。その後これらの細胞を放射標識したMIP-1 $\alpha$ と共にインキュベーションした。未結合のリガンドを、細胞の洗浄により除去し、結合したリガンドを、放射性カウントの定量により決定した。いかなる有機化合物も伴わずにインキュベーションした細胞を総カウントとし; 非特異的結合は、非標識のリガンドおよび標識したリガンドと共にこれらの細胞をインキュベーションすることにより決定した。阻害率は下記式により決定した。

$$\text{阻害(\%)} = (1 - [(\text{試料cpm}) - (\text{非特異的cpm})] / [(\text{総cpm}) - (\text{非特異的cpm})]) \times 100$$

#### 【0344】

##### B. CCR1発現細胞を使用し同定された化合物ライブラリーからの阻害剤

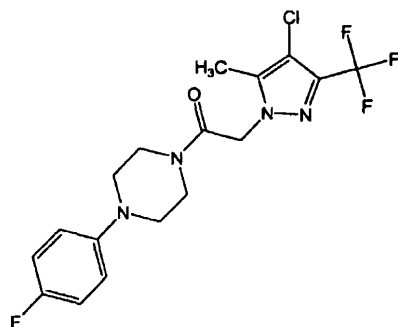
化合物セットのスクリーニングにおいて、正規化された標準偏差は17%であり、34%またはそれよりも多い阻害活性が有意であることを示す; 同じく、閾値40%を使用した。これらのプールされた化合物プレートは、MIP-1 $\alpha$ 結合の40%よりも多い阻害を示す39ウェルを生じた。プールされた化合物プレートの2回目のスクリーニング時に、これらのウェルの14個が、40%よりも多くりガンドを減少させた。各ウェルのどの化合物がMIP-1 $\alpha$ のCCR1連結を阻害したかを決定するために、これらのプールを、このアッセイにおける阻害活性について個別に各化合物を試験することにより、デコンボリューションした(deconvolu

ted)。一部の化合物は一緒に結合を阻害するように作用し、デコンボリューション(deconvolution)は試験された化合物のみ個別にアッセイするため、本実験において、併用で効果があるが単独では効果がない化合物を見いだした。化合物の試験は、阻害候補を個々に同定した。

#### 【 0 3 4 5 】

#### C. CCR1を発現している細胞を用いて同定された化合物ライブラリーからの阻害剤

CCX-105は、化合物のスクリーニングを試みることで同定した。



10

#### 【 0 3 4 6 】

#### 用量-反応曲線

候補化合物のCCR1への親和性を確認し、更にリガンド結合を阻害するその能力を確認するために、阻害活性を、化合物濃度の $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ の範囲にわたり滴定した。このアッセイにおいて、化合物の量は変動したが；細胞数およびリガンド濃度は一定に維持した。化合物CCX-105は滴定により、CCR1特異的ケモカイン結合の強力な阻害剤であることが分かった(表参照、化合物1.001について)。

20

#### 【 0 3 4 7 】

#### CCR1機能アッセイ

CCR1は、7回膜貫通、G蛋白質共役型受容体である。そのようないくつかの受容体の連結により誘導されるシグナル伝達カスケードの顕著な特徴は、細胞内貯蔵庫からのカルシウムイオンのパルス式放出である。カルシウム流動アッセイを行い、候補CCR1阻害化合物がCCR1シグナル伝達の局面もブロックすることができるかどうかを決定した。他のケモカインおよび非ケモカイン受容体に勝る増強された特異性を伴うリガンド結合およびシグナル伝達を阻害することができる候補化合物が望ましい。

30

#### 【 0 3 4 8 】

CCR1ケモカインリガンド(すなわち、MIP-1、MPIF-1、ロイコタクチンなど)に反応したカルシウムイオン放出を、カルシウムインジケーターINDO-1を用いて測定した。THP-1細胞または単球を、INDO-1/AMに負荷し、CCR1ケモカインリガンド(すなわち、MIP-1)添加に反応したカルシウム放出をアッセイした。特異性を制御するために、非CCR1リガンド、具体的にはブラジキニンを追加し、これも更に7回膜貫通受容体を介してシグナル伝達する。化合物を伴わずに、蛍光シグナルのパルスが、MIP-1添加時に認められるであろう。化合物が特異的にCCR1-MIP-1シグナル伝達を阻害する場合、MIP-1添加時に、シグナルパルスはほとんどまたは全く認められないが、ブラジキニンの添加時には、パルスが認められるであろう。しかし、化合物が非特異的にシグナル伝達を阻害するならば、MIP-1およびブラジキニンの両方の添加時に、パルスは認められないであろう。

40

#### 【 0 3 4 9 】

以下に示すように、CCX-105は、有意かつ特異的にCCR1からのシグナル伝達を阻害することができる。

#### 【 0 3 5 0 】

(表2)カルシウムシグナル伝達の阻害

化合物	MIP-1 $\alpha$ <sup>1</sup>	ブラジキニン <sup>1</sup>	注釈
CCX-105	-	+	特異的阻害
<sup>1</sup> +, パルス観察、-, 観察されたパルスなし、n.s., 非特異的シグナル (本文参照)			

## 【0351】

ケモカインの主要機能の1つは、白血球細胞のような、ケモカイン受容体を発現している細胞の移動を媒介するそれらの能力である。CCX-105は、CCR1特異的結合およびシグナル伝達(少なくともカルシウム流動アッセイにより決定される)だけではなく、CCR1を介する移動も阻害することを確認するために、走化性アッセイを用いた。単球に類似しているTHP-1骨髓単球性白血病細胞に加え、新たに単離された単球を、CCR1ケモカインリガンド(すなわち、MIP-1、CCL15/ロイコタクチン)による化学誘引の標的として使用した。細胞を、マイクロウェル移動チャンバーの上側コンパートメントに配置し、一方でMIP-1 (または他の強力なCCR1ケモカインリガンド)および漸増濃度のCCX-105または他の候補化合物を、下側チャンバーに負荷した。阻害剤が存在しない場合、細胞は、ケモカインアゴニストに反応して下側チャンバーへ移動し; 化合物がCCR1機能を阻害した場合は、これらの細胞の大半は上側チャンバーに残留する。CCR1に関する候補化合物の親和性を確認し、更にはCCR1を介した細胞移動を阻害するその能力を確認するために、走化性アッセイにおいて、阻害活性を、化合物濃度の $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-4}$  Mの範囲にわたり滴定した。このアッセイにおいて、化合物の量は変動させたが; 細胞数およびケモカインアゴニスト濃度は一定に維持した。走化性チャンバーを1~2時間37℃でインキュベーションした後、下側チャンバー内の反応する細胞を、CyQuantアッセイ(Molecular Probes)、核酸含量を測定する蛍光色素法、およびSpectrafluor Plus (Tecan)による測定により、標識して定量した。GraphPad, Inc. (サンディエゴ、Ca)のコンピュータプログラムPrismを用い、IC<sub>50</sub>値を計算した。IC<sub>50</sub>値は、CCR1アゴニストに反応した細胞数を50%阻害するのに必要なそれらの化合物の濃度である。

## 【0352】

## インビボ有効性

## 破壊的関節炎症のウサギモデル

細菌膜成分リポ多糖(LPS)の関節内注入によるウサギの炎症反応を阻害するCCX-105の作用を評価するために、試験を行った。この試験計画は、関節炎において認められる破壊的関節炎症を模倣している。LPSの関節内注入は、サイトカインおよびケモカインの放出を特徴とする急性炎症反応を引き起こし、その多くはリウマチ様関節炎の関節内で同定されている。これらの走化性メディエーターの上昇に反応し、白血球の顕著な増加が滑液および滑膜中に生じた。ケモカイン受容体の選択的アンタゴニストは、このモデルにおいて効果があることを示している(Podolinら、J. Immunol., 169(11):6435-6444(2002)参照)。

## 【0353】

本質的にPodolinらの前記箇所に示されたように行ったウサギのLPS試験においては、雌ニュージーランドウサギ(約2kg)を用い、一方の膝の関節内に、溶剤(1% DMSOを伴うリン酸緩衝生理食塩水)のみ、またはCCX-105(用量1 = 50  $\mu$ Mまたは用量2 = 100  $\mu$ M)の添加と共に、総容量1.0mLにおいて、LPS(10ng)で処置した。LPS注射の16時間後、膝を洗浄し、細胞の計数を行った。処置の有益な作用は、滑液炎症の組織病理学的評価により決定した。組織病理学的評価のためには、下記の炎症スコアを用いた: 1-最小、2-軽度、3-中等度、4-中等度~顕著。以下に示したように、CCX105は、このインビボアッセイにおいて炎症反応を有意かつ特異的に阻害することができた。

## 【0354】

(表3) 破壊的関節炎症ウサギモデルにおけるCCX-105の有効性



滑膜炎スコア	
溶剤	3
CCX-105 (用量 1)	2
CCX-105 (用量 2)	1

## 【 0 3 5 5 】

## コラーゲン誘導型関節炎のラットモデルにおける化合物1.028の評価

発症17日間のII型コラーゲン関節炎試験を行い、関節炎が誘導する臨床的距腿関節部膨潤に対する化合物1.028の作用を評価した。ラットコラーゲン関節炎は、多くの関節炎治療薬の前臨床試験に広範に使用される多発性関節炎の実験モデルである(Trenthamら、J. Exp. Med.、146(3):857-868(1977)、Bendeleら、Toxicologic Pathol.、27:134-142(1999)、Bendeleら、Arthritis Rheum.、42:498-506(1999)参照)。このモデルの顕著な特徴は、信頼できる発症および着実な(robust)進行、容易に測定できる多関節炎症、パンヌス形成に関係している顕著な軟骨破壊、並びに軽度から中等度の骨吸収および骨膜増殖である。

10

## 【 0 3 5 6 】

雌のLewisラット(約0.2kg)を、イソフルランで麻酔し、ウシII型コラーゲン2mg/mlを含むフロイントの不完全アジュバントを、尾基部および背中の2箇所に、この17日間試験の0および6日目に注射した。0日目から17日目まで、化合物1.028を用量25mg/kgにて、下記の溶剤(20%N,N-ジメチルアセトアミド、75%コーン油、5%Tween-80)中、容量1ml/kgとして、皮下に毎日投与した。距腿関節直径をキャリパーで測定し、減少した関節膨潤を有効性の測定値とした。以下に示すように、化合物1.028は、このインビボアッセイにおいて関節炎が誘導する距腿関節膨潤を有意かつ特異的に阻害した。

20

## 【 0 3 5 7 】

(表4) ラットのコラーゲン誘導性関節炎アッセイにおける化合物1.028の有効性

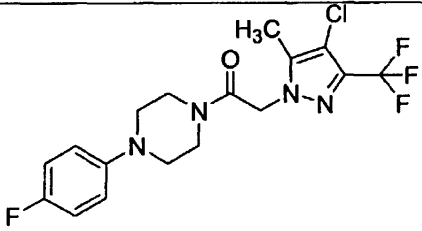
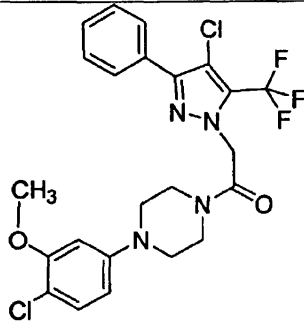
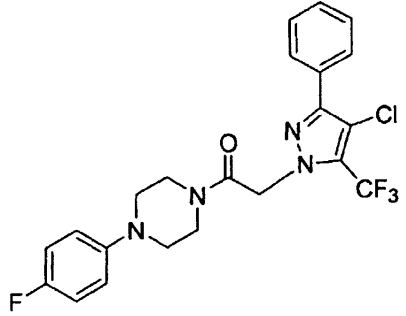
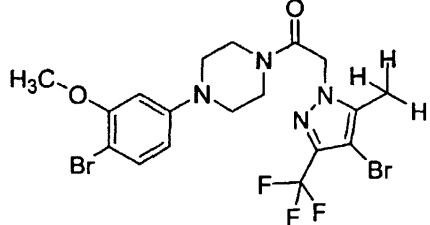
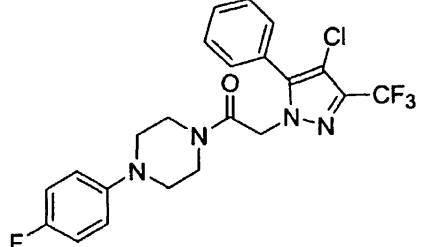
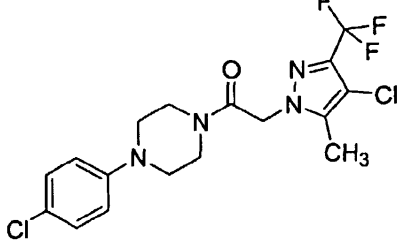
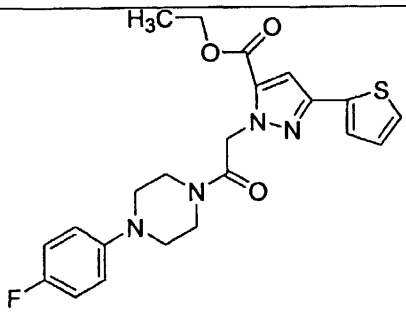
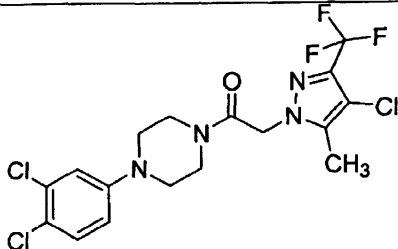
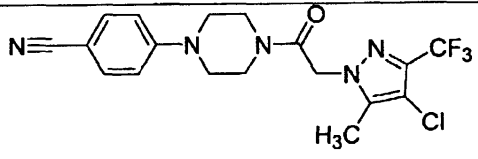
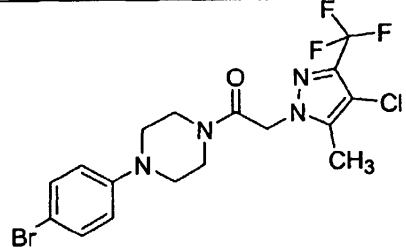
9日目～17日目の関節直径の変化	
溶剤	15.7% +/- 2.0%
正常	0% +/- 0.3%
化合物 1.028	9.1% +/- 1.8%

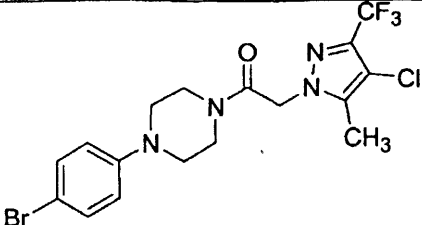
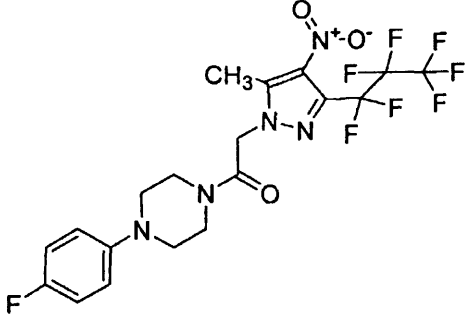
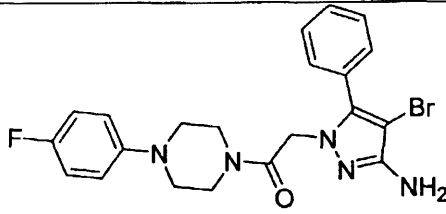
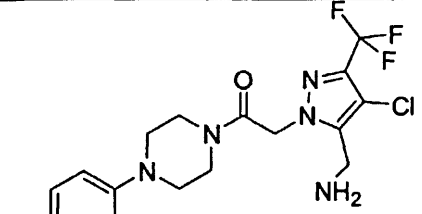
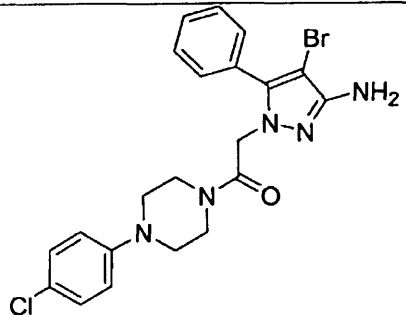
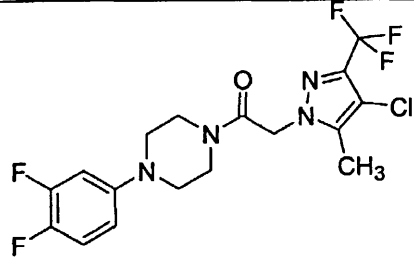
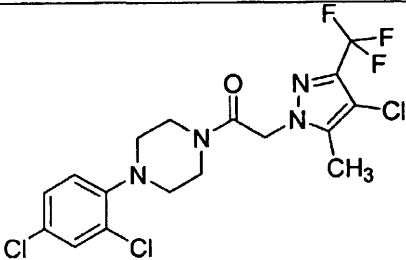
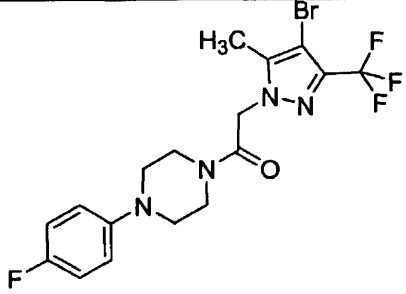
30

## 【 0 3 5 8 】

下記表において、本明細書に記載の代表的化合物の構造および活性を提供している。活性は、前述の、走化性アッセイおよび/または結合アッセイのいずれかまたは両方について、以下のように提供される：+、 $IC_{50} > 12.5 \mu M$ ；++、 $2500nM < IC_{50} < 12.5 \mu M$ ；+++、 $500nM < IC_{50} < 2500nM$ ；および、++++、 $IC_{50} < 500nM$ 。

## 【 0 3 5 9 】

構造	構造	10
 <p>CCX 105 1.001 / ++++</p>	 <p>1.002 / ++++</p>	
 <p>1.003 / ++++</p>	 <p>1.004 / ++++</p>	20
 <p>1.005 / ++++</p>	 <p>1.006 / ++++</p>	30
 <p>1.007 / ++++</p>	 <p>1.008 / ++++</p>	40
 <p>1.009 / ++++</p>	 <p>1.010 / ++++</p>	

 <p><b>1.011</b> / ++++</p>	 <p><b>1.012</b> / ++++</p>	10
 <p><b>1.013</b> / ++++</p>	 <p><b>1.014</b> / +++</p>	20
 <p><b>1.015</b> / ++++</p>	 <p><b>1.016</b> / ++++</p>	30
 <p><b>1.017</b> / ++++</p>	 <p><b>1.018</b> / ++++</p>	

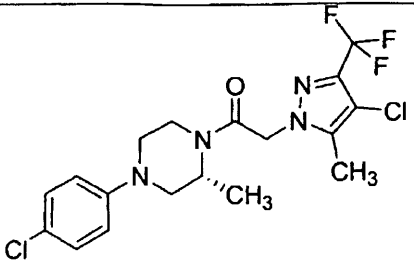
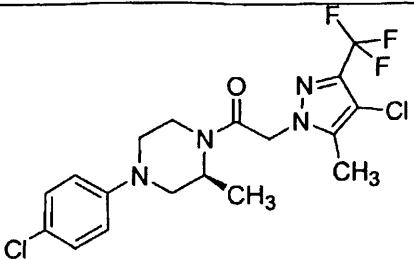
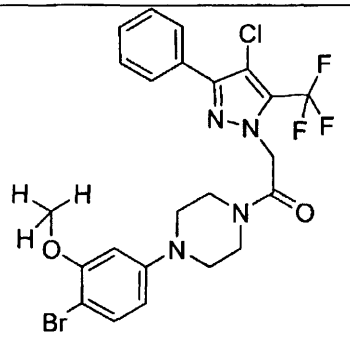
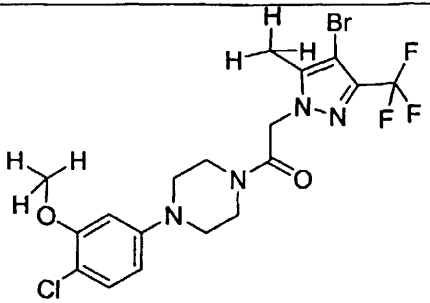
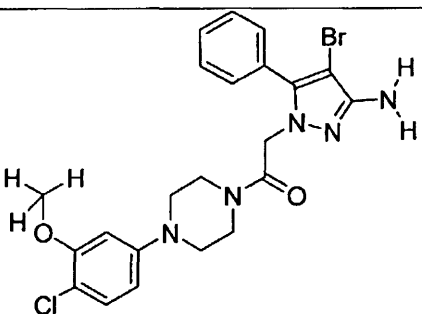
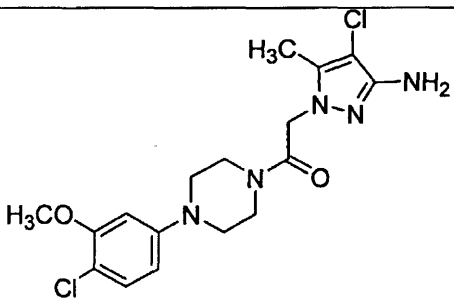
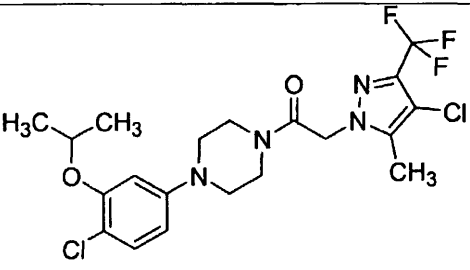
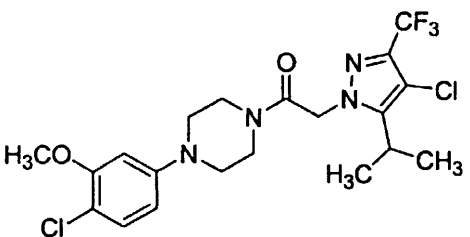
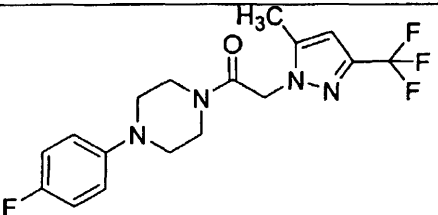
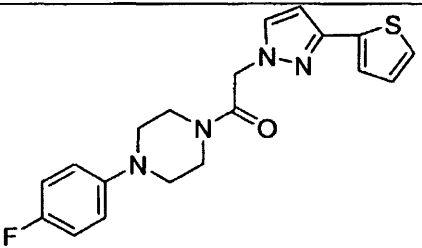
<p><b>1.019 / +++++</b></p>	<p><b>1.020 / +++++</b></p>
<p><b>1.021 / +++++</b></p>	<p><b>1.022 / +++++</b></p>
<p><b>1.023 / +++++</b></p>	<p><b>1.024 / +++++</b></p>
<p><b>1.025 / +++++</b></p>	<p><b>1.026 / +++++</b></p>
<p><b>1.027 / +++++</b></p>	<p><b>1.028 / +++++</b></p>

10

20

30

40

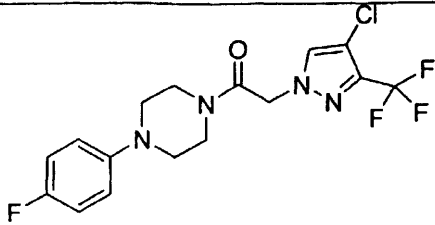
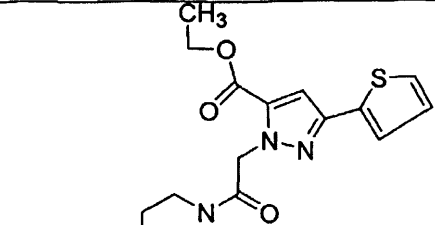
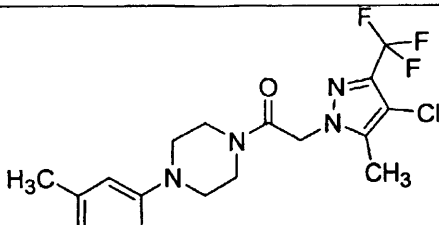
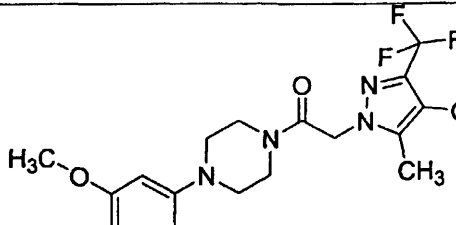
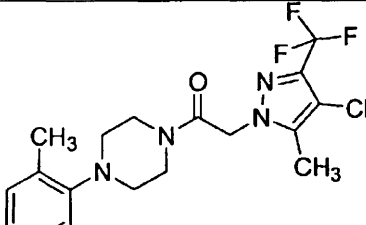
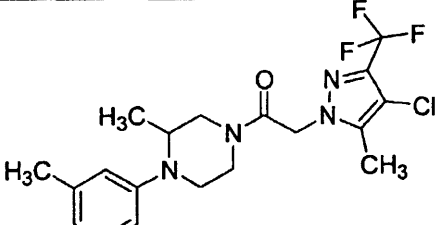
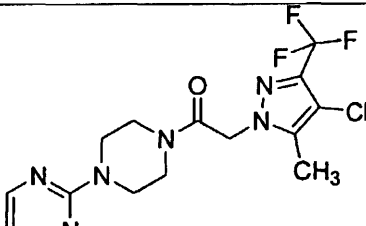
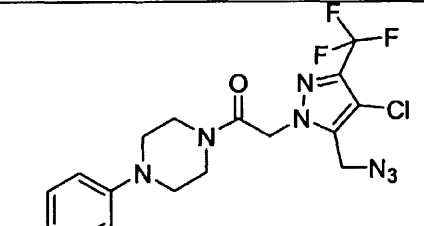
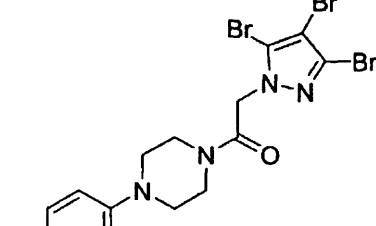
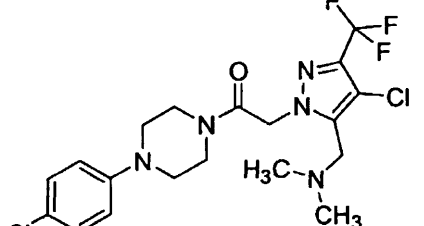
 <p><b>1.029 / ++++</b></p>	 <p><b>1.030 / ++++</b></p>
 <p><b>1.031 / ++++</b></p>	 <p><b>1.032 / ++++</b></p>
 <p><b>1.033 / ++++</b></p>	 <p><b>1.034 / ++++</b></p>
 <p><b>1.035 / ++++</b></p>	 <p><b>1.036 / ++++</b></p>
 <p><b>1.037 / +++</b></p>	 <p><b>1.038 / +++</b></p>

10

20

30

40

 <p><b>1.039 / +++</b></p>	 <p><b>1.040 / +++</b></p>
 <p><b>1.041 / +++</b></p>	 <p><b>1.042 / +++</b></p>
 <p><b>1.043 / +++</b></p>	 <p><b>1.044 / +++</b></p>
 <p><b>1.045 / +++</b></p>	 <p><b>1.046 / +++</b></p>
 <p><b>1.047 / +++</b></p>	 <p><b>1.048 / +++</b></p>

10

20

30

40

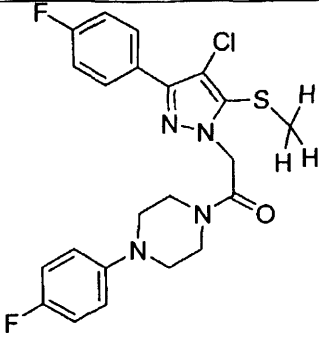
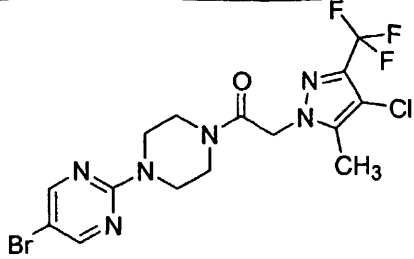
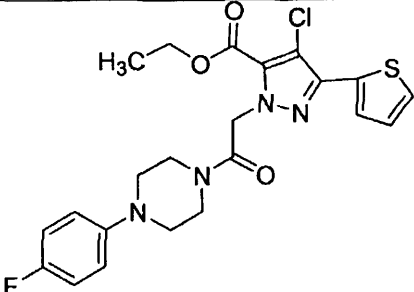
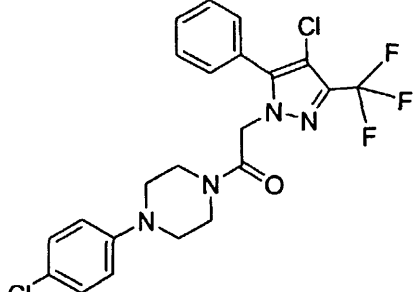
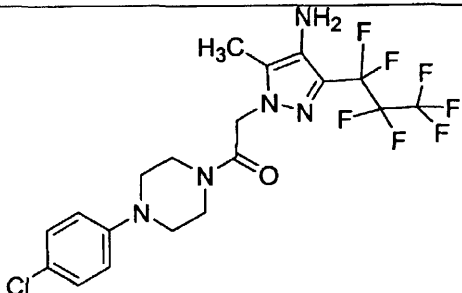
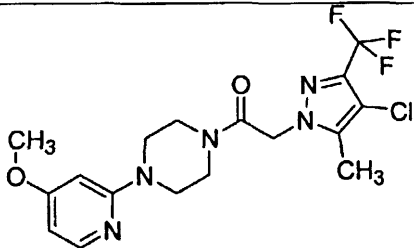
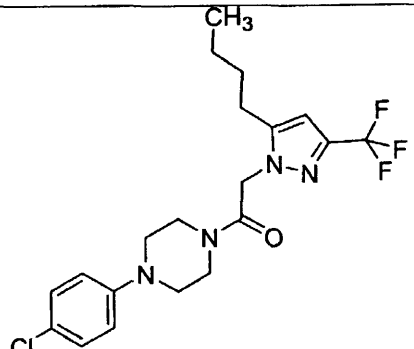
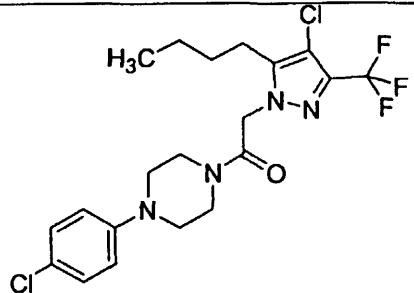
<p><b>1.049 / +++</b></p>	<p><b>1.050 / +++</b></p>
<p><b>1.051 / +++</b></p>	<p><b>1.052 / +++</b></p>
<p><b>1.053 / +++</b></p>	<p><b>1.054 / +++</b></p>
<p><b>1.055 / +++</b></p>	<p><b>1.056 / +++</b></p>

10

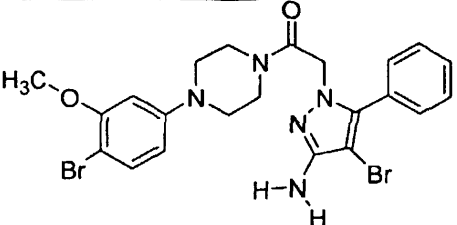
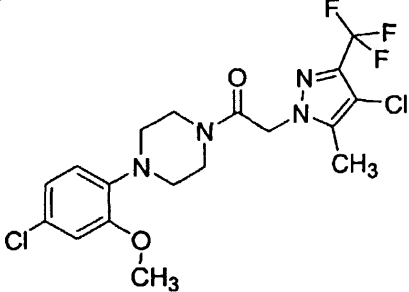
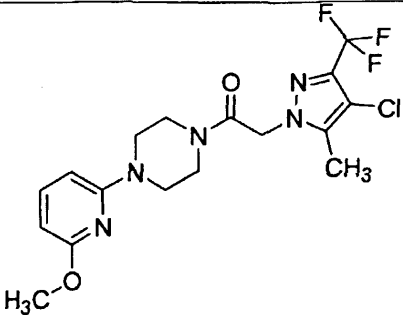
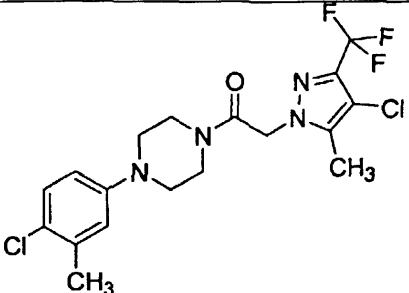
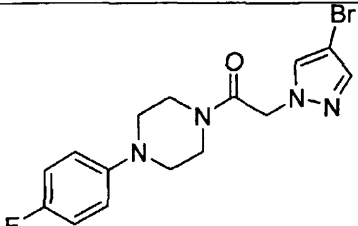
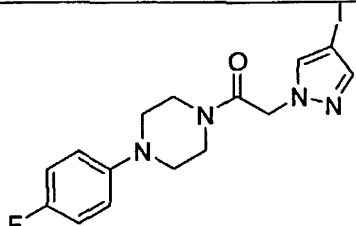
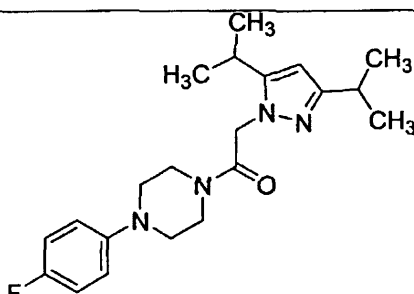
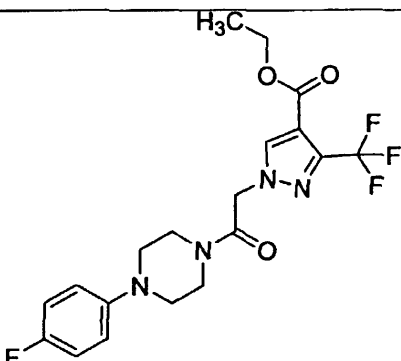
20

30

40

 <p><b>1.057 / +++</b></p>	 <p><b>1.058 / +++</b></p>	10
 <p><b>1.059 / +++</b></p>	 <p><b>1.060 / +++</b></p>	20
 <p><b>1.061 / +++</b></p>	 <p><b>1.062 / +++</b></p>	30
 <p><b>1.063 / +++</b></p>	 <p><b>1.064 / +++</b></p>	40



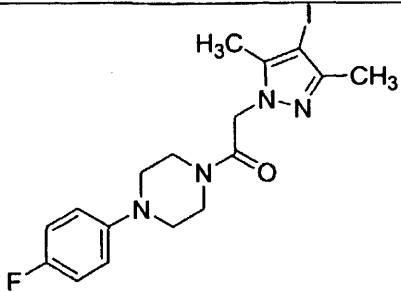
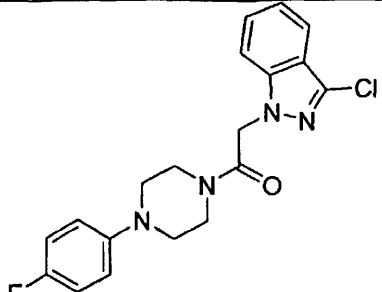
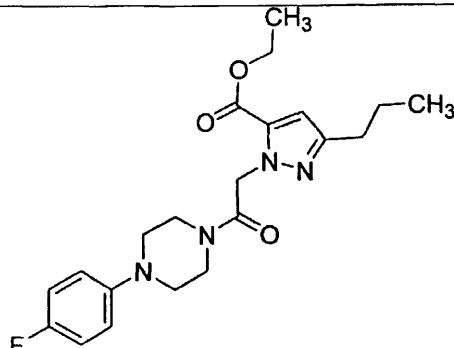
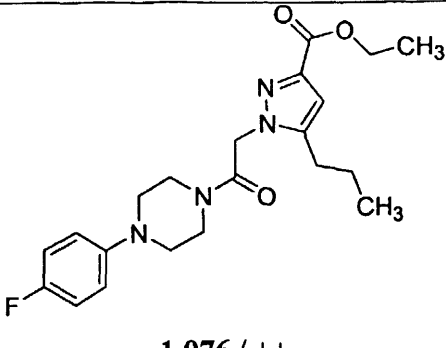
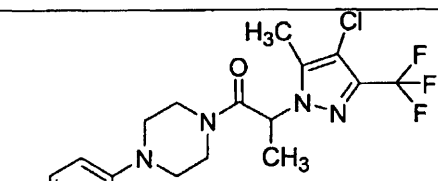
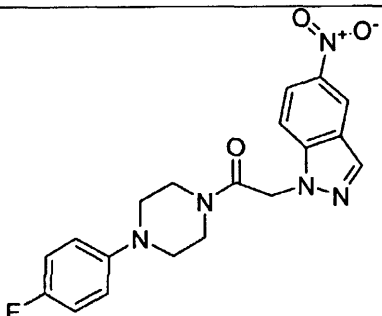
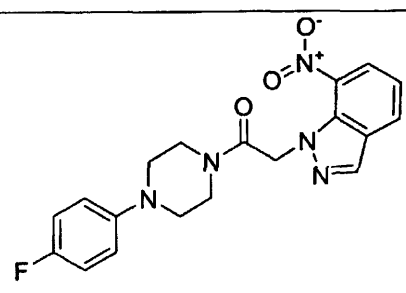
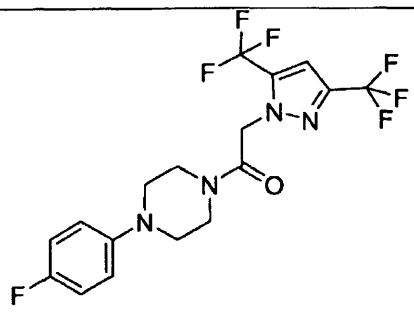
 <p><b>1.065 / +++</b></p>	 <p><b>1.066 / +++</b></p>
 <p><b>1.067 / +++</b></p>	 <p><b>1.068 / ++++</b></p>
 <p><b>1.069 / ++</b></p>	 <p><b>1.070 / ++</b></p>
 <p><b>1.071 / ++</b></p>	 <p><b>1.072 / ++</b></p>

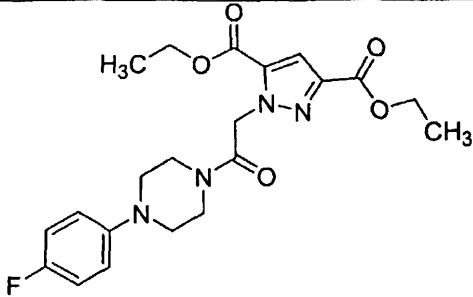
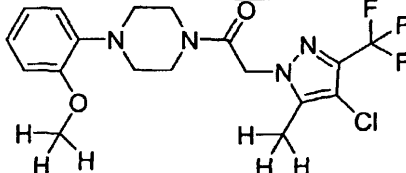
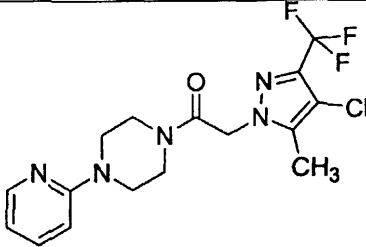
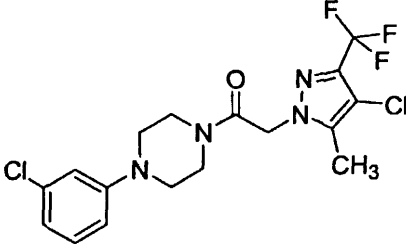
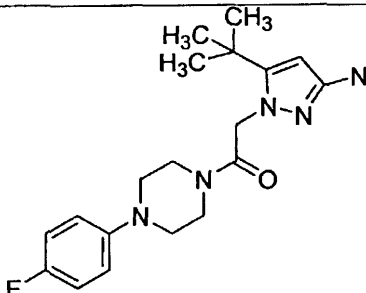
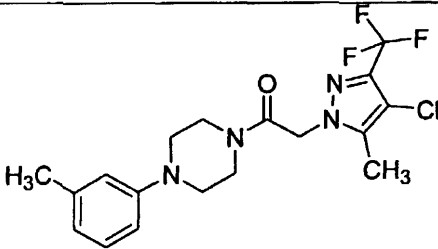
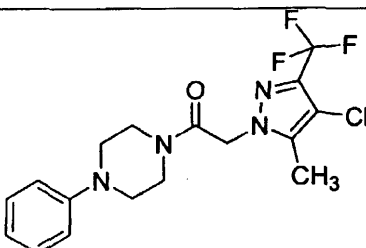
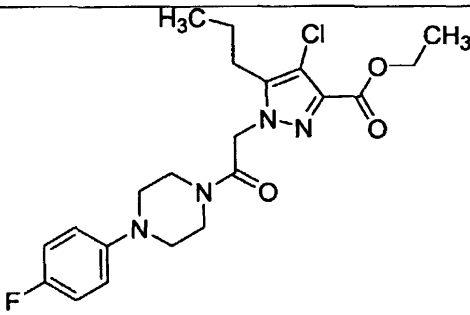
10

20

30

40

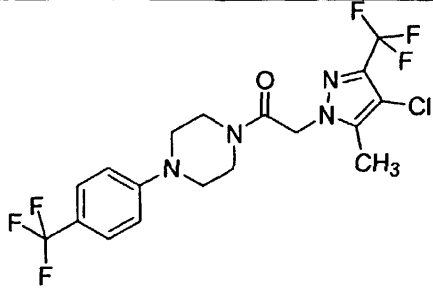
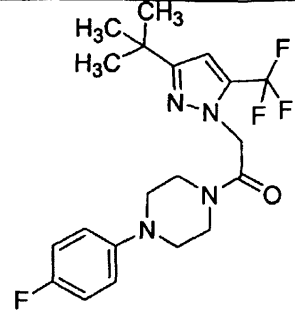
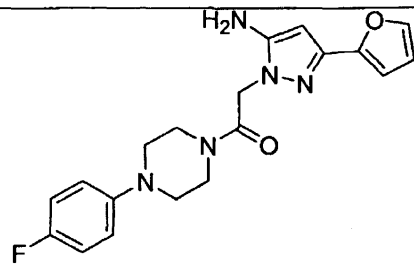
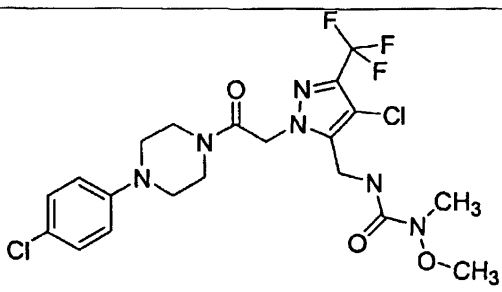
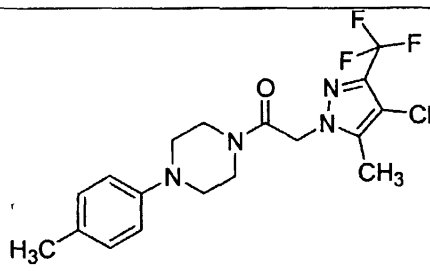
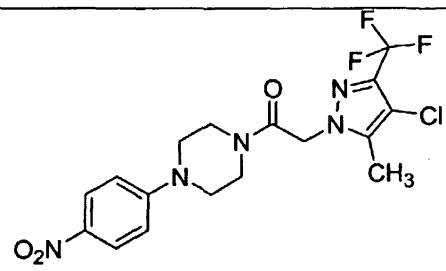
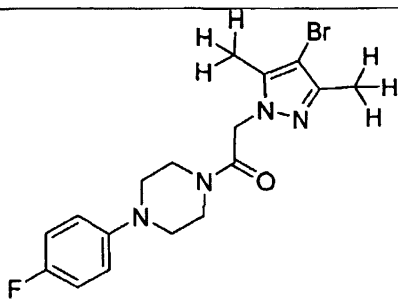
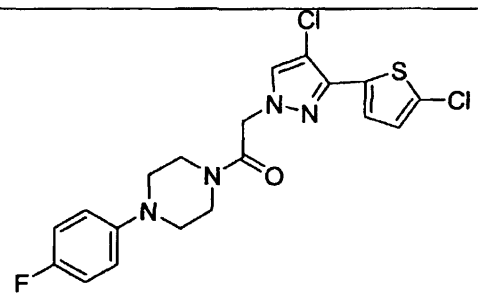
 <b>1.073 / ++</b>	 <b>1.074 / ++</b>	10
 <b>1.075 / ++</b>	 <b>1.076 / ++</b>	20
 <b>1.077 / ++</b>	 <b>1.078 / ++</b>	30
 <b>1.079 / ++</b>	 <b>1.080 / ++</b>	40

 <p><b>1.081 / ++</b></p>	 <p><b>1.082 / ++</b></p>
 <p><b>1.083 / ++</b></p>	 <p><b>1.084 / ++</b></p>
 <p><b>1.085 / ++</b></p>	 <p><b>1.086 / ++</b></p>
 <p><b>1.087 / ++</b></p>	 <p><b>1.088 / ++</b></p>

10

20

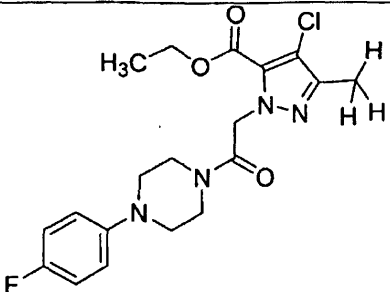
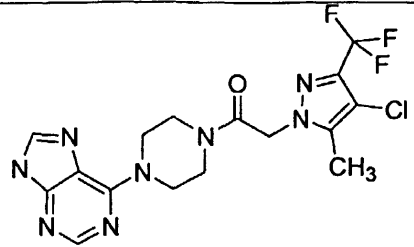
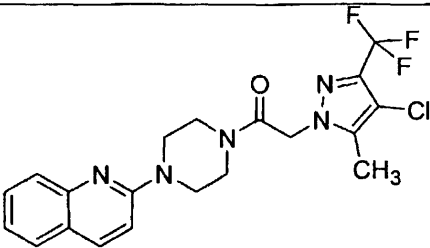
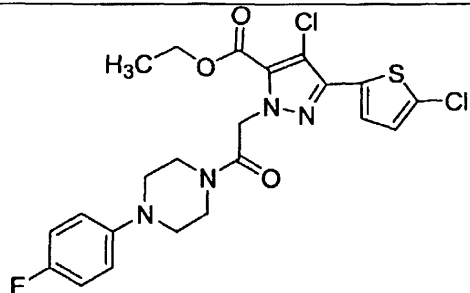
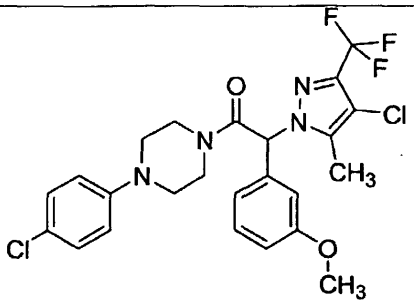
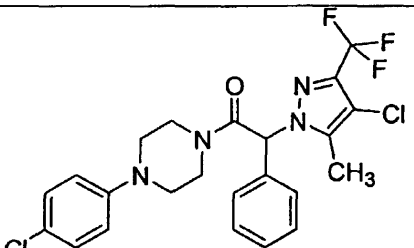
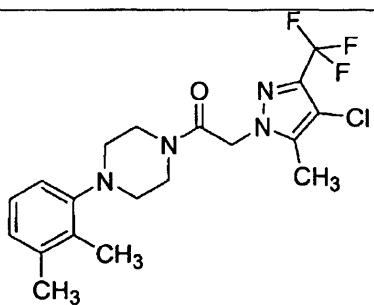
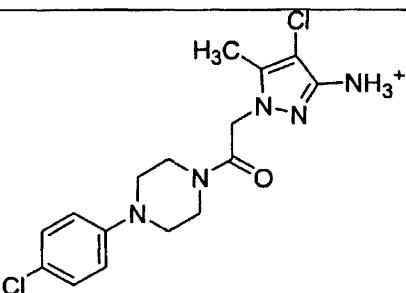
30

 <p><b>1.089</b> / ++</p>	 <p><b>1.090</b> / ++</p>
 <p><b>1.091</b> / ++</p>	 <p><b>1.092</b> / ++</p>
 <p><b>1.093</b> / ++</p>	 <p><b>1.094</b> / ++</p>
 <p><b>1.095</b> / ++</p>	 <p><b>1.096</b> / ++</p>

10

20

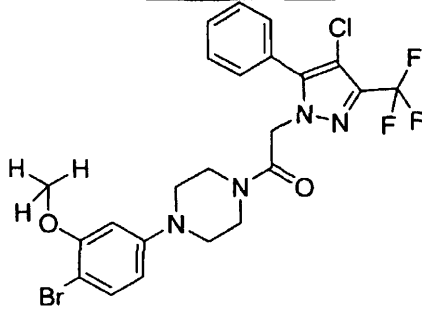
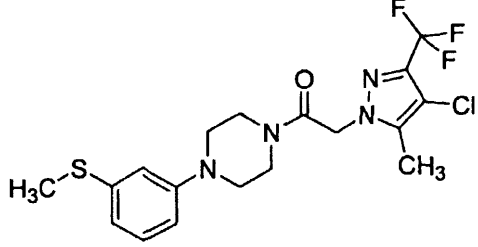
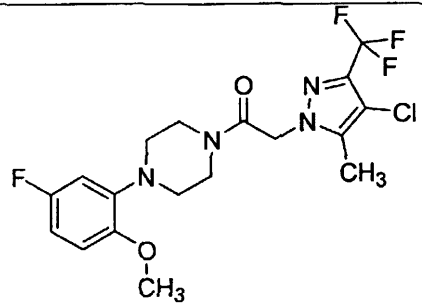
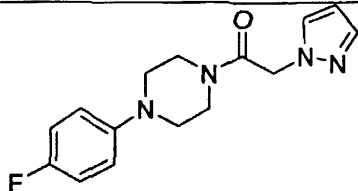
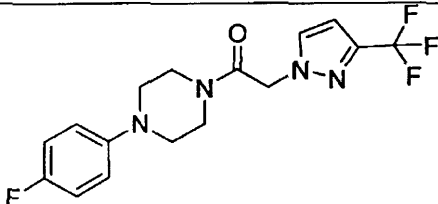
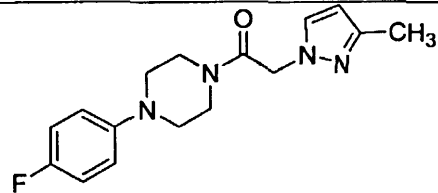
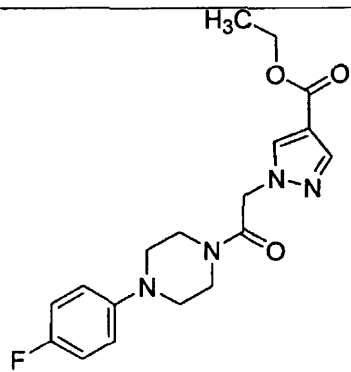
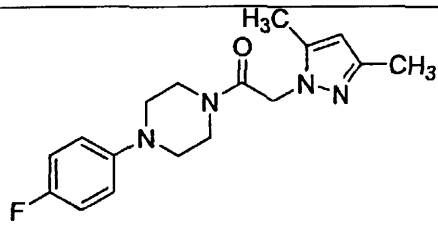
30

 <p><b>1.097 / ++</b></p>	 <p><b>1.098 / ++</b></p>
 <p><b>1.099 / ++</b></p>	 <p><b>1.100 / ++</b></p>
 <p><b>1.101 / ++</b></p>	 <p><b>1.102 / ++</b></p>
 <p><b>1.103 / ++</b></p>	 <p><b>1.104 / ++</b></p>

10

20

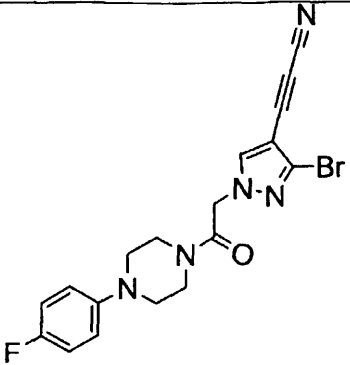
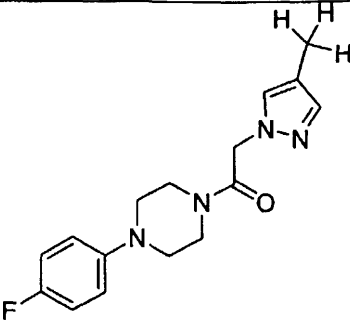
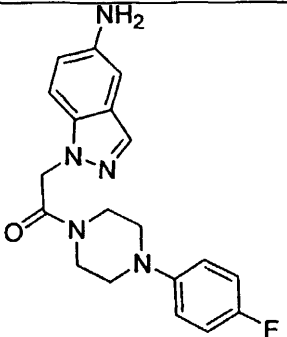
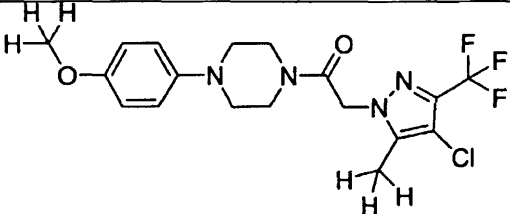
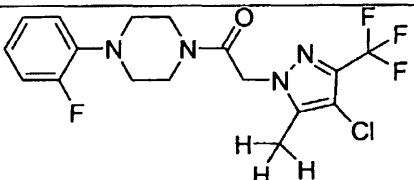
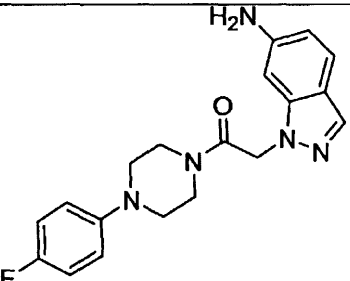
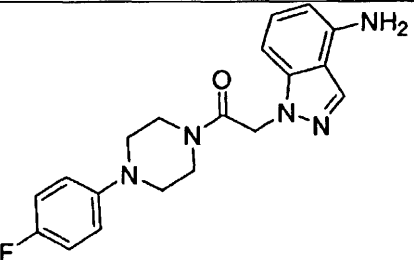
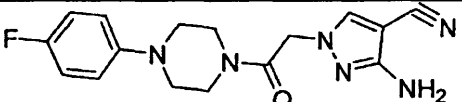
30

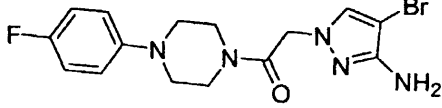
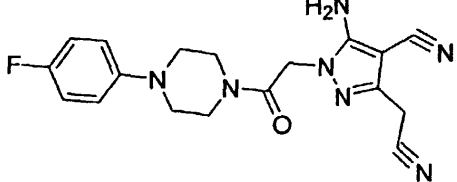
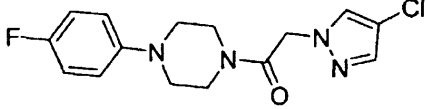
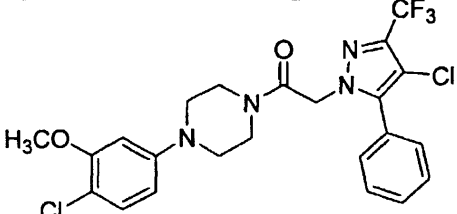
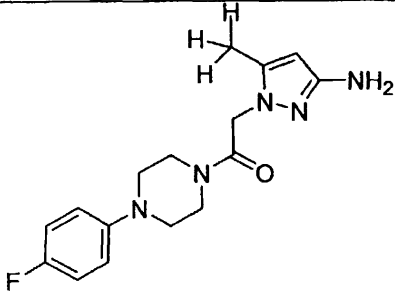
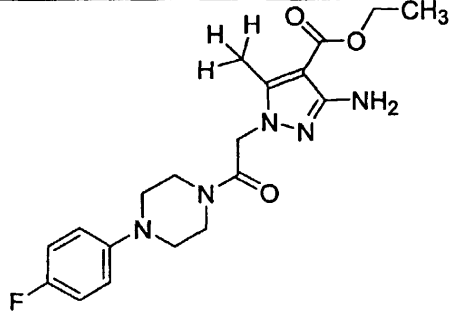
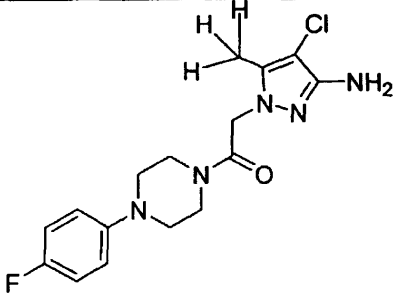
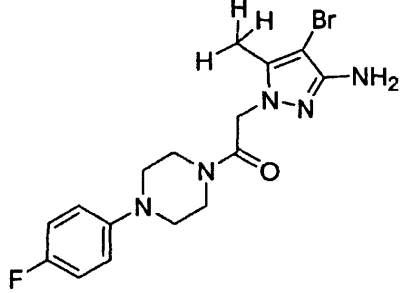
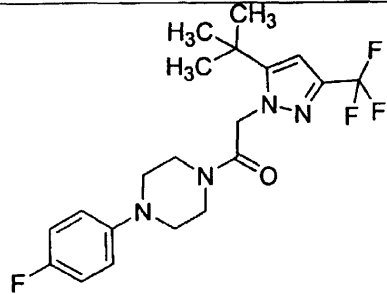
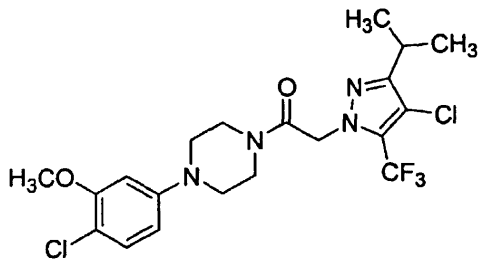
 <p><b>1.105 / ++</b></p>	 <p><b>1.106 / ++</b></p>
 <p><b>1.107 / ++</b></p>	 <p><b>1.108 / +</b></p>
 <p><b>1.109 / +</b></p>	 <p><b>1.110 / +</b></p>
 <p><b>1.111 / +</b></p>	 <p><b>1.112 / +</b></p>

10

20

30

 <p><b>1.113 / +</b></p>	 <p><b>1.114 / +</b></p>	10
 <p><b>1.115 / +</b></p>	 <p><b>1.116 / +</b></p>	20
 <p><b>1.117 / +</b></p>	 <p><b>1.118 / +</b></p>	30
 <p><b>1.119 / +</b></p>	 <p><b>1.120 / +</b></p>	40

 <p><b>1.121</b> / +</p>	 <p><b>1.122</b> / +</p>
 <p><b>1.123</b> / +</p>	 <p><b>1.124</b> / +++</p>
 <p><b>1.125</b> / +</p>	 <p><b>1.126</b> / +</p>
 <p><b>1.127</b> / +</p>	 <p><b>1.128</b> / +</p>
 <p><b>1.129</b> / +</p>	 <p><b>1.130</b> / ++++</p>

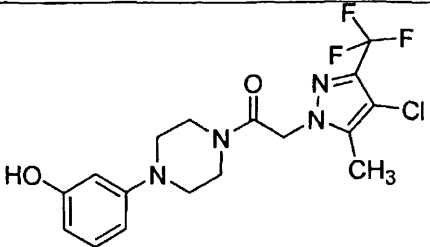
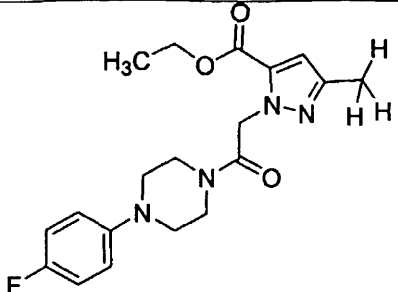
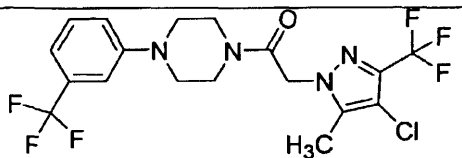
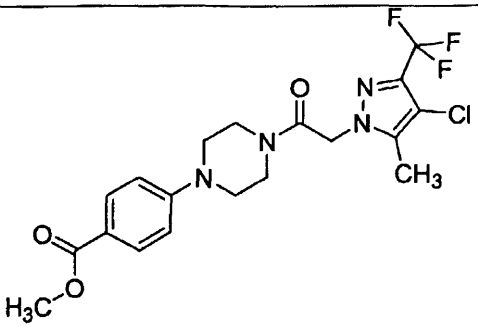
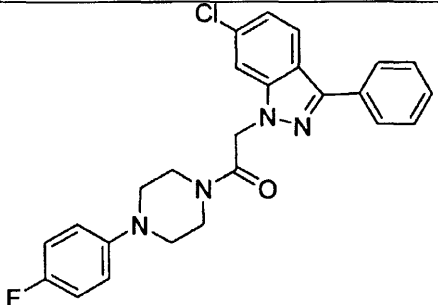
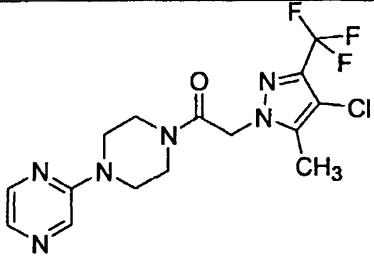
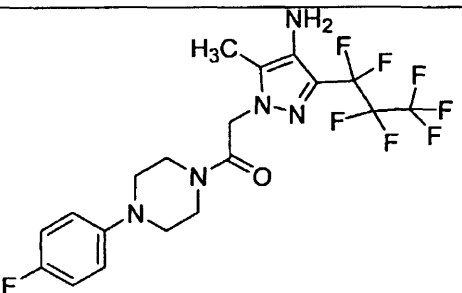
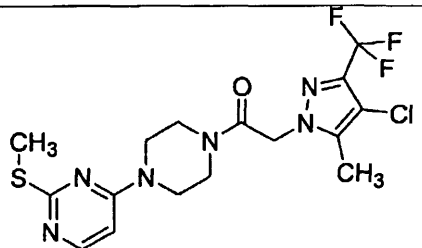
10

20

30

40



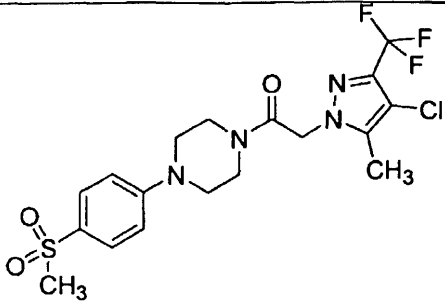
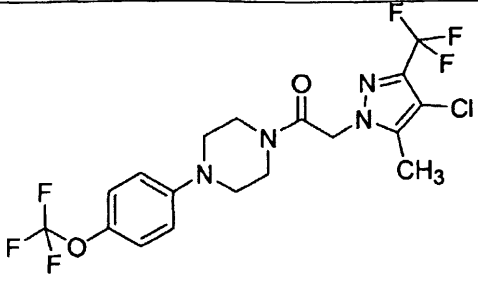
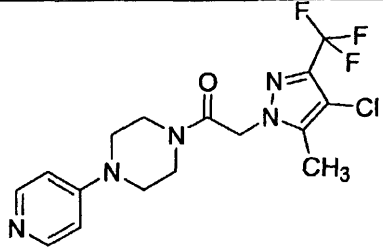
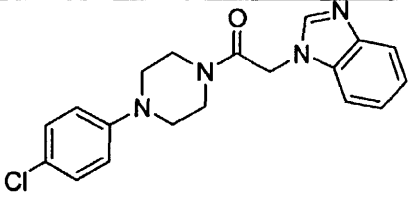
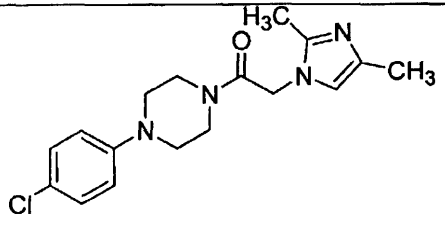
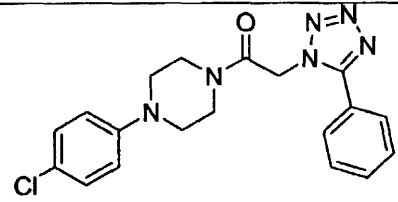
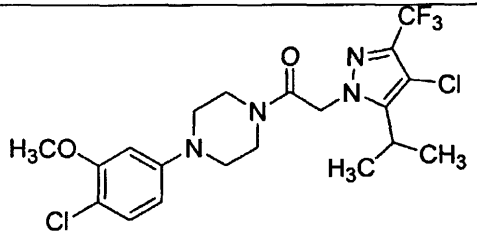
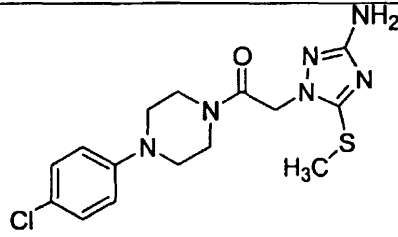
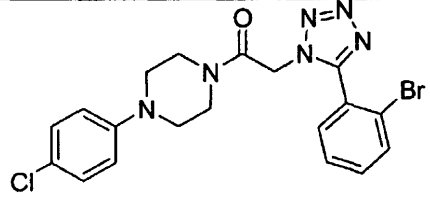
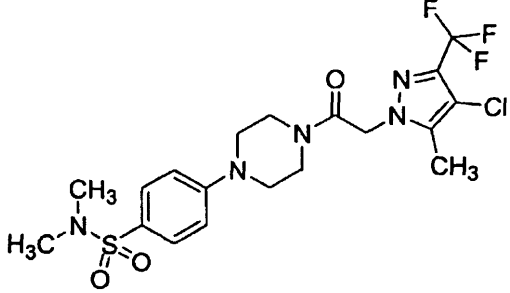
 <p><b>1.131</b> / +</p>	 <p><b>1.132</b> / +</p>
 <p><b>1.133</b> / +</p>	 <p><b>1.134</b> / +</p>
 <p><b>1.135</b> / +</p>	 <p><b>1.136</b> / +</p>
 <p><b>1.137</b> / +</p>	 <p><b>1.138</b> / +</p>

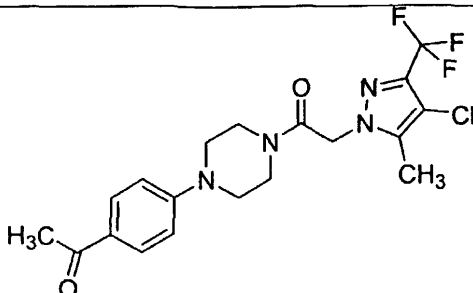
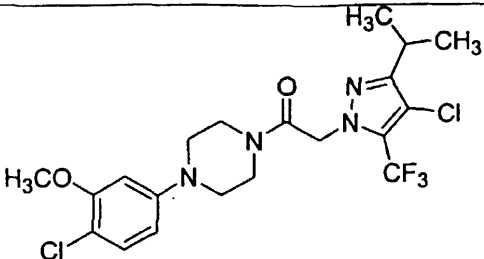
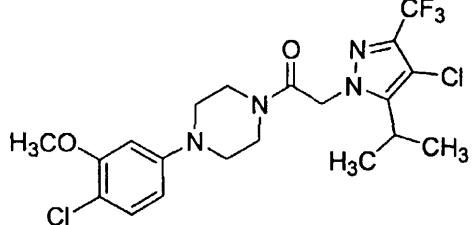
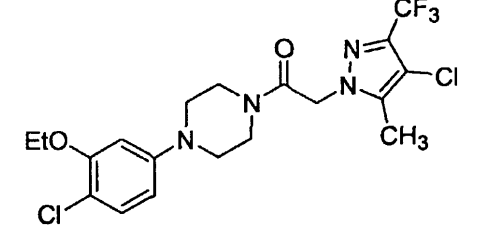
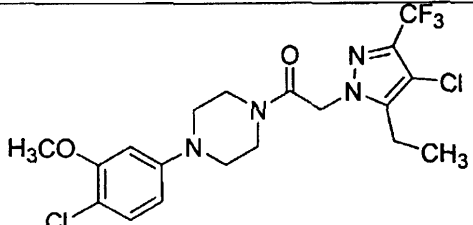
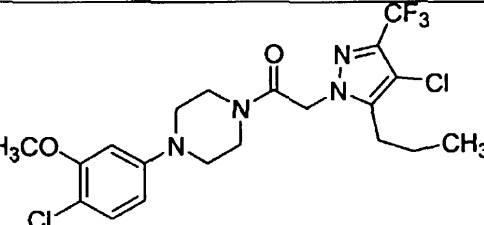
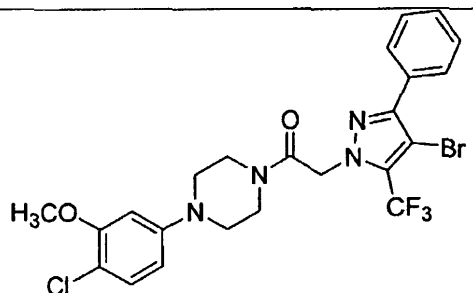
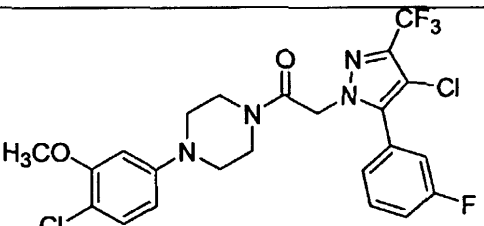
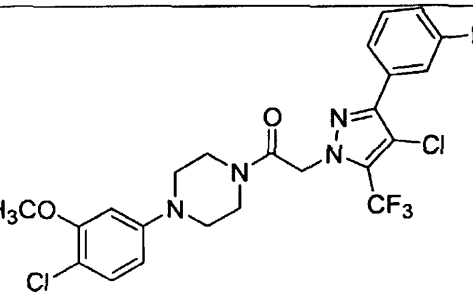
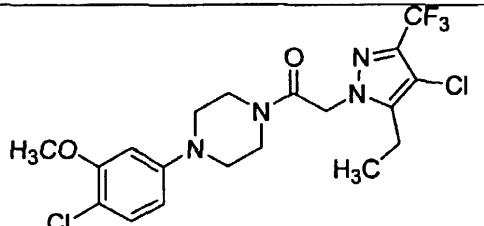
10

20

30

40

 <b>1.139</b> / +	 <b>1.140</b> / +	10
 <b>1.141</b> / +	 <b>1.142</b> / +	
 <b>1.143</b> / +	 <b>1.144</b> / +	20
 <b>1.145</b> / ++++	 <b>1.146</b> / +	30
 <b>1.147</b> / +	 <b>1.148</b> / +	40

 <p><b>1.149 / +</b></p>	 <p><b>1.150 / ++++</b></p>	10
 <p><b>1.151 / ++++</b></p>	 <p><b>1.152 / ++++</b></p>	
 <p><b>1.153 / ++++</b></p>	 <p><b>1.154 / ++++</b></p>	30
 <p><b>1.155 / ++++</b></p>	 <p><b>1.156 / ++</b></p>	
 <p><b>1.157 / ++++</b></p>	 <p><b>1.158 / ++++</b></p>	

## 【 0 3 6 0 】

本明細書に記載の実施例および態様が例証のみを目的としていること、並びにそれを考慮し様々な修飾または変更が当業者に示唆され、本出願の趣旨および範囲、並びに添付の「特許請求の範囲」に含まれることが理解される。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、および特許出願は、あらゆる目的のために、本明細書に参照として組入れられる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0361】

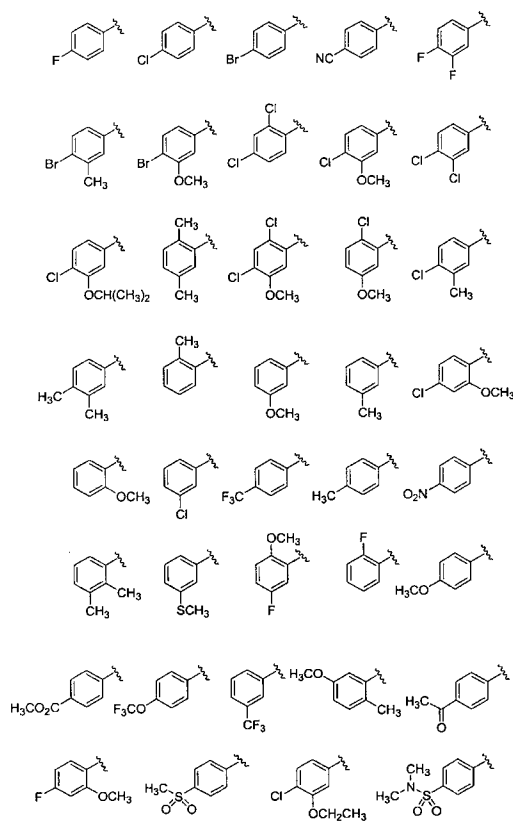
(図1) 式I、II、およびIIIの化合物のために選択された好ましいAr<sup>1</sup>基を提供する。

(図2および3) 式I、II、III、およびIVの化合物のために選択された好ましいHAr基を提供する。

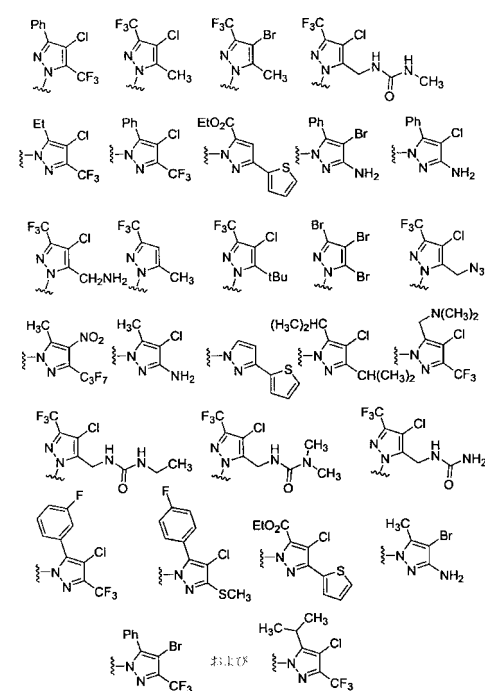
(図4) 選択された市販の出発材料の構造を提供する。

(図5) 選択された好ましい式Iの化合物を提供する。

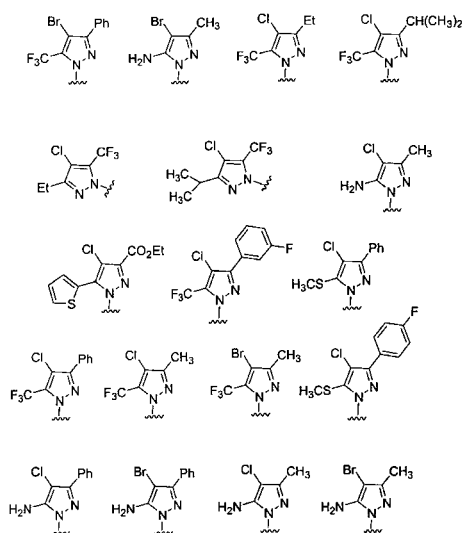
【図1】



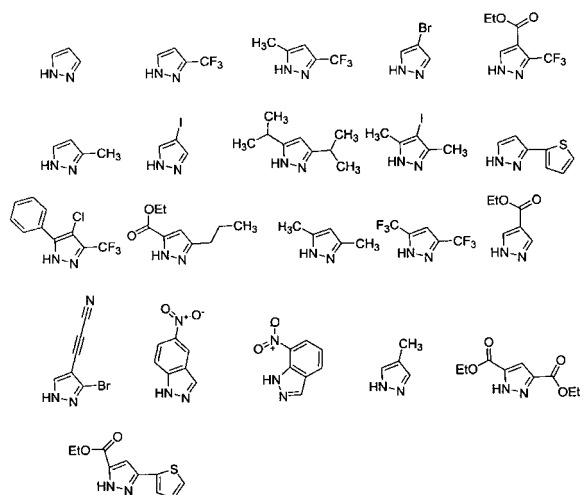
【図2】



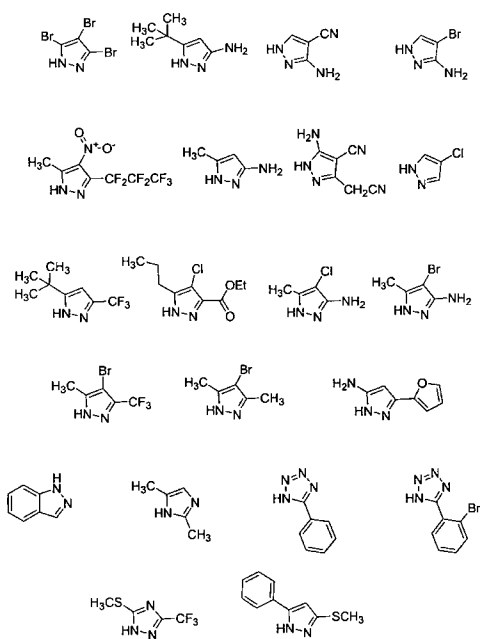
【図 3】



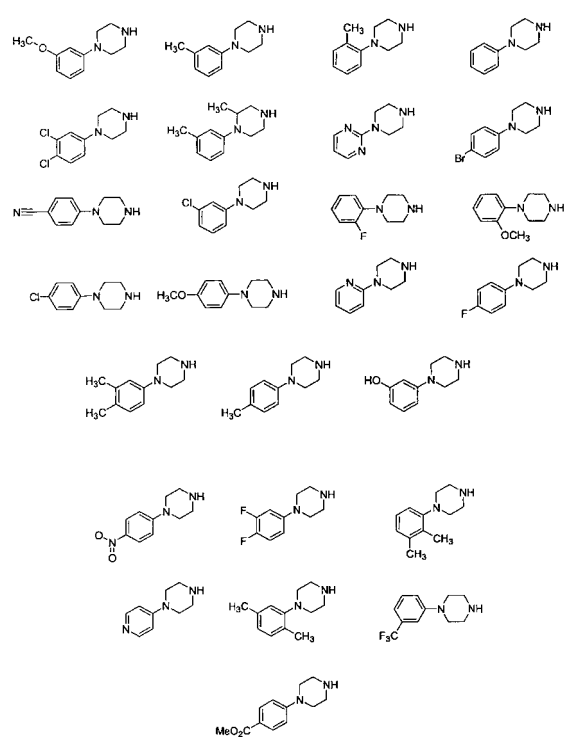
【図 4 A】



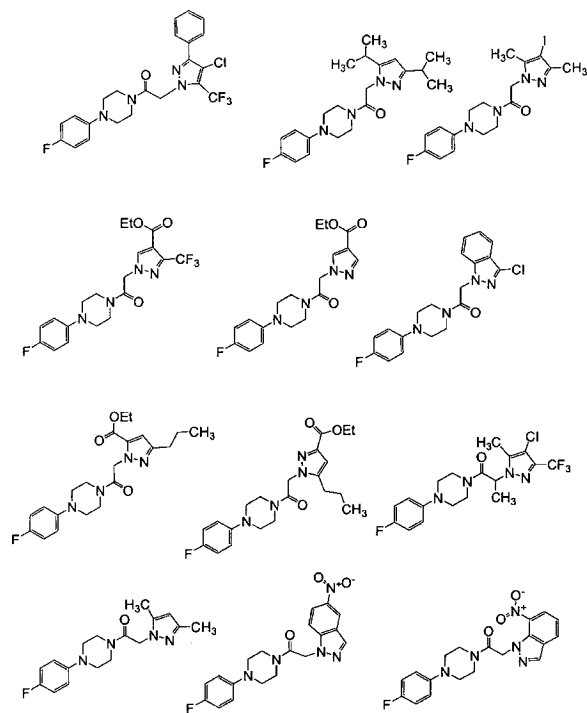
【図 4 B】



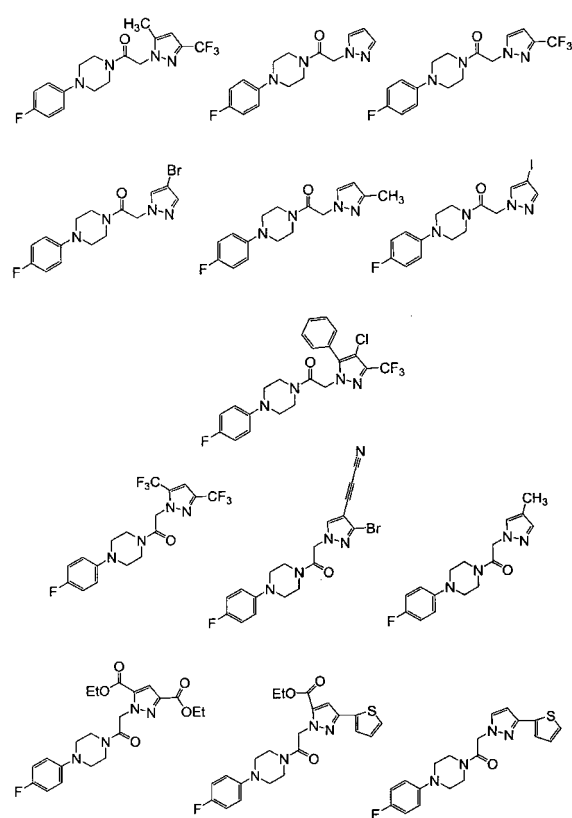
【図 4 C】



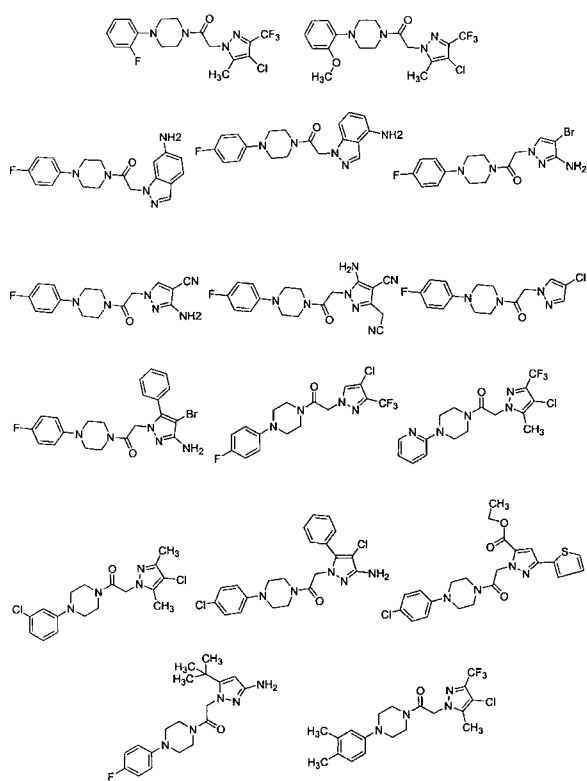
## 【図 5 A】



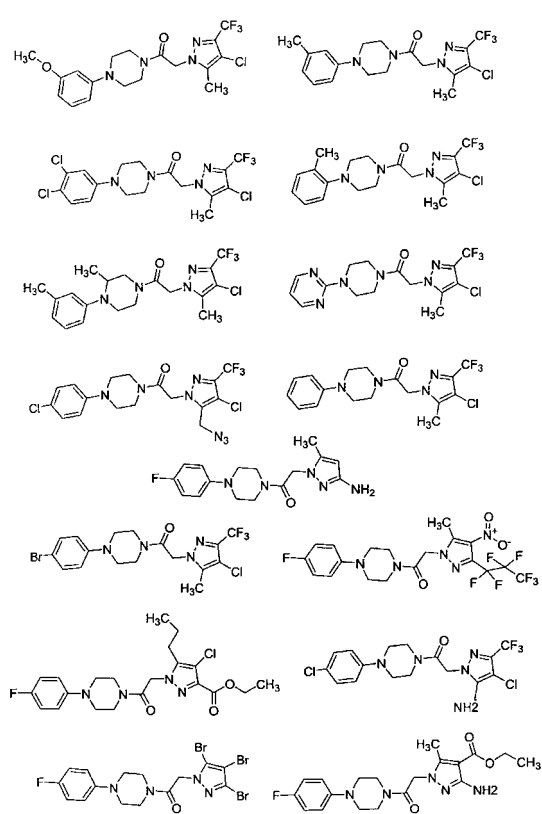
## 【図 5 B】



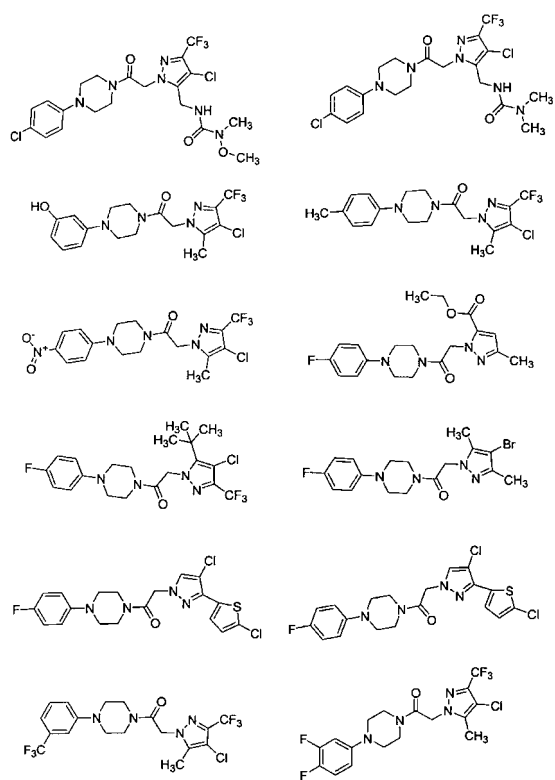
## 【図 5 C】



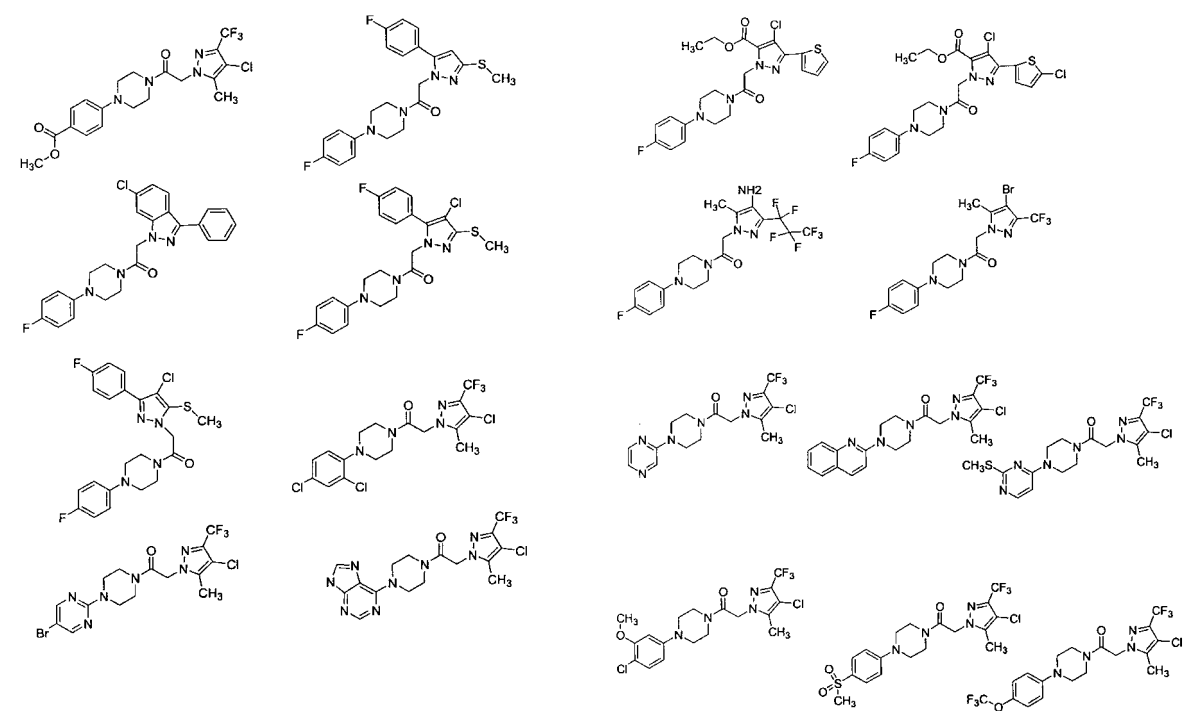
## 【図 5 D】



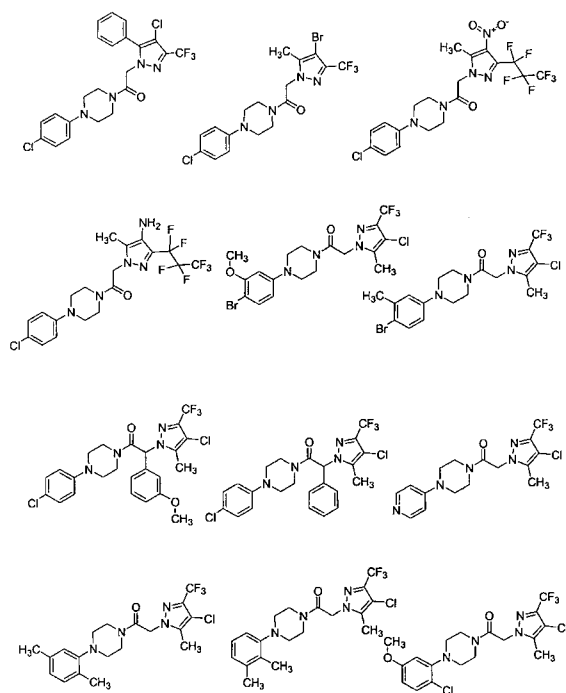
【 図 5 F 】



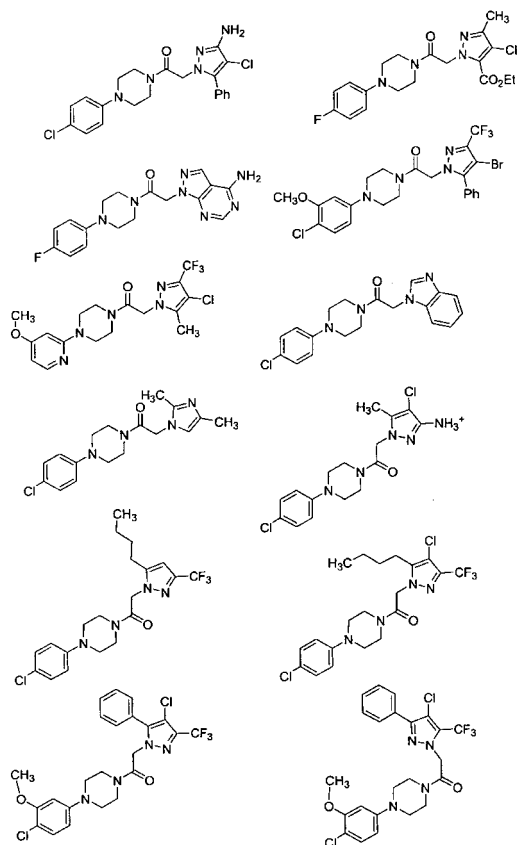
## 【 図 5 H 】



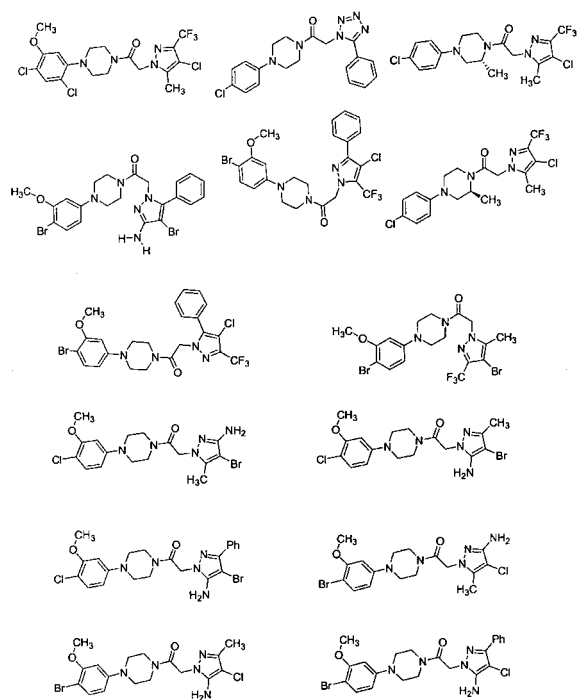
## 【 図 5 I 】



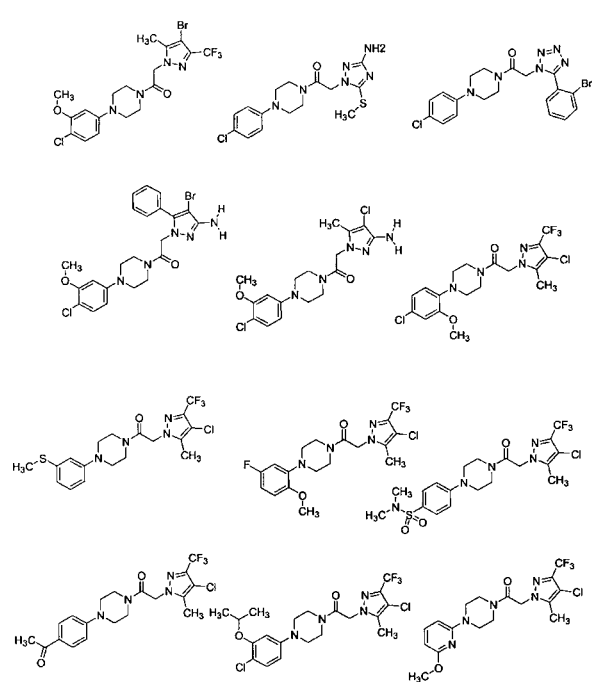
## 【 図 5 J 】



## 【 図 5 K 】

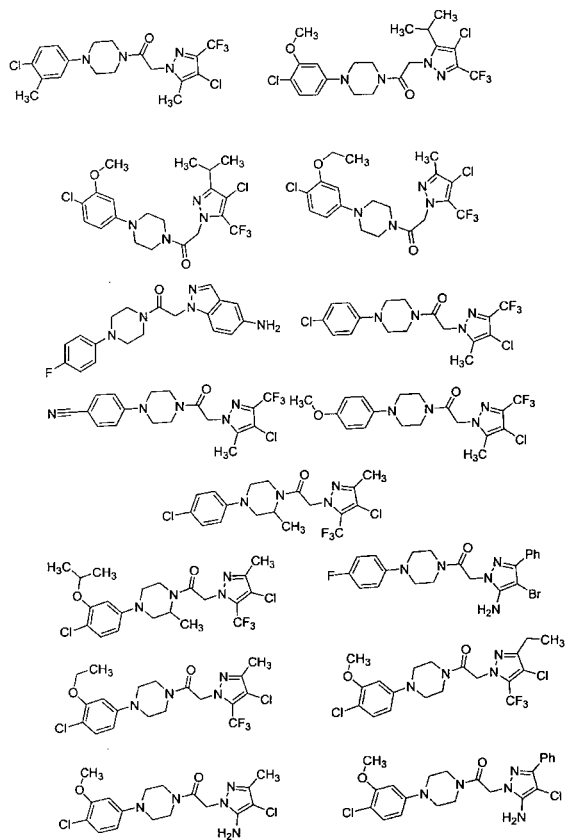


## 【 図 5 L 】

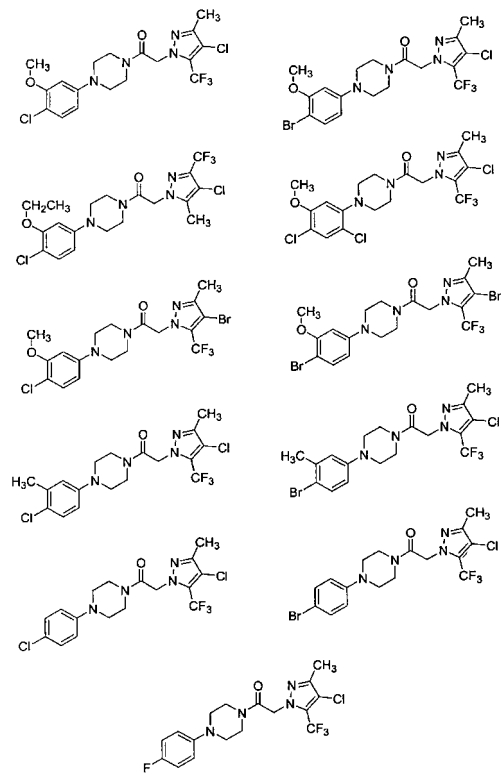




## 【 5 M 】



## 【 5 N 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 231/56	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	D
C 0 7 D 249/14	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 257/04	(2006.01)	C 0 7 D 249/14	5 0 5
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	E
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	C S P
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 473/00	(2006.01)	C 0 7 D 409/04	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 473/00	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/52	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
		A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 アッゲン ジェイムス ビー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 パーリンゲーム カリフォルニア ドライブ 1 3 1 1

(72)発明者 ライト ジェイ . ジェイ . キム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 レッドウッド シティ アpartment 1 0 7 ペア ア  
イランド ロード 7 2 0

(72)発明者 セン スプハブラタ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サニーベール #ピー - 2 0 4 サウス フェアロークス  
アベニュー 6 5 5

(72)発明者 マックマスター ブライアン イー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 マウンテン ビュー ウォーカー ドライブ 1 2 0

(72)発明者 ダイラギ ダニエル ジョセフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 パロ アルト エル ドラド アベニュー 1 7 8

(72)発明者 マルティチヨノク パレリー ブイ .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンフランシスコ フォント ブールバード 4 3 3

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特開昭 5 8 - 0 5 2 2 5 6 ( J P , A )

国際公開第 0 3 / 0 0 8 3 9 5 ( W O , A 1 )

国際公開第 0 2 / 0 1 4 3 1 4 ( W O , A 1 )

国際公開第 0 3 / 0 5 1 8 4 2 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 1 - 5 1 0 8 3 1 ( J P , A )

特開昭 5 9 - 1 6 3 3 6 9 ( J P , A )

特開平 0 5 - 5 0 2 6 8 2 ( J P , A )

特開昭 5 1 - 0 6 3 1 7 2 ( J P , A )

Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 0 1 年 , vol.44, no.16 , p.2601-2611

Journal of Medicinal Chemistry , 1 9 6 7 年 , vol.10 , p.400-402

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 231/12

A61K 31/496

A61K 31/497

A61K 31/501

A61K 31/506

A61K 31/52

A61K 31/53

A61P 1/00

A61P 9/00

A61P 17/00

A61P 25/00

A61P 25/04

A61P 29/00

A61P 37/00

A61P 37/08

A61P 43/00

C07D 231/14

C07D 231/16

C07D 231/28

C07D 231/38

C07D 231/56

C07D 249/14

C07D 257/04

C07D 401/12

C07D 403/12

C07D 405/04

C07D 409/04

C07D 473/00