

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4015548号

(P4015548)

(45) 発行日 平成19年11月28日(2007.11.28)

(24) 登録日 平成19年9月21日(2007.9.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/18 (2006.01)

C O 7 D 231/18

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/42

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 26 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-534293 (P2002-534293)
 (86) (22) 出願日 平成13年10月4日(2001.10.4)
 (65) 公表番号 特表2004-511469 (P2004-511469A)
 (43) 公表日 平成16年4月15日(2004.4.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/011474
 (87) 国際公開番号 W02002/030907
 (87) 国際公開日 平成14年4月18日(2002.4.18)
 審査請求日 平成15年6月9日(2003.6.9)
 (31) 優先権主張番号 0024795.7
 (32) 優先日 平成12年10月10日(2000.10.10)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ダイモック, ブライアン・ウィリアム
 イギリス国、ハートフォードシャー エー
 エル1 2ピージェイ、セイント・アルバ
 ンズ、ベスタ・アベニュー 15
 最終頁に続く

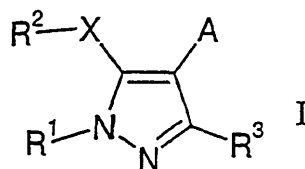
(54) 【発明の名称】 ウイルス性疾患の処置のためのピラゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒト免疫不全症ウイルス(HIV)が介在する疾患の処置用の医薬の製造のための、式(I):

【化1】



10

〔式中、

R^1 は、場合により置換されている C_{1-12} -アルキル(ここで、 C_{1-12} アルキルは、フッ素、塩素及び臭素から選択される1~5個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} -シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール、ヘテロシクリル、又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} -アルキルであり;

R^2 は、アリール、又は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される1~5個の置換基で置換されている、置換フェニルであり;

20

R^3 は、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり；

A は、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味するか；又は

A は、式： $CH_2 - U$ - ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、U は、O、S 又は N R（ここで、R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである）を表す）か；又は

A は、式： $CH(V)Z$ の基を意味する（ここで、V は、OH 又は F を表し、そして Z は、アリール又はヘテロシクリルを表す）か；又は

A は、式： $CH = CHW$ の基を意味し（ここで、W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表す）； 10

X は、S 又は O を表す〕で示される化合物の使用。

【請求項 2】

R^1 が、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル（ここで、 C_{1-12} アルキルは、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-8} - シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} - アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール、ヘテロシクリル、又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり（ここで、フェニルは、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びシアノから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい）； 20

R^2 が、フェニル、又は C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 が、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり；

A が、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する（ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい）、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S - C_{1-4} - アルキル及び N R R（ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される）か；又は 30

A が、式： $CH_2 - U$ - ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、U は、O、S 又は N R（ここで、R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び N R R（ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている）か；又は

A が、式： $CH(V)Z$ の基を意味する（ここで、V は、OH 又は F を表し、そして Z は、アリール又はヘテロシクリルを表す）か；又は

A が、式： $CH = CHW$ の基を意味し（ここで、W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい）、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される）； 40

X が、S 又は O を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 3】

R^1 が、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル（ここで、 C_{1-12} - アルキルは、1 ~ 5 個のフッ素置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-8} - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり；

R^2 が、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニト 50

口から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 が、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり；

A が、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する（ここで、フェニルは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-4}$ - アルキル及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される）か；又は

10

A が、式： $CH_2 - U$ - ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、 U は、 O 、 S 又は N R （ここで、 R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている）か；又は

A が、式： $CH(V)$ ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、 V は、 OH 又は F を表す）か；又は

A が、式： $CH = CHW$ の基を意味し（ここで、 W は、1 ~ 5 個の置換基で置換されている、場合により置換されているアリールを表し、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される）；

20

X が、 S 又は O を表す、請求項 1 又は 2 記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 4】

R^1 が、場合により置換されている C_{1-7} - アルキル（ここで、 C_{1-7} - アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-8} - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり；

R^2 が、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 が、 C_{1-7} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-2} - アルキルであり；

A が、 CH_2 - (フェニル - C_{1-2} - アルコキシ)、 CH_2 - (ピリジル - C_{1-2} - アルコキシ)、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} - アルキルから選択される基を意味する（ここで、フェニルは、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-4}$ - アルキル及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される）か；又は

30

A が、式： $CH_2 - U$ - ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、 U は、 O 、 S 又は N R （ここで、 R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている）か；又は

40

A が、式： $CH(F)$ ヘテロシクリルの基を意味し；

X が、 S 又は O を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 5】

R^1 が、場合により置換されている C_{1-7} - アルキル（ここで、 C_{1-7} - アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-6} - シクロアルキル、フェニル、ピリジル又はベンジルであり；

R^2 が、 C_{1-2} - アルキル、フッ素、塩素及びシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 が、 C_{1-7} - アルキル又は C_{1-2} - アルコキシ - C_{1-2} - アルキルであり；

50

A が、 CH_2 - (フェニル - C_{1-2} - アルコキシ)、 CH_2 - (ピリジル - C_{1-2} - アルコキシ)、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} - アルキルから選択される基を意味する(ここで、フェニルは、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいが、又はヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} - アルキル、 C_{1-2} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $\text{S} - \text{C}_{1-2}$ - アルキル及び NR R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} - アルキルである)から選択される)か；又は

A が、式： $\text{CH}(\text{F})\text{Z}$ の基を意味し(ここで、Z は、ヘテロシクリルを表す)；

X が、S 又は O を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

10

【請求項 6】

R^1 が、 C_{1-7} - アルキルであり；

R^2 が、塩素及びシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 が、 C_{1-7} - アルキルであり；

A が、 CH_2 - (フェニル - C_{1-2} - アルコキシ)、 CH_2 - (ピリジル - C_{1-2} - アルコキシ)、場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} - アルキルから選択される基を意味し(ここで、ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} - アルキル、 C_{1-2} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $\text{S} - \text{C}_{1-2}$ - アルキル及び NR R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} - アルキルである)から選択される)；

20

X が、S 又は O を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 7】

R^1 が、 C_{1-4} - アルキルであり；

R^2 が、1 ~ 3 個の塩素置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 が、 C_{1-4} - アルキルであり；

A が、場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} - アルキル基を意味し(ここで、ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-2} - アルキル及び塩素から選択される)；

X が、S 又は O を表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

30

【請求項 8】

R^1 が、エチル又はイソプロピルであり；

R^2 が、3, 5 - ジクロロフェニルであり；

R^3 が、メチルであり；

A が、場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} - アルキル基を意味し(ここで、ヘテロシクリルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-2} - アルキル及び塩素から選択される)；

X が、S を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 9】

X が、S を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

40

【請求項 10】

化合物が、下記：

5 - (3 - クロロフェニルチオ) - 3 - メトキシメチル - 1 - メチル - 4 - スチリル - 1 H - ピラゾール、

(E) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - フェニル - 4 - スチリル - 1 H - ピラゾール、

5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 4 - スチリル - 1 H - ピラゾール、

4 - ベンジル - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール、

50

5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニルエチル) - 1
 - フェニル - 1 H - ピラゾール、
 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - フェニル - 4 -
 (2 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾール、
 [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - メチル - 1 H
 - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノール、
 [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾー
 ル - 4 - イル] - フェニル - メタノール、
 [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - エチル - 3 - (メトキシメチル) - 1 H
 - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノール、
 4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - エチル - 3 - (メトキシメ
 チル) - 1 H - ピラゾール、
 4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メトキシメチル - 1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール、
 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - アルファ (R S) - フェニル - 1
 H - ピラゾール - 4 - メタノール、
 1 , 4 - ジベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 H - ピラ
 ザール、
 4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル
 - 1 H - ピラゾール、
 4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H
 - ピラゾール、
 4 - ベンジル - 1 - sec - ブチル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル
 - 1 H - ピラゾール、
 4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 4 - [(4
 - ピリジル) メチル] - 1 H - ピラゾール、
 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - エチル - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニル
 エチル) - 1 H - ピラゾール、
 4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - エチル - 3 - メチル - [(4 - ピリ
 ジル) メチル] - 1 H - ピラゾール、
 4 - ベンジル - 1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラ
 ザール、
 4 - ベンジル - 1 - シクロペンチル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール、
 4 - ベンジル - 1 - シクロヘキシル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール、
 4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソブチル - 3 - メチル -
 1 H - ピラゾール、
 4 - ベンジルオキシメチル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 -
 フェニル - 1 H - ピラゾール、
 2 - [4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 3 - メチル -
 ピラゾール - 1 - イル] - ピリジン、
 4 - ベンジル - 3 - メチル - 5 - (3 - ニトロ - フェノキシ) - 1 - フェニル - 1 H - ピ
 ラゾール、
 3 - (4 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルオキシ)
 - ベンゾニトリル、
 2 - [5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] - ピリジン、
 4 - ベンジルオキシメチル - 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イ
 ソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール、

10

20

30

40

50

- 2 - { 5 - (3 , 5 - ジメチル - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
- 2 - { 5 - (3 - クロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
- 2 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - ピリジン、
- 3 - クロロ - 5 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - ピリジン、
- 1 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン、
- 3 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
- 3 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 3 H - ピリミジン - 4 - オン、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシメチル } - ピリジン、
- 3 - (4 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルスルファニル) - ベンゾニトリル、
- 3 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
- { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - ピリジン - 2 - イル - メタノール、
- { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - ピリジン - 4 - イル - メタノール、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチルスルファニル } - ピリジン、
- 4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 3 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 1 H - ピラゾール、
- 4 - { { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - フルオロ - メチル } - ピリジン、
- 5 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - 2 - メチル - ピリジン、
- 5 - プロモ - 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリミジン、
- 3 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - 2 - ニトロ - ピリジン、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチルスルファニル } - ピリジン、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - ピリジン、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリミジン、
- 3 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - ピリジン - 2 - イルアミン、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - ピリジン、
- 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 3 - フルオロ - ピリジン、

10

20

30

40

50

4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 3 - フルオロ - ピリジン、
 3 - クロロ - 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
 3 - クロロ - 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ } - 6 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミン、
 3 - プロモ - 5 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
 { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン - 3 - イルアミン、
 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ベンゾニトリル、
 2 - クロロ - 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
 2 - クロロ - 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 6 - メチル - ピリジン、
 2 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピラジン、
 4 - { 5 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 2 - メトキシ - ピリジン、
 3 - { { 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル } - 2 - (メチルチオ) ピリジン、
 4 - { 5 - (3 - プロモ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 3 - クロロ - ピリジン、
 3 - クロロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチル - 5 - m - トリルスルファニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) - ピリジン、
 3 - クロロ - 4 - { 5 - (3 , 5 - ジメチル - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン、
 4 - { 5 - (3 - プロモ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 3 - フルオロ - ピリジン、
 3 - フルオロ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - メチル - 5 - m - トリルスルファニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) - ピリジン、
 4 - { 5 - (3 , 5 - ジメチル - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - 3 - フルオロ - ピリジン、
 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 4 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - ピラゾール、
 { 3 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - フェニル } - ジメチル - アミン、
 4 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル - 3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール、又は
 6 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル } - ピリジン - 2 - カルボニトリルである、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 11】

R¹が、C₁₋₁₂ - アルキル、C₃₋₈ - シクロアルキル、アシル、C₁₋₄ - アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール又は場合により置換されているフェニルで置換されている C₁₋₄ - アルキルであり (ここで、フェニルは、C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~

10

20

30

40

50

5 個の置換基で置換されていてもよい) ;

R^2 が、アリール、又は C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり ;

R^3 が、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり ;

A が、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する (ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される) か ; 又は

A が、式 : $CH(OH)Z$ の基を意味する (ここで、Z は、アリール又はヘテロシクリルを表す) か ; 又は

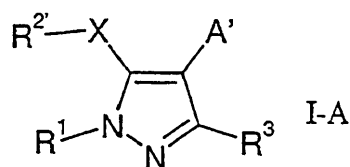
A が、式 : $CH=CHW$ の基を意味し (ここで、W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される) ;

X が、S 又は O を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 12】

式 (I-A) :

【化 2】



〔式中、

R^1 は、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル (ここで、 C_{1-12} アルキルは、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} - シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} - アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり (ここで、フェニルは、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びシアノから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい) ;

R^2 は、フェニル、又は C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり ;

R^3 は、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり ;

A は、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されている 4 - ピリジルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する (ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又は 4 - ピリジルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S - C_{1-4} - アルキル及び NRR (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される) か ; 又は

A は、式 : CH_2-U - ヘテロシクリルの基を意味する (ここで、U は、O、S 又は NR (ここで、R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである) を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NR

10

20

30

40

50

R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C₁₋₄-アルキルである) から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている) か; 又は

A は、式: CH(OH) アリールの基を意味するか; 又は

A は、式: CH=CHW の基を意味し(ここで、W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される);

X は、S 又は O を表す) で示される化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、又は薬学的に許容しうるその塩。

10

【請求項 13】

R¹ が、場合により置換されている C₁₋₁₂-アルキル(ここで、C₁₋₁₂-アルキルは、1 ~ 5 個のフッ素置換基で置換されていてもよい)、C₃₋₈-シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C₁₋₄-アルキルであり;

R² が、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり;

R³ が、C₁₋₁₂-アルキル又は C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキルであり;

A が、CH₂-(フェニル-C₁₋₄-アルコキシ)、CH₂-(ピリジル-C₁₋₄-アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されている 4-ピリジルで置換されている C₁₋₄-アルキルから選択される基を意味する(ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又は 4-ピリジルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S-C₁₋₄-アルキル及び NRR (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C₁₋₄-アルキルである) から選択される) か; 又は

20

A が、式: CH₂-U-ヘテロシクリルの基を意味する(ここで、U は、O、S 又は NR (ここで、R は、水素又は C₁₋₄-アルキルである) を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、C₁₋₄-アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NRR (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C₁₋₄-アルキルである) から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている) か; 又は

30

A が、式: CH(OH) アリールの基を意味するか; 又は

A が、式: CH=CHW の基を意味し(ここで、W は、1 ~ 5 個の置換基で置換されている、場合により置換されているアリールを表し、そして該置換基は、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される);

X が、S 又は O を表す、請求項 12 記載の式 (I-A) の化合物。

【請求項 14】

R¹ が、場合により置換されている C₁₋₇-アルキル(ここで、C₁₋₇-アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよい)、C₃₋₈-シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又は場合により置換されているフェニルで置換されている C₁₋₄-アルキルであり;

40

R² が、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり;

R³ が、C₁₋₇-アルキル又は C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₂-アルキルであり;

A が、CH₂-(フェニル-C₁₋₂-アルコキシ)、CH₂-(ピリジル-C₁₋₂-アルコキシ)、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されている 4-ピリジルで置換されているメチルから選択される基を意味する(ここで、フェニルは、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、又は 4-ピリジルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S-C₁₋₄-アルキル及び NRR (ここで、R 及び R は

50

、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される) か ; 又は

A が、式 : $CH_2 - U -$ ヘテロシクリルの基を意味し (ここで、U は、O、S 又は N R (ここで、R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである) を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び N R R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている) ;

X が、S 又は O を表す、請求項 12 又は 13 記載の式 (I-A) の化合物。

【請求項 15】

R^1 が、場合により置換されている C_{1-7} - アルキル (ここで、 C_{1-7} - アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} - シクロアルキル、フェニル、ピリジル又はベンジルであり ;

10

R^2 が、 C_{1-2} - アルキル、フッ素、塩素及びシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり ;

R^3 が、 C_{1-7} - アルキル又は C_{1-2} - アルコキシ - C_{1-2} - アルキルであり ;

A が、 $CH_2 -$ (フェニル - C_{1-2} - アルコキシ)、 $CH_2 -$ (ピリジル - C_{1-2} - アルコキシ)、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されている 4 - ピリジルで置換されているメチルから選択される基を意味し (ここで、フェニルは、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は 4 - ピリジルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} - アルキル、 C_{1-2} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S - C_{1-2} - アルキル及び N R R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} - アルキルである) から選択される) ;

20

X が、S 又は O を表す、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I-A) の化合物。

【請求項 16】

R^1 が、 C_{1-7} - アルキルであり ;

R^2 が、塩素及びシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり ;

R^3 が、 C_{1-7} - アルキルであり ;

A が、 $CH_2 -$ (アリール - C_{1-2} - アルコキシ)、 $CH_2 -$ (ヘテロシクリル - C_{1-2} - アルコキシ)、場合により置換されている 4 - ピリジルで置換されているメチルから選択される基を意味し (ここで、4 - ピリジルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} - アルキル、 C_{1-2} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S - C_{1-2} - アルキル及び N R R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} - アルキルである) から選択される) ;

30

X が、S 又は O を表す、請求項 12 ~ 15 のいずれか 1 項記載の式 (I-A) の化合物。

【請求項 17】

R^1 が、 C_{1-4} - アルキルであり ;

R^2 が、1 ~ 3 個の塩素置換基で置換されている、置換フェニルであり ;

R^3 が、 C_{1-4} - アルキルであり ;

A が、場合により置換されている 4 - ピリジルで置換されているメチル基を意味し (ここで、4 - ピリジルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} - アルキル及び塩素から選択される) ;

40

X が、S 又は O を表す、請求項 12 ~ 16 のいずれか 1 項記載の式 (I-A) の化合物。

【請求項 18】

A が、 $CH_2 -$ (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 $CH_2 -$ (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 $CH_2 -$ (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する (ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S - C_{1-4} - アルキル及び N R R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される) か ; 又は

50

A が、式： $\text{CH}_2 - \text{U} -$ ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、Uは、O、S又はNR（ここで、R は、水素又は C_{1-4} -アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} -アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及びNR（ここで、R及びR は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される1～4個の置換基で置換されている）か；又は

A が、式： $\text{CH}(\text{OH})$ アリーの基を意味するか；又は

A が、式： $\text{CH} = \text{CHW}$ の基を意味し（ここで、Wは、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1～5個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1～4個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される）；

Xは、S又はOを表す、請求項12記載の式(I-A)の化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項19】

式(I-A)：

【化3】



〔式中、

R^1 は、 C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} -アルキルであり（ここで、フェニルは、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

R^2 は、場合により置換されているフェニルであり（ここで、フェニルは、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

R^3 は、 C_{1-12} -アルキル又は C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキルであり；

A は、 $\text{CH}_2 -$ （アリール- C_{1-4} -アルキルアミノ）、 $\text{CH}_2 -$ （アリール- C_{1-4} -アルコキシ）、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されている4-ピリジルで置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される基を意味する（ここで、アリールは、1～5個の置換基で置換されていてもよい、又は4-ピリジルは、1～4個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される）か；又は

A は、式： $\text{CH}(\text{OH})\text{Z}$ の基を意味する（ここで、Z は、アリールを表す）か；又は

A は、式： $\text{CH} = \text{CHW}$ の基を意味し（ここで、Wは、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1～5個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1～4個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される）；

Xは、S又はOを表す）で示される化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項20】

Xが、Sを表す、請求項12～19のいずれか1項記載の式(I-A)の化合物。

【請求項21】

請求項 10 記載の化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 22】

医薬として使用するための、請求項 12 ~ 21 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 23】

ヒト免疫不全症ウイルス (HIV) が介在する疾患の処置における使用のための、請求項 12 ~ 21 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 24】

ヒト免疫不全症ウイルス (HIV) が介在する疾患の処置用の医薬の製造のための、請求項 12 ~ 21 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

10

【請求項 25】

薬学的に有効量の請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の化合物又は薬学的に許容しうるその塩、及び所望であれば薬学的に不活性な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 26】

ヒト免疫不全症ウイルス (HIV) が介在する疾患の処置における使用のための、請求項 25 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規及び既知のピラゾール誘導体、その製造方法、医薬組成物及び医療におけるこのような化合物の使用、特にウイルス性疾患の処置における使用に関する。詳細には、本化合物は、ウイルス複製に関係する、ヒト免疫不全症ウイルス逆転写酵素のインヒビターである。したがって本発明の化合物は、有利にはヒト免疫不全症ウイルス (HIV) が介在する疾患の処置のための治療薬として使用されよう。

20

【0002】

後天性免疫不全症候群 (AIDS) という疾患は、独特なレトロウイルスのヒト免疫不全症ウイルス 1 型 (HIV-1) 又は 2 型 (HIV-2) による感染の最終結果である。ウイルスの生活環における幾つかの臨界点が、治療的介入の可能な標的として認められている。これらの 1 つ、ウイルス RNA からウイルス DNA への転写 (逆転写酵素、RT) の阻害は、AIDS の治療において現在利用されている幾つかの治療法を提供している。逆転写酵素の阻害は、3'-アジド-3'-デオキシチミジン (AZT) での HIV 感染の治療の最初の形態を提供した。それ以来、幾つかのインヒビターが市場に送り出され、大まかにいて 2 つの分類を形成している：ヌクレオシド類似体と非ヌクレオシド。後者の一例として、ある種のベンゾオキサジノン、例えば、エファビレンツ (efavirenz) が、HIV RT の阻害において有用であることが見い出された。しかし、現行 RT インヒビターに耐性のウイルス株の発生は、不変の問題である。したがって、耐性株に対して有効な化合物の開発は、重要な目的である。

30

【0003】

ピラゾール誘導体は、異なる使用法が文献に報告されている (例えば、農芸化学又はストレス関連病の治療)。

【0004】

EP 0,627,423 は、ピラゾール誘導体及び農業園芸の殺菌剤としてのその使用を記述している。

40

【0005】

US 6,005,109 は、ピラゾール誘導体及びストレス関連病の治療におけるその使用を記述している。

【0006】

ヒト免疫不全症ウイルス (HIV) が介在する疾患の治療に関して、ピラゾール誘導体が文献に報告されたことはかつてない。

【0007】

本発明の目的は、ウイルス複製に関係する、ヒト免疫不全症ウイルス逆転写酵素の強力な

50

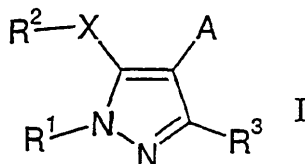
インヒビターであるために、抗ウイルス薬として有効である可能性を示す、ピラゾール化合物を提供することである。

【 0 0 0 8 】

本発明は、ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）が介在する疾患の処置のため、又はこのような処置用の医薬の製造のための、式（I）：

【 0 0 0 9 】

【 化 4 】



10

【 0 0 1 0 】

〔 式中、

R^1 は、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} - アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール、ヘテロシクリル、又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり；

R^2 は、アリール又は場合により置換されているフェニルであり；

R^3 は、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり；

A は、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味するか；又は

A は、式： CH_2 - U - ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、U は、O、S 又は NR（ここで、R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである）を表す）か；又は

A は、式： $CH(V)Z$ の基を意味する（ここで、V は、OH 又は F を表し、そして Z は、アリール又はヘテロシクリルを表す）か；又は

A は、式： $CH=CHW$ の基を意味し（ここで、W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表す）；

X は、S 又は O を表す〕で示される化合物の使用を記述する。

【 0 0 1 1 】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、1 - sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル（これらの種々の異性体を含む）のような、1 ~ 12 個の炭素原子を含む、場合により置換されている直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する。好ましくは、「アルキル」という用語は、1 ~ 7 個、又は 1 ~ 6 個の炭素原子を含む、場合により置換されている直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する。最も好ましくは、「アルキル」という用語は、1 ~ 4 個の炭素原子を含む、場合により置換されている直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する。

【 0 0 1 2 】

アルキル鎖に適した置換基は、1 つ以上のアリール、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシ又はハロゲンから選択することができる。「アリール」、「ヘテロシクリル」、「アルコキシ」及び「ハロゲン」という用語は、以下に定義される。アルキル鎖に好ましい置換基は、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基であり、更に好ましくは 1 ~ 5 個のフッ素置換基であり、そして最も好ましくは 1 ~ 3 個のフッ素置換基である。

【 0 0 1 3 】

1 個を超える置換基がアルキル基に結合している場合、これらの置換基は、相互に同一で

50

あっても異なっているもよい。

【0014】

アルキル基の置換基としてのアリール（以下に定義される）もまた、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1～5個の置換基で置換されているもよい。更に好ましくは、このアリールは、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0015】

アルキル基の置換基としてのヘテロシクリル（以下に定義される）もまた、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1、2、3又は4個（化学的に可能であれば）の置換基で置換されているもよい。更に好ましくは、このヘテロシクリルは、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1～2個の置換基で置換されている。

10

【0016】

R^1 のアルキルは、好ましくは、上記と同義の、1～7個、1～6個又は1～4個の炭素原子を含む、場合により置換されている直鎖又は分岐鎖の炭化水素基である。アルキル基に適した置換基は、アリール、ヘテロシクリル又はハロゲンから選択される。アルキル鎖に好ましい置換基は、フッ素、塩素及び臭素から選択される1～5個の置換基であり、更に好ましくは1～5個のフッ素置換基であり、そして最も好ましくは1～3個のフッ素置換基である。 R^1 の更に好ましいアルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、1-*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル（これらの種々の異性体を含む）、トリフルオロメチル又は2,2,2-トリフルオロエチルである。 R^1 の最も好ましいアルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、1-*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルである。

20

【0017】

R^3 のアルキルは、好ましくは、1～7個の炭素原子を含む、非置換の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基であり、そして最も好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、1-*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル（これらの種々の異性体を含む）である。 R^3 の更に好ましいアルキルは、1～4個の炭素原子を含む、非置換の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基である。

30

【0018】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、3～8個の炭素原子を含む、場合により置換されているシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルを意味し、そしてこれらはまた、場合により置換されている、飽和、部分不飽和又は芳香族の単環式、二環式又は三環式の複素環又は炭素環、例えば、フェニルに縮合しているもよい。

【0019】

シクロアルキルに適した置換基は、アルキルに関して挙げた1つ以上の置換基から選択することができる。

40

【0020】

R^1 のシクロアルキルは、上記と同義であり、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルのような、3～6個の炭素原子を含む、非置換のシクロアルキル基である。 R^1 の更に好ましいシクロアルキルは、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0021】

本明細書において使用される「アルコキシ」という用語は、1～7個の炭素原子を含む、場合により置換されている直鎖又は分岐鎖のアルキル-オキシ基（ここで、「アルキル」部分は、上記と同義である）を意味する。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、イソ-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、1-*sec*-ブチルオキ

50

シ、イソ - ブチルオキシ、*tert* - ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ（これらの種々の異性体を含む）である。

【0022】

アルコキシ基に適した置換基は、アリール、ヒドロキシ、ハロゲン又はアミノから選択される。

【0023】

本明細書において使用される「アルコキシアルキル」という用語は、上記と同義の1～4個の炭素原子（好ましくは1～2個の炭素原子）を含むアルキル基に結合している、上記と同義の1～4個の炭素原子を含むアルコキシ基を意味する。例は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロピルオキシプロピル、メトキシブチル、エトキシブチル、プロピルオキシブチル、ブチルオキシブチル、*tert* - ブチルオキシブチル（これらの種々の異性体を含む）である。本発明における好ましいアルコキシアルキル基は、 C_{1-2} - アルコキシ - C_{1-2} - アルキルである。

10

【0024】

R^3 のアルコキシアルキルは、好ましくはメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル又はエトキシエチルである。

【0025】

本明細書において使用される「アシル」という用語は、式： $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル又は $C(=O)$ フェニル（ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子を含む、場合により置換されている直鎖又は分岐鎖の炭化水素基である）の基を意味する。最も好ましいアシル基は、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル又は $C(=O)$ フェニル（ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子を含む、非置換の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基である）である。

20

【0026】

R^1 のアシルは、相互に独立に、好ましくはメチルカルボニル（アセチル）、エチルカルボニル（プロピオニル）、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル又はフェニルカルボニル（ベンゾイル）である。

【0027】

本明細書において使用される「アルキルスルホニル」という用語は、式： $S(=O)_2$ （アルキル）（ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子を含む、場合により置換されている直鎖又は分岐鎖の炭化水素基であり、好ましくは、1～4個の炭素原子を含む非置換の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基である）の基を意味する。更に好ましいアルキルスルホニル基は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n* - プロピルスルホニル、イソ - プロピルスルホニル、*n* - ブチルスルホニル、1 - *sec* - ブチルスルホニル、イソ - ブチルスルホニル又は*tert* - ブチルスルホニルである。

30

【0028】

R^1 のアルキルスルホニルは、好ましくはメチルスルホニル、エチルスルホニル、*n* - プロピルスルホニル、イソ - プロピルスルホニル、*n* - ブチルスルホニル、1 - *sec* - ブチルスルホニル、イソ - ブチルスルホニル又は*tert* - ブチルスルホニルである。

40

【0029】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、場合により置換されているフェニル及びナフチル（両者とも、場合により置換されている、飽和、部分不飽和又は芳香族の単環式、二環式又は三環式の複素環又は炭素環、例えば、シクロヘキシル又はシクロペンチルに場合によりベンゾ縮合している）を意味する。

【0030】

アリールに適した置換基は、アルキルに関して挙げた置換基の1、2、3、4又は5個の、好ましくは1、2又は3個の基から、好ましくは C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 $S - C_{1-4}$ - アルキル及びNRR（ここで、R及びRは、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択

50

することができる。アリールの置換基はまた、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択することができる。

【0031】

1個を超える置換基がアリール基に結合している場合、これらの置換基は、相互に同一であっても異なってもよい。

【0032】

R^1 のアリールは、好ましくはフェニル、2-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、1-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル又は3-フルオロ-フェニルである。 R^1 の最も好ましいアリールは、フェニルである。

【0033】

R^2 のアリールは、好ましくはフェニル又はナフチルである。

【0034】

R^2 の場合により置換されているフェニルは、1~5個の置換基で、好ましくは1、2又は3個の C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される置換基で置換されているフェニルであることができる。

R^2 のフェニルの置換基はまた、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択されてもよい。場合により置換されているフェニルの例は、フェニル、2-メチル-フェニル、3-メチル-フェニル、4-メチル-フェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3,6-ジメチルフェニル、2-メトキシ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,6-ジメトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2,5-ジヒドロキシフェニル、2,6-ジヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、3,5-ジヒドロキシフェニル、3,6-ジヒドロキシフェニル、2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル、2-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、2,3,4,5,6-ペンタクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2,3-ジブロモフェニル、2,4-ジブロモフェニル、2,5-ジブロモフェニル、2,6-ジブロモフェニル、3,4-ジブロモフェニル、3,5-ジブロモフェニル、3,6-ジブロモフェニル、2-シアノ-フェニル、3-シアノ-フェニル、4-シアノ-フェニル、2,3-ジシアノフェニル、2,4-ジシアノフェニル、2,5-ジシアノフェニル、2,6-ジシアノフェニル、3,4-ジシアノフェニル、3,5-ジシアノフェニル、3,6-ジシアノフェニル、2-ニトロ-フェニル、3-ニトロ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、2,3-ジニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2,5-ジニトロフェニル、2,6-ジニトロフェニル、3,4-ジニトロフェニル、3,5-ジニトロフェニル、3,6-ジニトロフェニル、1-クロロ-2-メトキシ-フェニル、1-クロロ-3-メトキシ-フェニル、1-クロロ-4-メトキシ-フェニル、1-クロロ-5-メトキシ-フェニル、2-クロロ-1-メトキシ-フェニル、2-クロロ-3-メトキシ-フェニル、2-クロロ-4-メトキシ-フェニル、2-クロロ-5-メトキシ-フェニル、3-クロロ-1-メトキシ-フェニル、3-クロロ-2-メトキシ-フェニル、3-クロロ-4-メトキシ-フェニル、3-クロロ-5-メ

10

20

30

40

50

トキシ - フェニルである。場合により置換されているフェニルの更に好ましい例は、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、2 - クロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、2, 6 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3, 4 - トリクロロフェニル、3, 4, 5 - トリクロロフェニル又は2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロフェニルである。場合により置換されているフェニルの最も好ましい例は、フェニル、4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - フェニル又は3, 5 - ジクロロフェニルである。

【0035】

本明細書において使用される「場合により置換されているフェニルスルホニル」という用語は、式： $S(=O)_2$ (フェニル) (ここで、フェニルは、場合により、1 ~ 5 個の置換基で、好ましくは1、2又は3個の基の C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される置換基で置換されている) の基を意味する。場合により置換されているフェニルの例は、上記と同じであり、好ましくはフェニルスルホニルである。

【0036】

本明細書において使用される「場合により置換されているアリール (好ましくはフェニル) で置換されている C_{1-4} - アルキル」という用語は、アリール基 (好ましくはフェニル基) で置換されているか、又は1、2、3、4若しくは5個、好ましくは1、2若しくは3個の基の C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-4}$ - アルキル及び NRR (ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される置換基で置換されている置換アリール基 (好ましくは置換フェニル基) で置換されている、上記と同義の C_{1-4} - アルキルを意味する。置換アリール (好ましくはフェニル) の置換基はまた、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びシアノから選択してもよく、又は置換基は、場合により C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素若しくは臭素から選択してもよい。1個を超える置換基がアリール基 (好ましくはフェニル基) に結合している場合、これらの置換基は、相互に同一であっても異なってもよい。置換アリール (好ましくはフェニル) の好ましい置換基は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素から選択されるか、又は置換基は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、アミノ、メチル - アミノ及びジ - メチル - アミノから選択される。本発明では「場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-2} - アルキル」が好ましい。例は、フェニルメチル (ベンジル)、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、トリルメチル、トリルエチル、トリルプロピル、トリルブチル、2, 3 - ジメチルフェニルメチル、2, 4 - ジメチルフェニルメチル、2, 5 - ジメチルフェニルメチル、2, 6 - ジメチルフェニルメチル、3, 4 - ジメチルフェニルメチル、3, 5 - ジメチルフェニルメチル、3, 6 - ジメチルフェニルメチル、メトキシフェニルメチル、メトキシフェニルエチル、メトキシフェニルプロピル、メトキシフェニルブチル、ジメトキシフェニルメチル、ジメトキシフェニルエチル、ジメトキシフェニルプロピル、ジメトキシフェニルブチル、2 - ヒドロキシフェニルメチル、3 - ヒドロキシフェニルメチル、4 - ヒドロキシフェニルメチル、2, 3 - ジヒドロキシフェニルメチル、2, 4 - ジヒドロキシフェニルメチル、2, 5 - ジヒドロキシフェニルメチル、2, 6 - ジヒドロキシフェニルメチル、3, 4 - ジヒドロキシフェニルメチル、3, 5 - ジヒドロキシフェニルメチル、3, 6 - ジヒドロキシフェニルメチル、2 - ヒドロキシフェニルエチル、3 - ヒドロキシフェニルエチル、4 - ヒドロキシフェニルエチル、2 - ヒドロキシフェニルプロピル、3 - ヒドロキシフェニルプロピル、4 - ヒドロキシフェニルプロピル、2 - ヒドロキシフェニルブチル、3 - ヒドロキシフェニルブチル、4 - ヒドロキシフェニルブチル、2 - フルオロフェニルメチル、3 - フルオロフェニルメチル、4 - フルオロフェニルメチル、2, 3 - ジフルオロフェニルメチル、2, 4 - ジフルオロフェニルメチル、2, 5 - ジフルオロフェニルメチル、2, 6 - ジ

10

20

30

40

50

フルオロフェニルメチル、3, 4 - ジフルオロフェニルメチル、3, 5 - ジフルオロフェニルメチル、3, 6 - ジフルオロフェニルメチル、2 - フルオロフェニルエチル、3 - フルオロフェニルエチル、4 - フルオロフェニルエチル、2 - クロロフェニルメチル、3 - クロロフェニルメチル、4 - クロロフェニルメチル、2, 3 - ジクロロフェニルメチル、2, 4 - ジクロロフェニルメチル、2, 5 - ジクロロフェニルメチル、2, 6 - ジクロロフェニルメチル、3, 4 - ジクロロフェニルメチル、3, 5 - ジクロロフェニルメチル、3, 6 - ジクロロフェニルメチル、2 - クロロフェニルエチル、3 - クロロフェニルエチル、4 - クロロフェニルエチル、2 - ブロモフェニルメチル、3 - ブロモフェニルメチル、4 - ブロモフェニルメチル、2, 3 - ジブロモフェニルメチル、2, 4 - ジブロモフェニルメチル、2, 5 - ジブロモフェニルメチル、2, 6 - ジブロモフェニルメチル、3, 4 - ジブロモフェニルメチル、3, 5 - ジブロモフェニルメチル、3, 6 - ジブロモフェニルメチル、2 - ブロモフェニルエチル、3 - ブロモフェニルエチル、4 - ブロモフェニルエチル、2 - シアノフェニルメチル、3 - シアノフェニルメチル、4 - シアノフェニルメチル、2, 3 - ジシアノフェニルメチル、2, 4 - ジシアノフェニルメチル、2, 5 - ジシアノフェニルメチル、2, 6 - ジシアノフェニルメチル、3, 4 - ジシアノフェニルメチル、3, 5 - ジシアノフェニルメチル、3, 6 - ジシアノフェニルメチル、2 - ジメチルアミノフェニルメチル、3 - ジメチルアミノフェニルメチル、4 - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 3 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 4 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 5 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 6 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、3, 4 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、3, 5 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル又は3, 6 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチルである。

【0037】

R¹の場合により置換されているフェニルで置換されているC₁₋₄ - アルキルは、上記と同義であり、好ましくはフェニルメチル（ベンジル）である。

【0038】

置換基Aの、場合により置換されているフェニルで置換されているC₁₋₄ - アルキルは、上記と同義であり、好ましくはフェニルメチル（ベンジル）、4 - メチルフェニルメチル、4 - メトキシフェニルメチル、4 - ニトロフェニルメチル、4 - フルオロフェニルメチル、4 - クロロフェニルメチル、4 - ブロモフェニルメチル、フェニルエチル、4 - メチルフェニルエチル、4 - メトキシフェニルエチル、4 - ニトロフェニルエチル、4 - フルオロフェニルエチル、4 - クロロフェニルエチル、4 - ブロモフェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、2 - シアノフェニルメチル、3 - シアノフェニルメチル、4 - シアノフェニルメチル、2, 3 - ジシアノフェニルメチル、2, 4 - ジシアノフェニルメチル、2, 5 - ジシアノフェニルメチル、2, 6 - ジシアノフェニルメチル、3, 4 - ジシアノフェニルメチル、3, 5 - ジシアノフェニルメチル、3, 6 - ジシアノフェニルメチル、2 - ジメチルアミノフェニルメチル、3 - ジメチルアミノフェニルメチル、4 - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 3 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 4 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 5 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、2, 6 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、3, 4 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル、3, 5 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチル又は3, 6 - ジ - ジメチルアミノフェニルメチルである。更に好ましい例は、フェニルメチル（ベンジル）、フェニルエチル、2 - シアノフェニルメチル、3 - シアノフェニルメチル、4 - シアノフェニルメチル、2 - ジメチルアミノフェニルメチル、3 - ジメチルアミノフェニルメチル又は4 - ジメチルアミノフェニルメチルである。

【0039】

置換基AのCH(OH) - アリールの中のアリールは、上記と同義であり、好ましくはフェニル、ナフチル又は場合により置換されているフェニル基である。アリールに適した置換基は、1, 2, 3, 4又は5個のC₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から、好ましくは1, 2又は3個の基のメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択することができる。置換基Aの

10

20

30

40

50

CH(OH) - アリールの中の好ましいアリールは、フェニルである。

【0040】

置換基 A の CH(F) - アリールの中のアリールは、上記と同義であり、好ましくはフェニル、ナフチル又は場合により置換されているフェニル基である。アリールに適した置換基は、1、2、3、4又は5個のC₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から、好ましくは1、2又は3個の基のメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択することができる。置換基 A の CH(OH) - アリールの中の好ましいアリールは、フェニルである。

【0041】

置換基 A の CH = CH - アリールの中のアリールは、上記と同義であり、好ましくはフェニル又は場合により置換されているフェニル基である。エテンジイル基(-CH=CH-)は、(E)又は(Z)立体配置をとりうる。これらの化合物の両方の異性体ともが本発明に包含される。本発明におけるエテンジイル基の好ましい立体配置は、(E)立体配置である。アリールに適した置換基は、1、2、3、4又は5個のC₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から、好ましくは1、2又は3個の基のメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択することができる。置換基 A の CH = CH - アリールの中の好ましいアリールは、フェニル、4 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - フルオロフェニル又は4 - クロロフェニルである。置換基 A の CH = CH - アリールの中の最も好ましいアリールは、フェニルである。

【0042】

本明細書において使用される「アリールアルコキシ」という用語は、上記と同義の1～4個の炭素原子を含むアルコキシ基に結合している、上記と同義のアリール又は場合により置換されているアリール基を意味する。好ましい例は、フェニル - メチル - オキシ(フェニルメトキシ又はベンジルオキシ)、4 - メチルフェニルメトキシ、4 - メトキシフェニルメトキシ、4 - フルオロフェニルメトキシ又は4 - クロロフェニルメトキシである。最も好ましい例は、フェニル - メチル - オキシである。

【0043】

本明細書において使用される「アリールアルキルアミノ」という用語は、式：N(R) - C₁₋₄ - アルキル - アリール(ここで、上記と同義のアリール又は場合により置換されているアリール基は、1～4個の炭素を含むアルキル基に結合しており、そしてこのアルキル基は、アミノ基に結合している)の基を意味する。アミノ基もまた、Rで置換されており、そしてここで、Rは、水素、又は1～4個の炭素原子を含む非置換の直鎖若しくは分岐鎖の炭化水素基である。一例としては、フェニル - メチル - アミノ(メチル)(ベンジルアミノメチル)がある。

【0044】

本明細書において使用される「ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含む、場合により置換されている芳香族又は非芳香族の単環式又は二環式複素環を意味する。本発明にはまた、オキソ(=O)基を持つヘテロシクリル化合物が含まれる。適切な複素環の例は、フリル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、1 - チオフェニル、2 - チオフェニル、2 - ピリジニル(2 - ピリジル)、3 - ピリジニル(3 - ピリジル)、4 - ピリジニル(4 - ピリジル)、1H - ピリジン - 2 - オン、1H - ピリジン - 4 - オン、3H - ピリミジン - 4 - オン、ピリダジン(1, 2 - ジアジン)、ピリミジン(1, 3 - ジアジン)、ピラジン(1, 4 - ジアジン)、オキサゾール又はイソオキサゾール(イソ - オキサゾール)である。

【0045】

ヘテロシクリルに適した置換基は、C₁₋₄ - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及びNR₂(ここで、R及びRは、相互に独立に、水素又はC₁₋₄ - アルキルである)から選択される、1、2、3又は4個(化学的に可能であれば)、更に好ましくは1、2又は3個、最も好ましくは1又は2個の置換基から選択することができる。置換へ

10

20

30

40

50

テロシクリルの置換基はまた、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択してもよく、あるいは置換基は、場合により、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択してもよい。1個を超える置換基がヘテロシクリル基に結合している場合、これらの置換基は、相互に同一であっても異なってもよい。「ヘテロシクリル」の全ての引用例について、これらの置換基は、任意の化学的に可能な位置にあることができる。例えば、メチルピリジルは、メチル置換基が、2-ピリジルの3、4、5又は6位に、あるいは3-ピリジルの2、4、5又は6位に、あるいは4-ピリジルの2、3、5又は6位に結合してよいことを意味する。

【0046】

置換基Aに関して本明細書において使用される「場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} -アルキル」という用語は、ヘテロシクリル基、あるいは C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S-C_{1-4}$ -アルキル及びNRR（ここで、R及びRは、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される、1、2、3又は4個（化学的に可能であれば）、更に好ましくは1、2又は3個、最も好ましくは1又は2個の置換基で置換されている、置換ヘテロシクリル基で置換されている、上記と同義の C_{1-4} -アルキルを意味する。置換ヘテロシクリルの置換基はまた、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択してもよい。本発明では、場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_1 、 C_{1-2} 及び C_{3-4} -アルキルが好ましい。例は、フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピル、フリルブチル、メチルフリルメチル、メチルフリルエチル、ジメチルフリルメチル、エチルフリルメチル、メトキシフリルメチル、メトキシフリルエチル、ジメトキシフリルメチル、ヒドロキシフリルメチル、ヒドロキシフリルエチル、ジヒドロキシフリルメチル、フルオロフリルメチル、ジフルオロフリルメチル、クロロフリルメチル、クロロフリルエチル、ジクロロフリルメチル、ジクロロフリルエチル、ブロモフリルメチル、ジブロモフリルメチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、ピロリルプロピル、ピロリルブチル、メチルピロリルメチル、メチルピロリルエチル、ジメチルピロリルメチル、エチルピロリルメチル、メトキシピロリルメチル、メトキシピロリルエチル、ジメトキシピロリルメチル、ヒドロキシピロリルメチル、ヒドロキシピロリルエチル、ジヒドロキシピロリルメチル、フルオロピロリルメチル、ジフルオロピロリルメチル、クロロピロリルメチル、クロロピロリルエチル、ジクロロピロリルメチル、ジクロロピロリルエチル、ブロモピロリルメチル、ジブロモピロリルメチル、チオフェニルメチル（2-チオフェニルメチル、3-チオフェニルメチル）、チオフェニルエチル、チオフェニルプロピル、チオフェニルブチル、メチルチオフェニルメチル、メチルチオフェニルエチル、ジメチルチオフェニルメチル、エチルチオフェニルメチル、メトキシチオフェニルメチル、メトキシチオフェニルエチル、ジメトキシチオフェニルメチル、ヒドロキシチオフェニルメチル、ヒドロキシチオフェニルエチル、ジヒドロキシチオフェニルメチル、フルオロチオフェニルメチル、ジフルオロチオフェニルメチル、クロロチオフェニルメチル、クロロチオフェニルエチル、ジクロロチオフェニルメチル、ジクロロチオフェニルエチル、ブロモチオフェニルメチル、ジブロモチオフェニルメチル、ピリジニルメチル（2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル、4-ピリジニルメチル）、ピリジニルエチル、ピリジニルプロピル、ピリジニルブチル、3-メチル-2-ピリジニルメチル、4-メチル-2-ピリジニルメチル、5-メチル-2-ピリジニルメチル、6-メチル-2-ピリジニルメチル、2-メチル-3-ピリジニルメチル、4-メチル-3-ピリジニルメチル、5-メチル-3-ピリジニルメチル、6-メチル-3-ピリジニルメチル、2-メチル-4-ピリジニルメチル、3-メチル-4-ピリジニルメチル、5-メチル-4-ピリジニルメチル、6-メチル-4-ピリジニルメチル、3-メトキシ-2-ピリジニルメチル、4-メトキシ-2-ピリジニルメチル、5-メトキシ-2-ピリジニルメチル、6-メトキシ-2-ピリジニルメチル、2-メトキシ-3-ピリジニルメチル、4-メトキシ-3-ピリジニルメチル、5-メトキシ-3-ピリジニルメチル、6-メトキシ-3-ピリ

10

20

30

40

50

ジニルメチル、2 - メトキシ - 4 - ピリジニルメチル、3 - メトキシ - 4 - ピリジニルメチル、5 - メトキシ - 4 - ピリジニルメチル、6 - メトキシ - 4 - ピリジニルメチル、3 - フルオロ - 2 - ピリジニルメチル、4 - フルオロ - 2 - ピリジニルメチル、5 - フルオロ - 2 - ピリジニルメチル、6 - フルオロ - 2 - ピリジニルメチル、2 - フルオロ - 3 - ピリジニルメチル、4 - フルオロ - 3 - ピリジニルメチル、5 - フルオロ - 3 - ピリジニルメチル、6 - フルオロ - 3 - ピリジニルメチル、2 - フルオロ - 4 - ピリジニルメチル、3 - フルオロ - 4 - ピリジニルメチル、5 - フルオロ - 4 - ピリジニルメチル、6 - フルオロ - 4 - ピリジニルメチル、3 - クロロ - 2 - ピリジニルメチル、4 - クロロ - 2 - ピリジニルメチル、5 - クロロ - 2 - ピリジニルメチル、6 - クロロ - 2 - ピリジニルメチル、2 - クロロ - 3 - ピリジニルメチル、4 - クロロ - 3 - ピリジニルメチル、5 - クロロ - 3 - ピリジニルメチル、6 - クロロ - 3 - ピリジニルメチル、2 - クロロ - 4 - ピリジニルメチル、3 - クロロ - 4 - ピリジニルメチル、5 - クロロ - 4 - ピリジニルメチル、6 - クロロ - 4 - ピリジニルメチル、3 - ブロモ - 2 - ピリジニルメチル、4 - ブロモ - 2 - ピリジニルメチル、5 - ブロモ - 2 - ピリジニルメチル、6 - ブロモ - 2 - ピリジニルメチル、2 - ブロモ - 3 - ピリジニルメチル、4 - ブロモ - 3 - ピリジニルメチル、5 - ブロモ - 3 - ピリジニルメチル、6 - ブロモ - 3 - ピリジニルメチル、2 - ブロモ - 4 - ピリジニルメチル、3 - ブロモ - 4 - ピリジニルメチル、5 - ブロモ - 4 - ピリジニルメチル、6 - ブロモ - 4 - ピリジニルメチル、3 - シアノ - 2 - ピリジニルメチル、4 - シアノ - 2 - ピリジニルメチル、5 - シアノ - 2 - ピリジニルメチル、6 - シアノ - 2 - ピリジニルメチル、2 - シアノ - 3 - ピリジニルメチル、4 - シアノ - 3 - ピリジニルメチル、5 - シアノ - 3 - ピリジニルメチル、6 - シアノ - 3 - ピリジニルメチル、2 - シアノ - 4 - ピリジニルメチル、3 - シアノ - 4 - ピリジニルメチル、5 - シアノ - 4 - ピリジニルメチル、6 - シアノ - 4 - ピリジニルメチル、3 - (メチルチオ) - 2 - ピリジニルメチル、4 - (メチルチオ) - 2 - ピリジニルメチル、5 - (メチルチオ) - 2 - ピリジニルメチル、6 - (メチルチオ) - 2 - ピリジニルメチル、2 - (メチルチオ) - 3 - ピリジニルメチル、4 - (メチルチオ) - 3 - ピリジニルメチル、5 - (メチルチオ) - 3 - ピリジニルメチル、6 - (メチルチオ) - 3 - ピリジニルメチル、2 - (メチルチオ) - 4 - ピリジニルメチル、3 - (メチルチオ) - 4 - ピリジニルメチル、5 - (メチルチオ) - 4 - ピリジニルメチル、6 - (メチルチオ) - 4 - ピリジニルメチル、2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ピリジニルメチル、2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ピリジニルメチル、2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジニルメチル、3 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ピリジニルメチル、3 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジニルメチル、5 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジニルメチル、メチルピリジニルエチル、ジメチルピリジニルメチル、エチルピリジニルメチル、メトキシピリジニルメチル、メトキシピリジニルエチル、ジメトキシピリジニルメチル、ヒドロキシピリジニルメチル、ヒドロキシピリジニルエチル、ジヒドロキシピリジニルメチル、フルオロピリジニルメチル、ジフルオロピリジニルメチル、クロロピリジニルメチル、ジクロロピリジニルメチル、ジクロロピリジニルエチル、ブロモピリジニルメチル、ジブロモピリジニルメチル、インドリルメチル、インドリルエチル、インドリルプロピル、インドリルブチル、メチルインドリルメチル、メチルインドリルエチル、ジメチルインドリルメチル、エチルインドリルメチル、メトキシインドリルメチル、メトキシインドリルエチル、ジメトキシインドリルメチル、ヒドロキシインドリルメチル、ヒドロキシインドリルエチル、ジヒドロキシインドリルメチル、フルオロインドリルメチル、ジフルオロインドリルメチル、クロロインドリルメチル、ジクロロインドリルエチル、ジクロロインドリルメチル、ジクロロインドリルエチル、ブロモインドリルメチル、ジブロモインドリルメチル、2 - ブロモ - ピリミジン - 4 - イル、5 - ブロモ - ピリミジン - 4 - イル、6 - ブロモ - ピリミジン - 4 - イル、オキサゾリルメチル、3 - メチル - オキサゾリルメチル、4 - メチル - オキサゾリルメチル、5 - メチル - オキサゾリルメチル、3 , 5 - ジメチル - オキサゾリルメチル、3 , 4 - ジメチル - オキサゾリルメチル、4 , 5 - ジメチル - オキサゾリルメチル、オキサゾリルメチル又はイソオキサゾリルメチルである。好ましい例は、フリルメチル、フリルエ

10

20

30

40

50

チル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、4 - ピリジニルメチル (2 - ピリジニルメチル、3 - ピリジニルメチル、4 - ピリジニルメチル)、4 - ピリジニルエチル、インドリルメチル、インドリルエチル、2 - プロモ - ピリミジン - 4 - イル、5 - プロモ - ピリミジン - 4 - イル、6 - プロモ - ピリミジン - 4 - イル、チオフェニルメチル (2 - チオフェニルメチル、3 - チオフェニルメチル)、チオフェニルエチル、6 - プロモ - ピリミジン - 4 - イル、オキサゾリルメチル、3 - メチル - オキサゾリルメチル、4 - メチル - オキサゾリルメチル、5 - メチル - オキサゾリルメチル、3 , 5 - ジメチル - オキサゾリルメチル、3 , 4 - ジメチル - オキサゾリルメチル、4 , 5 - ジメチル - オキサゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、3 - メトキシ - 4 - ピリジニルメチル、2 - フルオロ - 4 - ピリジニルメチル、2 - クロロ - 4 - ピリジニルメチル、3 - クロロ - 4 - ピリジニルメチル、5 - プロモ - 3 - ピリジニルメチル、3 - シアノ - 2 - ピリジニルメチル、2 - (メチルチオ) - 3 - ピリジニルメチル、3 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ピリジニルメチルであり、そして最も好ましい例は、4 - ピリジニルメチル及び4 - ピリジニルエチルである。

10

【 0 0 4 7 】

置換基 A に関して本明細書において使用される「 $\text{C}_1\text{H}_2 - \text{U} - \text{ヘテロシクリル}$ 」という式は、O、S 又は NR (ここで、R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである) を表す「U」基に結合している、上記と同義のヘテロシクリル基を意味する。「ヘテロシクリル - U」基は、メチル基に結合している。上述のヘテロシクリル基は、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NR R (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される、1 ~ 4 個、好ましくは 1 ~ 3 個、更に好ましくは 1 ~ 2 個の置換基で置換されている。「ヘテロシクリル - U」基の好ましい例は、4 - ピリジル - オキシ、3 - ピリジル - オキシ、2 - ピリジル - オキシ、2 - ニトロ - 3 - ピリジル - オキシ、2 - アミノ - 3 - ピリジル - オキシ、4 - メチル - 3 - ピリジル - オキシ、5 - クロロ - 3 - ピリジル - オキシ、2 - アミノ - 6 - メチル - 1 , 3 - ピリミジン - 4 - イル - オキシ、4 - ピリジル - メルカプト、3 - ピリジル - メルカプト、2 - ピリジル - メルカプト、4 - ピリジル - アミノ、3 - ピリジル - アミノ又は 2 - ピリジル - アミノである。

20

【 0 0 4 8 】

置換基 A の $\text{CH}(\text{OH}) - \text{ヘテロシクリル}$ の中のヘテロシクリルは、上記と同義であり、好ましくはフリル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル又は 4 - ピリジニル、あるいは場合により置換されているヘテロシクリル基である。ヘテロシクリルに適した置換基は、1、2、3 又は 4 個 (化学的に可能であれば) の C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から、好ましくは 1 又は 2 個のメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択することができる。置換基 A の $\text{CH}(\text{OH}) - \text{ヘテロシクリル}$ の中の好ましいヘテロシクリルは、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル又は 4 - ピリジニルである。

30

【 0 0 4 9 】

置換基 A の $\text{CH}(\text{F}) - \text{ヘテロシクリル}$ の中のヘテロシクリルは、上記と同義であり、好ましくはフリル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル又は 4 - ピリジニル、あるいは場合により置換されているヘテロシクリル基である。ヘテロシクリルに適した置換基は、1、2、3 又は 4 個 (化学的に可能であれば) の C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から、好ましくは 1 又は 2 個のメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択することができる。置換基 A の $\text{CH}(\text{OH}) - \text{ヘテロシクリル}$ の中の好ましいヘテロシクリルは、4 - ピリジニルである。

40

【 0 0 5 0 】

置換基 A の $\text{CH} = \text{CH} - \text{ヘテロシクリル}$ の中のヘテロシクリルは、上記と同義であり、好ましくはピリジニル又は場合により置換されているピリジニル基である。エテンジイル基 ($-\text{CH} = \text{CH}-$) は、(E) 又は (Z) 立体配置をとりうる。これらの化合物の両方の

50

異性体ともが本発明に包含される。本発明におけるエテンジイル基の好ましい立体配置は、(E)立体配置である。ヘテロシクリルに適した置換基は、1、2、3又は4個(化学的に可能であれば)のC₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から、好ましくは1又は2個のメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択することができる。置換基AのCH=CH-ヘテロシクリルの中の好ましいヘテロシクリルは、ピリジニル、4-メチルピリジニル、4-メトキシピリジニル、4-フルオロピリジニル又は4-クロロピリジニルである。置換基AのCH=CH-ヘテロシクリルの中の最も好ましいヘテロシクリルは、ピリジニルである。

【0051】

本明細書において使用される「ヘテロシクリルアルコキシ」という用語は、上記と同義の1~4個の炭素原子を含むアルコキシ基に結合している、上記と同義のアリール又は場合により置換されているヘテロシクリル基を意味する。好ましい例は、4-ピリジニル-メチル-オキシ(4-ピリジニルメトキシ)、3-ピリジニル-メチル-オキシ(3-ピリジニルメトキシ)、2-ピリジニル-メチル-オキシ(2-ピリジニルメトキシ)である。

【0052】

ハロゲンという用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表す。更に好ましいハロゲンは、フッ素、塩素又は臭素であり、最も好ましいハロゲンは、フッ素又は塩素である。

【0053】

本発明では「X」という用語は、S又はO、好ましくはSを表す。

【0054】

側鎖に存在する任意の官能基(即ち、反応性基)は、例えば、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、第2版」、T.W. GreeneとP.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991に記載されているような、それ自体既知である保護基で保護してもよい。例えば、アミノ基は、tert-ブトキシカルボニル(BOC)又はベンジルオキシカルボニル(Z)により保護することができる。

【0055】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を含むことがあり、ゆえにラセミ体及びラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在しうる。更に、本発明の化合物がオレフィン二重結合を含む場合、これは、(E)又は(Z)立体配置をとりうる。また、各キラル中心は、R又はS立体配置であってよい。これらの化合物のこのような全ての異性体は、本発明に包含される。

【0056】

酸性である式(I)の化合物は、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム;アルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化カルシウム、水酸化バリウム及び水酸化マグネシウムなどのような塩基との;有機塩基、例えば、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミンなどとの薬学的に許容しうる塩を形成することができる。塩基性である式(I)の化合物は、無機酸、例えば、塩酸及び臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸などとの;並びに有機酸、例えば、酢酸、ギ酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸などとの薬学的に許容しうる塩を形成することができる。このような塩の形成及び単離は、当該分野において既知の方法により実施することができる。

【0057】

本発明の好ましい実施態様は、ヒト免疫不全症ウイルス(HIV)が介在する疾患の処置のため、又はこのような処置用の医薬の製造のための、式(I):

【0058】

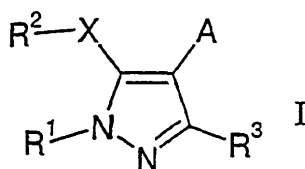
【化5】

10

20

30

40



【 0 0 5 9 】

〔 式中、

R^1 は、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} - アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール、ヘテロシクリル、又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり（ここで、 C_{1-12} - アルキルは、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく、そしてフェニルは、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びシアノから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい）；

10

R^2 は、場合により置換されているフェニルであり（ここで、フェニルは、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい）；

R^3 は、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり；

Aは、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する（ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-4}$ - アルキル及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される）か；又は

20

Aは、式： $CH_2 - U -$ ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、 U は、 O 、 S 又は NRR （ここで、 R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである）から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている）か；又は

30

Aは、式： $CH(V)Z$ の基を意味する（ここで、 V は、 OH 又は F を表し、そして Z は、アリール又はヘテロシクリルを表す）か；又は

Aは、式： $CH = CHW$ の基を意味し（ここで、 W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、そして置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される）；

X は、 S 又は O を表す〕で示される化合物の使用である。

40

【 0 0 6 0 】

本発明の更に別の好ましい実施態様は、ヒト免疫不全症ウイルス（ HIV ）が介在する疾患の処置のため、又はこのような処置用の医薬の製造のための、式（ I ）〔式中、

R^1 は、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり（ここで、 C_{1-12} - アルキルは、1 ~ 5 個のフッ素置換基で置換されていてもよい）；好ましくは

R^1 は、場合により置換されている C_{1-7} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり（ここで、 C_{1-7} - アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよい）；更に好ましくは

R^1 は、場合により置換されている C_{1-7} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル、フェニル

50

、ピリジル又はベンジルであり（ここで、 C_{1-7} -アルキルは、1～3個のフッ素置換基で置換されていてもよい）；最も好ましくは

R^1 は、 C_{1-7} -アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される1～5個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；好ましくは
 R^2 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される1～3個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；更に好ましくは

R^2 は、 C_{1-2} -アルキル、フッ素、塩素及びシアノから選択される1～3個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；最も好ましくは

R^2 は、塩素及びシアノから選択される1～3個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 は、 C_{1-12} -アルキル又は C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキルであり；好ましくは
 R^3 は、 C_{1-7} -アルキル又は C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-2} -アルキルであり；更に好ましくは

R^3 は、 C_{1-7} -アルキル又は C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-2} -アルキルであり；最も好ましくは
 R^3 は、 C_{1-7} -アルキルであり；

Aは、 CH_2 -（アリール- C_{1-4} -アルコキシ）、 CH_2 -（ヘテロシクリル- C_{1-4} -アルコキシ）、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される基を意味する（ここで、フェニルは、1～5個の置換基で置換されていてもよいが、又はヘテロシクリルは、1～4個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 S - C_{1-4} -アルキル及び NR^2R^3 （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される）か；又は

Aは、式： CH_2-U -ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、 U は、 O 、 S 又は NR^2R^3 （ここで、 R は、水素又は C_{1-4} -アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} -アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NR^2R^3 （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される1～4個の置換基で置換されている）か；又は

Aは、式： $CH(V)$ -ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、 V は、 OH 又は F を表す）か；又は

Aは、式： $CH=CHW$ の基を意味し（ここで、 W は、1～5個の置換基で置換されている、場合により置換されているアリールを表し、そして置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される）；好ましくは

Aは、 CH_2 -（フェニル- C_{1-2} -アルコキシ）、 CH_2 -（ピリジル- C_{1-2} -アルコキシ）、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} -アルキルから選択される基を意味する（ここで、フェニルは、1～3個の置換基で置換されていてもよいが、又はヘテロシクリルは、1～2個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 S - C_{1-4} -アルキル及び NR^2R^3 （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される）か；又は

Aは、式： CH_2-U -ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、 U は、 O 、 S 又は NR^2R^3 （ここで、 R は、水素又は C_{1-4} -アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} -アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NR^2R^3 （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される1～2個の置換基で置換されている）か；又は

Aは、式： $CH(F)$ -ヘテロシクリルの基を意味し；更に好ましくは

10

20

30

40

50

Aは、 CH_2 -（フェニル- C_{1-2} -アルコキシ）、 CH_2 -（ピリジル- C_{1-2} -アルコキシ）、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} -アルキルから選択される基を意味する（ここで、フェニルは、1～3個の置換基で置換されていてもよいが、又はヘテロシクリルは、1～2個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-2} -アルキル、 C_{1-2} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $\text{S}-\text{C}_{1-2}$ -アルキル及び NR_2 （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} -アルキルである）から選択される）か；又はAは、式： $\text{CH}(\text{F})\text{Z}$ の基を意味し（ここで、 Z は、ヘテロシクリルを表す）；最も好ましくは

Aは、 CH_2 -（フェニル- C_{1-2} -アルコキシ）、 CH_2 -（ピリジル- C_{1-2} -アルコキシ）、場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} -アルキルから選択される基を意味し（ここで、ヘテロシクリルは、1～2個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-2} -アルキル、 C_{1-2} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $\text{S}-\text{C}_{1-2}$ -アルキル及び NR_2 （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} -アルキルである）から選択される）；
Xは、 S 又は O を表す）で示される化合物の使用である。

【0061】

本発明の更に別の好ましい実施態様は、式（I）〔式中、

R^1 は、 C_{1-4} -アルキルであり、好ましくは

R^1 は、エチル又はイソ-プロピルであり；

R^2 は、1～3個の塩素置換基で置換されている、置換フェニルであり、好ましくは

R^2 は、3,5-ジクロロフェニルであり；

R^3 は、 C_{1-4} -アルキルであり、好ましくは

R^3 は、メチルであり；

Aは、場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} -アルキル基を意味し（ここで、ヘテロシクリルは、1～2個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-2} -アルキル及び塩素から選択される）、好ましくは

Aは、場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-2} -アルキル基を意味し（ここで、ヘテロシクリルは、1～2個の置換基で置換されており、そして置換基は、 C_{1-2} -アルキル及び塩素から選択される）；

Xは、 S 又は O を表す）の化合物の使用である。

【0062】

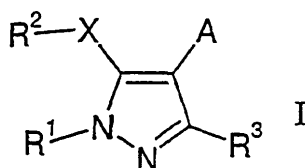
本発明の更に好ましい実施態様は、式（I）〔式中、Xは、 S を表す）の化合物の使用である。

【0063】

また本発明の一部は、ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）が介在する疾患の処置のため、又はこのような処置用の医薬の製造のための、式（I）：

【0064】

【化6】



【0065】

〔式中、

R^1 は、 C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} -アルキルであり（ここで、フェニルは、 C_{1-4} -ア

10

20

30

40

50

ルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい) ;

R^2 は、アリール又は場合により置換されているフェニルであり (ここで、フェニルは、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい) ;

R^3 は、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり ;

A は、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されているヘテロシクリルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する (ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよいが、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される) か ; 又は

A は、式 : $CH(OH)Z$ の基を意味する (ここで、Z は、アリール又はヘテロシクリルを表す) か ; 又は

A は、式 : $CH=CHW$ の基を意味し (ここで、W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよいが、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素及び臭素から選択される) ;

X は、S 又は O を表す) で示される化合物の使用である。

【0066】

ヒト免疫不全症ウイルス (HIV) が介在する疾患の処置のため、又はこのような処置用の医薬の製造のための、式 (I) の化合物の使用に関する更に好ましい実施態様は、表 1 に記載される (以下を参照のこと) :

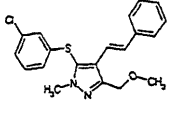
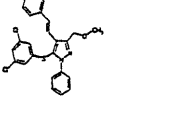
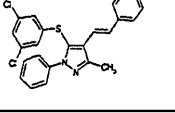
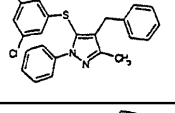
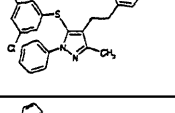
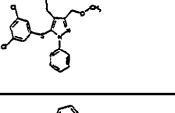
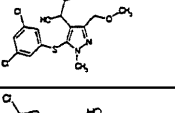
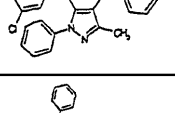
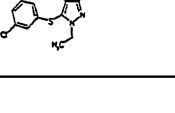
【0067】

【表 1】

10

20

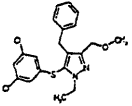
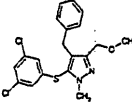
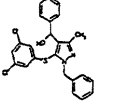
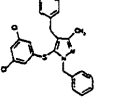
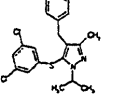
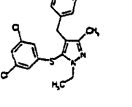
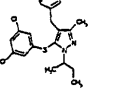
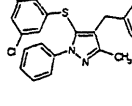
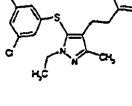
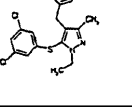
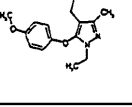
表 1

構 造	系統名
	5-(3-クロロフェニルチオ)-3-メトキシメチル-1-メチル-4-スチリル-1H-ピラゾール
	(E)-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-(メトキシメチル)-1-フェニル-4-スチリル-1H-ピラゾール
	5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-4-スチリル-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール
	5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-4-(2-フェニルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール
	5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-(メトキシメチル)-1-フェニル-4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール
	[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル-メタノール
	[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル-メタノール
	[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル-メタノール

10

20

30

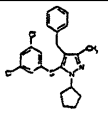
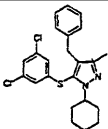
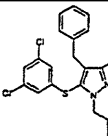
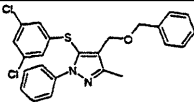
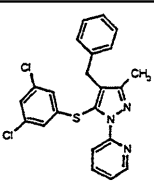
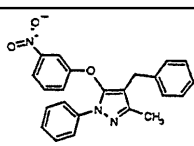
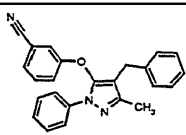
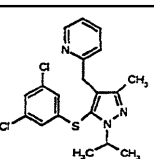
	4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール
	5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-アルファ(RS)-フェニル-1H-ピラゾール-4-メタノール
	1,4-ジベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-1-sec-ブチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール
	4-[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-4-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピラゾール
	5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-メチル-4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール
	4-[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-メチル-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-1-エチル-5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール

10

20

30

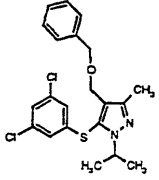
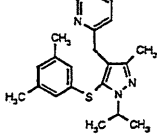
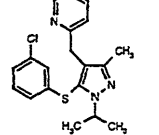
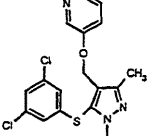
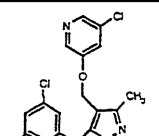
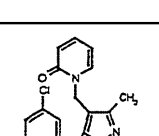
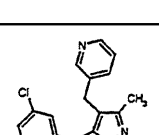
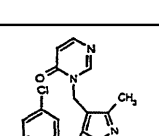
40

	4-ベンジル-1-シクロペンチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-1-シクロヘキシル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール
	4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール
	4-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール
	2-[4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-ピラゾール-1-イル]-ピリジン
	4-ベンジル-3-メチル-5-(3-ニトロフェニルチオ)-1-フェニル-1H-ピラゾール
	3-(4-ベンジル-5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルオキシ)-ベンゾニトリル
	2-[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン

10

20

30

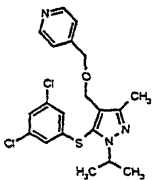
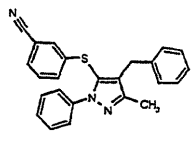
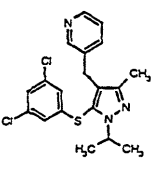
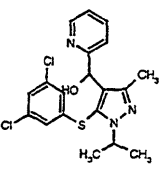
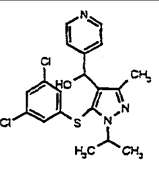
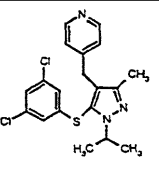
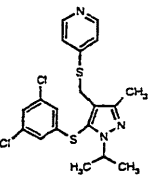
	4-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール
	2-[5-(3,5-ジメチル-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	2-[5-(3-クロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	2-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-ピリジン
	3-クロロ-5-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-ピリジン
	1-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-1H-ピリジン-2-オン
	3-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	3-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3H-ピリミジン-4-オン

10

20

30

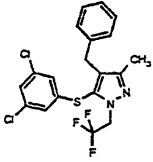
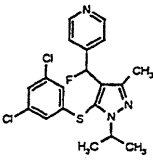
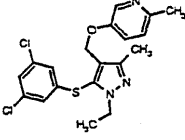
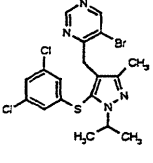
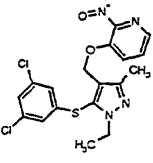
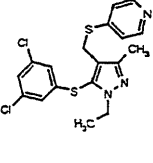
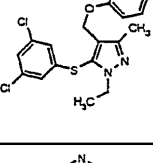
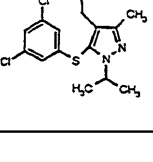
40

	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシメチル]-ピリジン
	3-(4-ベンジル-5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルスルファニル)-ベンゾニトリル
	3-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-ピリジン-2-イル-メタノール
	[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-ピリジン-4-イル-メタノール
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチルスルファニル]-ピリジン

10

20

30

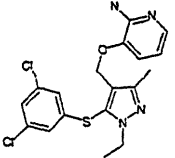
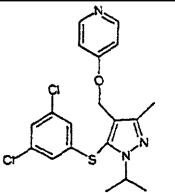
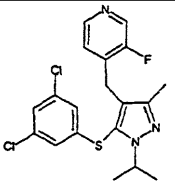
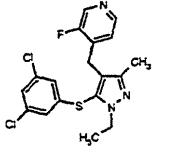
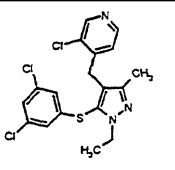
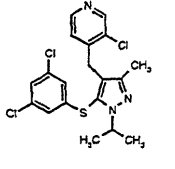
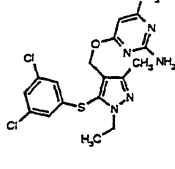
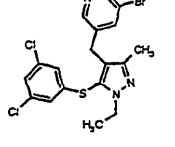
	4-ベンゾ[d][1,2,4]三唑-5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-ピラゾール
	4-{[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フルオロ-メチル}-ピリジン
	5-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-ピリジン
	5-ブロモ-4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリミジン
	3-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-2-ニトロ-ピリジン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチルスルファニル]-ピリジン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-ピリジン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリミジン

10

20

30

40

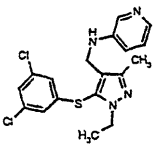
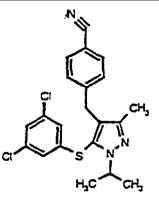
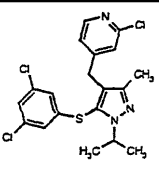
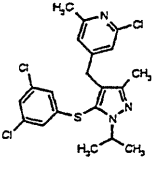
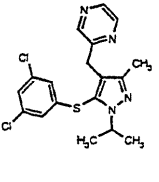
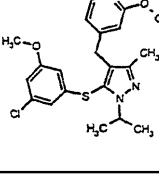
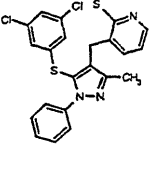
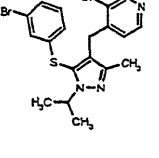
	3-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-ピリジン-2-イルアミン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-ピリジン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ピリジン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ピリジン
	3-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	3-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-6-メチル-ピリミジン-2-イルアミン
	3-ブロモ-5-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン

10

20

30

40

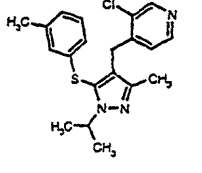
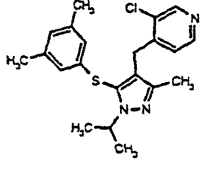
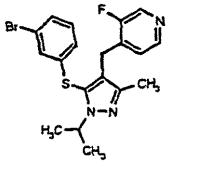
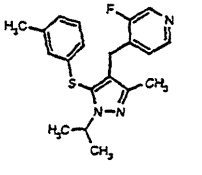
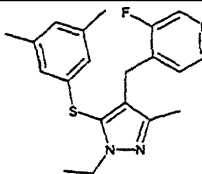
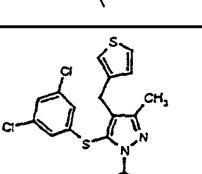
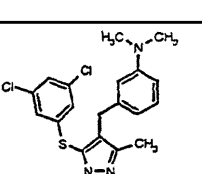
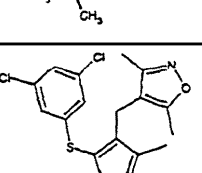
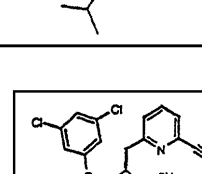
	[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン-3-イル-アミン
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ベンゾニトリル
	2-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	2-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-6-メチル-ピリジン
	2-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン
	4-[5-(3-クロロ-5-メトキシ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-2-メトキシ-ピリジン
	3-[[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-2-(メチルチオ)ピリジン
	4-[5-(3-ブロモ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-クロロ-ピリジン

10

20

30

40

	3-クロロ-4-(1-イソプロピル-3-メチル-5-m-トリルスルファニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-ピリジン	10
	3-クロロ-4-[5-(3,5-ジメチル-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	
	4-[5-(3-フロモ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ピリジン	
	3-フルオロ-4-(1-イソプロピル-3-メチル-5-m-トリルスルファニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-ピリジン	20
	4-[5-(3,5-ジメチル-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ピリジン	
	5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-4-チオフェン-3-イルメチル-1H-ピラゾール	
	{3-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-フェニル}-ジメチル-アミン	40
	4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3,5-ジメチル-イソオキサゾール	
	6-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン-2-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

【 0 0 6 8 】

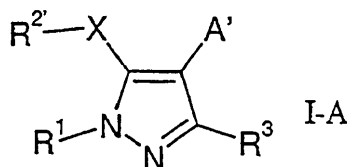
また本発明の一部は、新規なピラゾール誘導体、その製造方法、医薬組成物及び医療におけるこのような化合物の使用である。詳細には、本化合物は、ウイルス複製に関係する、ヒト免疫不全症ウイルス逆転写酵素のインヒビターである。

【 0 0 6 9 】

本発明の新規な化合物は、式 (I-A) :

【 0 0 7 0 】

【 化 7 】



10

【 0 0 7 1 】

〔 式中、

R^1 は、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} - アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり (ここで、 C_{1-12} - アルキルは、フッ素、塩素及び臭素から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく、そしてフェニルは、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びシアノから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい) ;

20

R^2 は、場合により置換されているフェニルであり (ここで、フェニルは、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい) ;

R^3 は、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり ;

A は、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ヘテロシクリル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されている 4 - ピリジルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する (ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又は 4 - ピリジルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S - C_{1-4} - アルキル及び NRR (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される) か ; 又は

30

A は、式 : CH_2 - U - ヘテロシクリルの基を意味する (ここで、U は、O、S 又は NRR (ここで、R は、水素又は C_{1-4} - アルキルである) を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NRR (ここで、R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている) か ; 又は

40

A は、式 : $CH(OH)$ アリールの基を意味するか ; 又は

A は、式 : $CH=CHW$ の基を意味し (ここで、W は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される) ;

X は、S 又は O を表す) で示される化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、及び薬学的に許容しうるその塩である。

【 0 0 7 2 】

新規なピラゾール誘導体の置換基に使用される用語は、上記と同義である。

50

【 0 0 7 3 】

本発明の更に別の実施態様は、式 (I-A) [式中、

R^1 は、場合により置換されている C_{1-12} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり (ここで、 C_{1-12} - アルキルは、1 ~ 5 個のフッ素置換基で置換されていてもよい)、好ましくは

R^1 は、場合により置換されている C_{1-7} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} - アルキルであり (ここで、 C_{1-7} - アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよい)、更に好ましくは

R^1 は、場合により置換されている C_{1-7} - アルキル、 C_{3-8} - シクロアルキル、フェニル、ピリジル又はベンジルであり (ここで、 C_{1-7} - アルキルは、1 ~ 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよい)、最も好ましくは

R^1 は、 C_{1-7} - アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり、好ましくは R^2 は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ及びニトロから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり、更に好ましくは

R^2 は、 C_{1-2} - アルキル、フッ素、塩素及びシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり、最も好ましくは

R^2 は、塩素及びシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 は、 C_{1-12} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-4} - アルキルであり、好ましくは R^3 は、 C_{1-7} - アルキル又は C_{1-4} - アルコキシ - C_{1-2} - アルキルであり、更に好ましくは

R^3 は、 C_{1-7} - アルキル又は C_{1-2} - アルコキシ - C_{1-2} - アルキルであり、最も好ましくは

R^3 は、 C_{1-7} - アルキルであり；

A は、 CH_2 - (フェニル - C_{1-4} - アルコキシ)、 CH_2 - (ピリジル - C_{1-4} - アルコキシ)、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されている 4 - ピリジルで置換されている C_{1-4} - アルキルから選択される基を意味する (ここで、アリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい)、又は 4 - ピリジルは、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-4}$ - アルキル及び NR^4R^5 (ここで、 R^4 及び R^5 は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される) か；又は A は、式： $CH_2 - U$ - ヘテロシクリルの基を意味する (ここで、U は、O、S 又は N R^6 (ここで、 R^6 は、水素又は C_{1-4} - アルキルである) を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} - アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NR^4R^5 (ここで、 R^4 及び R^5 は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} - アルキルである) から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されている) か；又は

A は、式： $CH(OH)$ アリールの基を意味するか；又は

A は、式： $CH=CHW$ の基を意味し (ここで、W は、1 ~ 5 個の置換基で置換されている、場合により置換されているアリールを表し、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される)；好ましくは

A は、 CH_2 - (フェニル - C_{1-2} - アルコキシ)、 CH_2 - (ピリジル - C_{1-2} - アルコキシ)、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されている 4 - ピリジルで置換されているメチルから選択される基を意味する (ここで、フェニルは、1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は 4 - ピリジルは、1 ~ 2 個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、ヒドロキシ、フッ

10

20

30

40

50

素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-4}$ -アルキル及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される）か；又は

A は、式： $CH_2 - U -$ ヘテロシクリルの基を意味し（ここで、 U は、 O 、 S 又は NR （ここで、 R は、水素又は C_{1-4} -アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} -アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される1～2個の置換基で置換されている）；更に好ましくは

A は、 $CH_2 -$ （フェニル- C_{1-2} -アルコキシ）、 $CH_2 -$ （ピリジル- C_{1-2} -アルコキシ）、場合により置換されているフェニル若しくは場合により置換されている4-ピリジルで置換されているメチルから選択される基を意味し（ここで、フェニルは、1～3個の置換基で置換されていてもよい、又は4-ピリジルは、1～2個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} -アルキル、 C_{1-2} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-2}$ -アルキル及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} -アルキルである）から選択される）；最も好ましくは

A は、 $CH_2 -$ （アリール- C_{1-2} -アルコキシ）、 $CH_2 -$ （ヘテロシクリル- C_{1-2} -アルコキシ）、場合により置換されている4-ピリジルで置換されているメチルから選択される基を意味し（ここで、4-ピリジルは、1～2個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} -アルキル、 C_{1-2} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 $S - C_{1-2}$ -アルキル及び NRR （ここで、 R 及び R は、相互に独立に、水素又は C_{1-2} -アルキルである）から選択される）；

X は、 S 又は O を表す）の新規な化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、及び薬学的に許容しうるその塩である。

【0074】

本発明の別の好ましい実施態様は、式（I-A）〔式中、

R^1 は、 C_{1-4} -アルキルであり；

R^2 は、1～3個の塩素置換基で置換されている、置換フェニルであり；

R^3 は、 C_{1-4} -アルキルであり；

A は、場合により置換されている4-ピリジルで置換されているメチル基を意味し（ここで、4-ピリジルは、1～2個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-2} -アルキル及び塩素から選択される）；

X は、 S 又は O を表す）の新規な化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、及び薬学的に許容しうるその塩である。

【0075】

本発明の更に別の好ましい実施態様は、式（I-A）〔式中、

R^1 は、 C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、アシル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、場合により置換されているフェニルスルホニル、アリール、又は場合により置換されているフェニルで置換されている C_{1-4} -アルキルであり（ここで、フェニルは、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

R^2 は、場合により置換されているフェニルであり（ここで、フェニルは、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

R^3 は、 C_{1-12} -アルキル又は C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキルであり；

A は、 $CH_2 -$ （アリール- C_{1-4} -アルキルアミノ）、 $CH_2 -$ （アリール- C_{1-4} -アルコキシ）、場合により置換されているアリール若しくは場合により置換されている4-ピリジルで置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される基を意味する（ここで、アリールは、1～5個の置換基で置換されていてもよい、又は4-ピリジルは、1～4個の置換基で置換されており、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される）か；又は

A は、式： $CH(OH)Z$ の基を意味する（ここで、 Z は、アリールを表す）か；

又は

A は、式： $\text{CH}=\text{CHW}$ の基を意味し（ここで、Wは、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1～5個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1～4個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素又は臭素から選択される）；

Xは、S又はOを表す）の新規な化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、及び薬学的に許容しうるその塩である。

【0076】

本発明の好ましい実施態様は、式（I-A）〔式中、

A は、 CH_2 -（アリール- C_{1-4} -アルキルアミノ）、 CH_2 -（アリール- C_{1-4} -アルコキシ）、 CH_2 -（ヘテロシクリル- C_{1-4} -アルコキシ）、場合により置換されている C_{1-4} -アルキルから選択される基を意味する（ここで、アリールは、1～5個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、シアノ、S- C_{1-4} -アルキル及びNR R（ここで、R及びR は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される）か；又は

A は、式： CH_2 -U-ヘテロシクリルの基を意味する（ここで、Uは、O、S又はNR（ここで、R は、水素又は C_{1-4} -アルキルである）を表し、そしてヘテロシクリルは、場合により、 C_{1-4} -アルキル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ及びNR R（ここで、R及びR は、相互に独立に、水素又は C_{1-4} -アルキルである）から選択される1～4個の置換基で置換されている）か；又は

A は、式： $\text{CH}(\text{OH})$ アリールの基を意味するか；又は

A は、式： $\text{CH}=\text{CHW}$ の基を意味し（ここで、Wは、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロシクリルを表し、そしてアリールは、1～5個の置換基で置換されていてもよい、又はヘテロシクリルは、1～4個の置換基で置換されていてもよく、そして該置換基は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素及び臭素から選択される）；

Xは、S又はOを表す）の新規な化合物、その加水分解性エステル又はエーテル、及び薬学的に許容しうるその塩である。

【0077】

本発明の特に好ましい実施態様は、式（I-A）〔式中、Xは、Sを表す〕の新規な化合物である。

【0078】

本発明の更に好ましい実施態様は、表1（上記を参照のこと）に記載されている式（I-A）の新規な化合物である。

【0079】

本発明により提供されるピラゾール誘導体は、ヒト又は動物体の治療処置において有用であり、具体的には本化合物は、ヒト免疫不全症ウイルス逆転写酵素のインヒビターである。したがって、本ピラゾール誘導体は、ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）が介在する疾患の処置における治療活性物質であり、そしてこのような疾患の処置用の医薬として使用することができる。

【0080】

これらは、医薬として、特にウイルス性疾患、免疫介在性症状又は疾患、細菌性疾患、寄生虫性疾患、炎症性疾患、過増殖性血管疾患、腫瘍及び癌の処置に使用することができる。

【0081】

詳細には、本発明の化合物及びこれらを含む医薬組成物は、化学療法剤、ウイルス複製のインヒビター及び免疫系のモジュレーターとして有用であり、そしてヒト免疫不全症ウイルス（HIV）が介在する疾患、及びレトロウイルス感染症のような他のウイルス性疾患

10

20

30

40

50

の処置に使用することができる（単独で、又はインターフェロン若しくはその誘導体（例えばポリエチレングリコールとの結合体）のような他の抗ウイルス剤と組合せて）。

【0082】

これらは、単独で、あるいは他の治療活性物質、例えば、免疫抑制剤、化学療法剤、抗ウイルス剤、抗生物質、抗寄生虫剤、抗炎症剤、抗真菌剤及び／又は抗血管過増殖剤と組合せて使用することができる。

【0083】

本発明の方法により調製される化合物であれば、これも本発明の1つの目的である。

【0084】

本発明の化合物は、以下の反応スキームに示されるように調製することができる。この反応は、当業者には既知の従来法で実施することができる。式（I）の化合物の製造に必要な出発化合物は、市販されているか、又は当該分野において既知の方法により容易に調製することができる。

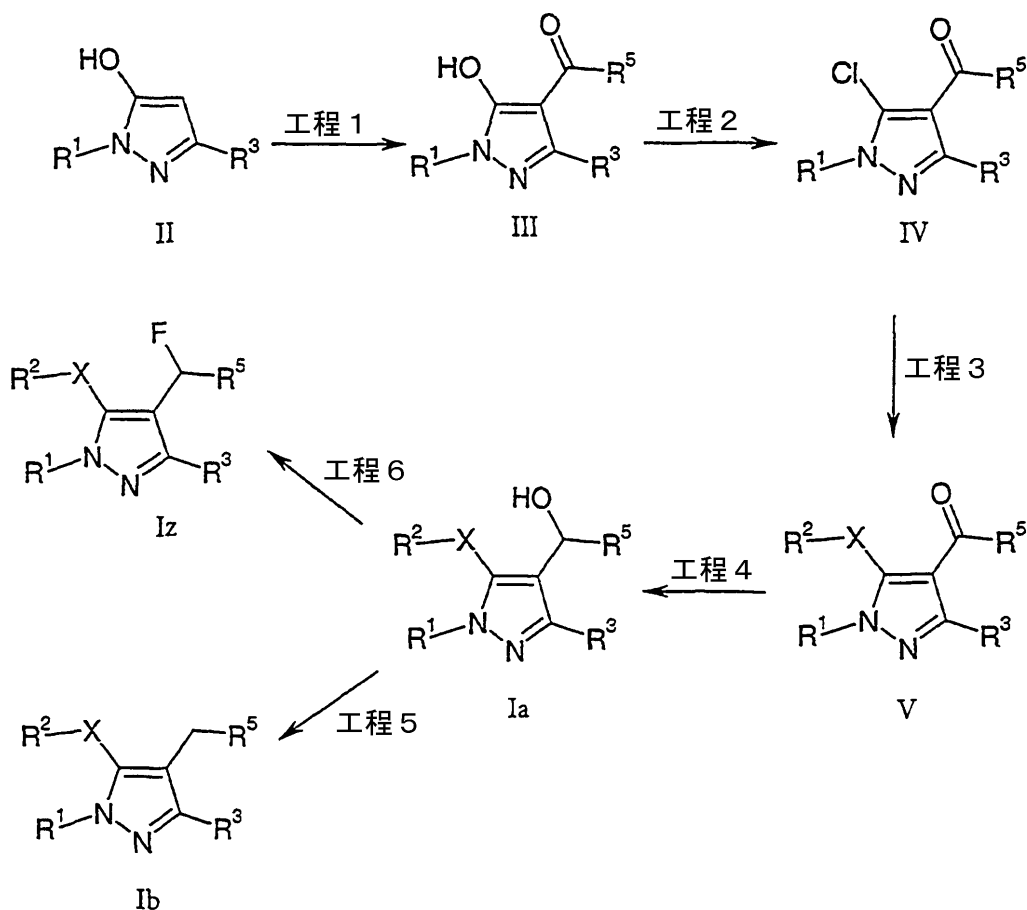
【0085】

本明細書において、「～を含む（comprise）」とは「～を含む（include）」ことを意味し、そしてその名詞形「comprising」は「including」を意味する。

【0086】

【化8】

反応スキーム1：



【0087】

〔ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びXは、式（I）の化合物と同義であり、そして R^5 は、アリール又はヘテロシクリルである〕。

【0088】

反応スキーム1において、第1の反応工程が行われるが、ここで式（II）の5 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シピラゾール誘導体（市販されているか、又は例えば、W0 9842678若しくはJ. DeRuiterら, J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 149に記載されるように当業者には既知の従来法で合成される）を、 R^5COCl （市販されているか、又は有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsから既知の方法により合成される）（ここで、 R^5 は、上記と同義である）と適切な溶媒中で反応させることにより、式(III)の4 - 置換オキソ5 - ヒドロキシピラゾール誘導体
 が得られる。本反応は便利には、アシル化反応から知られている条件下で、例えば、エーテル類（例えば、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジオキサン、好ましくはジオキサン）、又は言及した溶媒の混合物のような不活性溶媒中で、
 室温から反応混合物の沸点までの反応温度で、 $Ca(OH)_2$ 、 K_2CO_3 、 $AlCl_3$ 、 BF_3 、 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ 又は $ZnCl_2$ （好ましくは $Ca(OH)_2$ ）のような触媒の
 存在下で行われる。

10

【0089】

反応の第2工程において、式(III)の化合物の5 - ヒドロキシ位を、 $(COCl)_2$ 、 HCl 、 PCl_5 、 PCl_3 、 $SOCl_2$ 又は $POCl_3$ のような塩素化剤で塩素化することにより、式(IV)の5 - クロロ - ピラゾール誘導体
 が得られる。本反応は便利には、窒素又はアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気下で、室温から反応混合物の沸点までの反応温度で行われる。好ましくは、本反応は、 $POCl_3$ の存在下で、約50 と約180 の間の反応温度で行われる。場合により、本反応は、ハロゲン化炭化水素（例えば、ジクロロメタン又はトリクロロメタン）、炭化水素（例えば、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、ベンゼン、トルエン、o - キシレン、m - キシレン又はp - キシレン）
 又は言及した溶媒の混合物のような有機溶媒中で実施することができる。

20

【0090】

反応の第3工程において、式(IV)の化合物を、 R^2SH 又は R^2OH （両方の試薬とも市販されているか、又は有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsから既知の方法により合成することができる）（ここで、 R^2 は、式(I)の化合物と同義である）と反応させることにより、式(Ⅴ)のピラゾール誘導体
 が得られる。本反応は、適切な溶媒中で、n - BuLi、水素化ナトリウム、トリアルキルアミン（トリメチルアミン又はトリエチルアミンなど）、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム（好ましくは炭酸カリウム）のような塩基の存在下で行われる。本反応は便利には、窒素又はアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気下で、0 から反応混合物の沸点までの反応温度、好ましくは約10 と約180 の間の反応温度で行われる。反応に適した溶媒は、THF、又はジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルアセトアミド若しくはN, N - ジメチルホルムアミド(DMF)（好ましくはDMF）のような極性非プロトン性溶媒である。

30

【0091】

反応の第4工程において、式(Ⅴ)の化合物のオキソ基を、還元することにより、対応する式(Ⅰa)のヒドロキシ化合物
 が得られる。本反応は便利には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、又は好ましくは水素化ホウ素ナトリウムのような塩基により、有機溶媒、例えば、アルコール性溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノール又はシクロヘキサノールなど、好ましくはメタノール）又はエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジオキサン又はジグリム）中で、0 から反応混合物の沸点までの反応温度で、好ましくは約5 と約80 の間の反応温度で行われる。この還元反応は、有機化学に関する教科書、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsに記述されているように行われる。

40

【0092】

50

反応の第5工程において、式(1a)の化合物のメチルヒドロキシ基を、更に対応するメチレン基に還元することにより、式(1b)の化合物が得られる。本反応は便利には、トリフルオロ酢酸(TFA)のような鉱酸又は SnCl_4 (D.L. Cominsら, Tet. Lett., 1986, 27, 1869に報告される)のようなルイス酸に溶解した、トリメチルシラン、トリエチルシラン又はトリプロピルシラン(好ましくはトリエチルシラン)のようなトリアルキルシランの存在下で、0 から 80 までの反応温度で、好ましくは約 5 と約 50 の間の反応温度で行われる。

【0093】

還元反応はまた、 NaI 、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ 及び HBr の存在下で、即ち、有機化学に関する教科書、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sonsに記載されているように実施することができる。ヒドロキシ基を、メシラート又はスルホナート(好ましくはメシラート)のような脱離基に変換する場合、本反応は、 Zn 及び酢酸の存在下で実施することができる(J.E. Lynchら, J. Org. Chem., 1997, 62, 9223-9228に報告される)。

10

【0094】

場合により、式(V)の化合物のオキソ誘導体は、対応する式(1b)のメチレン化合物に直接還元される。このような直接還元の方法は、例えば、クレメンゼン(Clemmensen)還元、ヴォルフ・キッシュナー(Wolff-Kishner)還元、チオアセタールの水素化分解、又はトリフルオロ酢酸(TFA)のような鉱酸に溶解したトリメチルシラン、トリエチルシラン若しくはトリプロピルシラン(好ましくはトリエチルシラン)のようなトリアルキルシランを用いる還元である。

20

【0095】

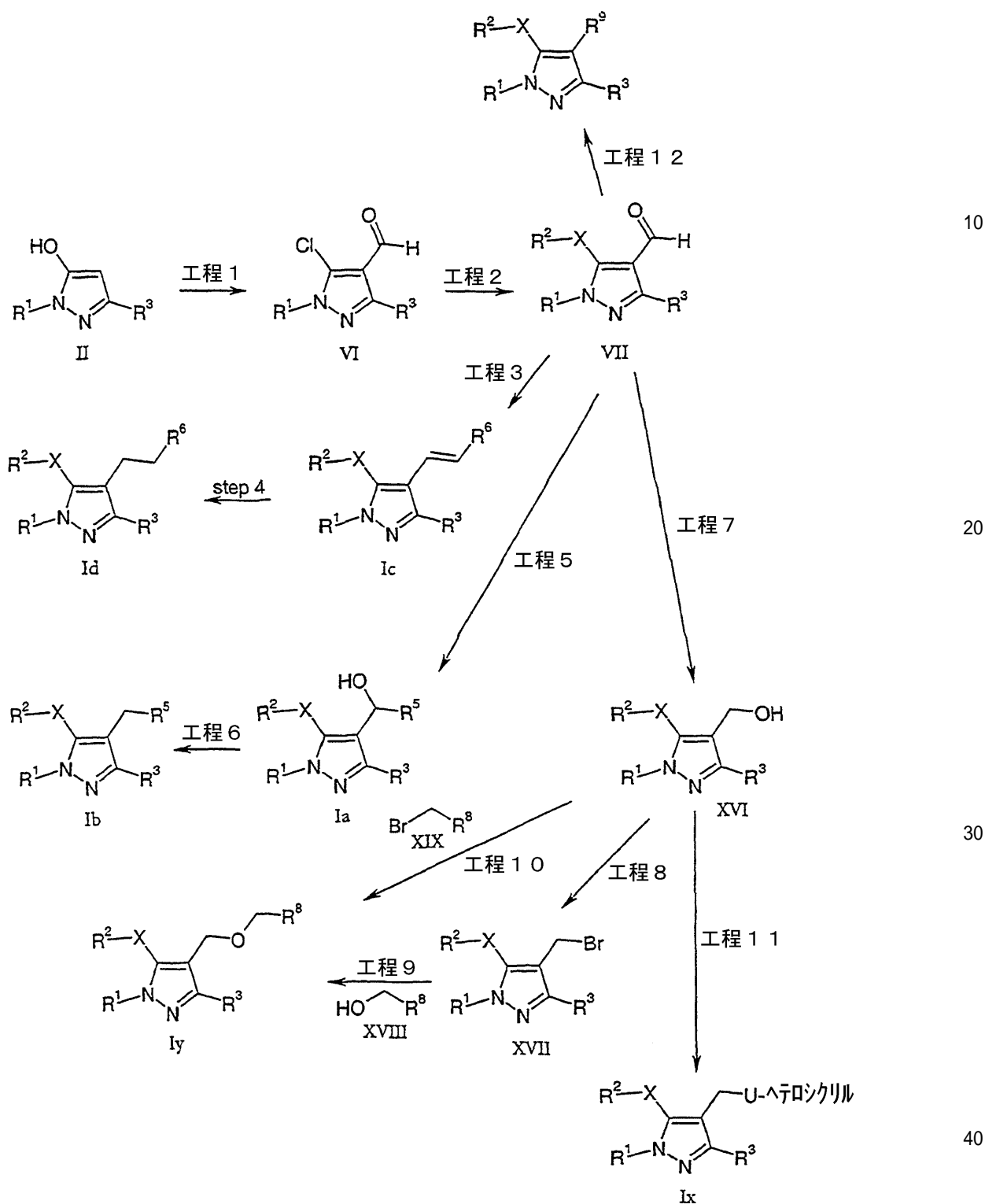
反応の第6工程において、式(1a)の化合物のメチルヒドロキシ基は、対応するフルオロメチレン基に変換することにより、式(1z)の化合物が得られる。本反応は、式(1a)の化合物を、式(XIV)の三フッ化ジアルキルアミノ硫黄： $(\text{R}^7)_2\text{NSF}_3$ のような適切なフッ素化剤で処理することにより行われるが、ここで、 R^7 は、 C_{1-4} -アルキル(例えば、エチル)であってよいが、又は $(\text{R}^7)_2\text{N}$ は、環状アミノ基(例えば、モルホリン)であってよい。フッ素化剤は、市販されている(例えば、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST))か、又は当該分野において既知の方法により合成することができる。このフッ素化反応は、有機化学に関する教科書、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sonsに記載されているように実施することができる。

30

【0096】

【化9】

反応スキーム 2 :



【 0097 】

〔ここで、R¹、R²、R³、U及びXは、式(I)の化合物と同義であり、R⁵、R⁶及びR⁸は、アリール又はヘテロシクリルであり、そしてR⁹は、CH₂-(アリール-C₁₋₄-アルキルアミノ)である〕。

【 0098 】

反応スキーム2において、第1の反応工程が行われるが、ここで式(II)の5-ヒドロキシピラゾール誘導体(市販されているか、又は例えば、WO 9842678若しくはJ. DeRuiter

ら、J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 149に記載されるように当業者には既知の従来法で合成される)は、式(VI)の4-カルバルデヒド5-クロロピラゾール誘導体に変換される。ピラゾールの5位のヒドロキシ/塩素交換及び4位のC(=O)H基の導入を含む本反応は、便利にはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-メチルフェニルホルムアミド又はN,N-ジフェニルホルムアミドのような二置換ホルムアミドにより、 POCl_3 の存在下で、ヴィルスマイヤー(Vilsmeier)反応にしたがって行われる。本反応は、窒素又はアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気下で、室温から反応混合物の沸点までの反応温度で、好ましくは約50と約150の間の反応温度で行われる。場合により、本反応はエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル又はジオキサン)、ジメチルスルホキシド(DMSO)若しくはジメチルアセトアミドのような極性非プロトン性溶媒、ハロゲン化炭化水素(例えば、ジクロロメタン又はトリクロロメタン)、炭化水素(例えば、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン又はp-キシレン)又は言及した溶媒の混合物などの不活性有機溶媒中で実施することができる。この塩素化反応はまた、反応スキーム1(工程2)に関して記述された方法にしたがい、 $(\text{COCl})_2$ 、 HCl 、 PCl_5 、 PCl_3 又は SOCl_2 のような塩素化剤により実施することもできる。ピラゾール誘導体へのC(=O)H基の導入(ホルミル化反応)もまた、有機の教科書(J. March (1992), 「高等有機化学: 反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reaction s, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sons)から既知の方法により実施することができる。このような方法は、例えば、フリーデル・クラフツ(Friedel-Cr 20
afts)反応、ヴィルスマイヤー・ハーク(Vilsmeier-Haack)反応、ガッターマン(Gattermann)反応、ガッターマン・コッホ(Gattermann-Koch)反応、フーベン・ヘッシュ(Ho uben-Hoesch)反応又はライマー・ティーマン(Reimer-Tiemann)反応である。

【0099】

反応の第2工程において、式(VI)の化合物を、 R^2SH 又は R^2OH (両方の試薬とも市販されているか、又は有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学: 反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sonsから既知の方法により合成することができる)(ここで、 R^2 は、式(I)の化合物と同義である)と反応させることにより、式(VII)のピラゾール誘導体が得られる。本反応は、反応スキーム1(工程3)に関して 30
記述された方法により行われる。

【0100】

反応の第3工程において、式(VII)の化合物のアルデヒド官能基は、ウィッティッヒ・ホルナー(Wittig-Horner)反応により式: $(\text{EtO})_2\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ (ここで、nは、1、2又は3の数である)のホスホン酸ジアルキルと反応させることにより、式(Ic)のオレフィン化合物にする。本反応は、文献に記述される方法と同様に、例えば、n-BuLi又は好ましくは水素化ナトリウムのような強塩基の存在下で、有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジオキサン、好ましくは無水テトラヒドロフランのような無水エーテル類の中で、窒素又はアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気 40
下で、0~80の反応温度で、好ましくは約5と約50の間の反応温度で行われる。場合により、式(Ic)のオレフィン化合物は、他のカップリング反応、例えば、ウィッティッヒ(Wittig)反応により入手することができる。

【0101】

反応の第4工程において、式(Ic)の化合物のオレフィン基は、対応する式(Id)の化合物へと水素化される。本反応は、文献に記述される方法と同様に、例えば、水素下で水素化触媒の存在下で適切な溶媒中で、0~80の反応温度で、好ましくは約5と約50の間の反応温度で行われる。水素圧は、約0気圧と約100気圧の間、好ましくは約0気圧と約50気圧の間、そして最も好ましくは約0気圧と約20気圧の間であってよい。この反応に使用される水素化触媒は、活性炭若しくは Al_2O_3 のような支持物質上の貴金属(例えば、Pt、Pd又はRh)のような、又は概して有機化学に関する教科書、例 50

えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsに記載されているような、一般に知られている触媒の1つであってよい。好ましい水素化触媒は、活性炭上のPd又はラネーニッケル(Raney-Nickel)である。水素化反応に適した溶媒は、アルコール類(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノール又はシクロヘキサノール)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル又はジオキサン)、ケトン類(例えば、アセトン、ブタノン又はシクロヘキサノン)、ジメチルスルホキシド(DMSO)又はジメチルアセトアミドのような極性非プロトン性溶媒、エステル類(例えば、酢酸エチル)、ハロゲン化炭化水素(例えば、ジクロロメタン又はトリクロロメタン)、炭化水素(例えば、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン又はp-キシレン)あるいは上述の溶媒の混合物のような有機溶媒である。好ましい溶媒は、エステル類であり、最も好ましい溶媒は、酢酸エチルである。

10

【0102】

反応の第5工程において、式(VII)のピラゾールは、式(XV)のグリニャール試薬： R^5MgHal (ここで、 R^5 は、式(I)の化合物と同義のアリール又はヘテロシクリルであり、そして Hal は、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは塩素を表す)(市販されているか、又は有機化学に関する教科書、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsにしたがい合成される)で誘導体化することにより、対応する式(1a)の置換ヒドロキシ-メチル-ピラゾール誘導体が得られる。この誘導体化反応は、便利には不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジオキサン、ジグリム又は上述の溶媒の混合物(好ましくはテトラヒドロフラン)のようなエーテル類の中で、約-10と約60の間の反応温度で、好ましくは約0と約40の間の反応温度で、更に好ましくは室温で行われる。一般に、誘導体化反応はまた、有機化学に関する教科書、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsに記載されているように実施することができる。式(XV)のグリニャール試薬： R^5MgHal の代わりに、対応する式： LiR^5 のリチウム試薬も同様に使用することができる。

20

30

【0103】

反応の第6工程において、還元反応は、反応スキーム1(工程5)に記述されたように行われるか、又はEP 0,627,423に記述されているように P_2I_4 の存在下で実施することもできる。

【0104】

式(I)(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X は、請求項1と同義であり、そして A は、 CH_2 -(アリール- C_{1-4} -アルコキシ)又は CH_2 -(ヘテロシクリル- C_{1-4} -アルコキシ)である)の化合物の合成のために、式(VII)の化合物は、還元とこれに続くエーテル化反応により、対応する式(I)(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X は、請求項1と同義であり、そして A は、 CH_2 -(アリール- C_{1-4} -アルコキシ)又は CH_2 -(ヘテロシクリル- C_{1-4} -アルコキシ)である)の化合物に変換される。両方の反応とも、有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsから知られている。例えば、式(VII)の化合物は、最初に適切な還元剤(例えば、メタノールのようなアルコール性溶媒中の $NaBH_4$)で対応するアルコール誘導体に還元し、次にアリール- C_{1-4} -アルキル-ハロゲン化物又はヘテロシクリル- C_{1-4} -アルキル-ハロゲン化物と塩基性条件(例えば、DMFのような極性非プロトン性溶媒中の NaH)下で反応させて、対応する式(I)(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び X は、請求項1と同義であり、そして A は、 CH_2 -(アリール- C_{1-4} -アルコキシ)又は CH_2 -(ヘテロシクリル- C_{1-4} -アルコキシ)である)の化合物にする。

40

50

【 0 1 0 5 】

上記反応は、工程 7 ~ 9 に更に詳細に記述される。

【 0 1 0 6 】

反応の第 7 工程において、式 (VII) のアルデヒドは、還元剤の存在下で還元することにより、対応する式 (XVI) のヒドロキシ - メチル誘導体を得られる。反応に便利に使用される還元剤は、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、又は水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、触媒上の水素のような他の還元剤、あるいは有機化学に関する教科書、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第 4 版」, John Wiley & Sons に記載されている既知の方法によって適用される、当該分野において既知の還元剤である。この還元反応は、便利には、有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノール若しくはシクロヘキサノール (好ましくはメタノール又はエタノール) のようなアルコール性溶媒、又はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジオキサン若しくはジグリム (好ましくはテトラヒドロフラン) のようなエーテル類、又はメタノールとテトラヒドロフラン若しくはエタノールとテトラヒドロフランのような、上述の溶媒の混合物中で行われる。本反応は、約 - 10 と約 60 の間の反応温度で、好ましくは室温で行われる。この還元反応はまた、有機化学に関する教科書、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第 4 版」, John Wiley & Sons に記載されているように実施することもできる。

10

20

【 0 1 0 7 】

反応の第 8 工程において、式 (XVI) の化合物のヒドロキシ - メチル官能基は、有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第 4 版」, John Wiley & Sons から既知の方法にしたがう標準法により、対応する式 (XVII) のプロモ - メチル誘導体に変換される。式 (XVII) の臭化物誘導体の調製のための可能な方法は、トリフェニルホスフィンの存在下でテトラプロモメタンをジクロロメタン中で室温で使用するによる。

【 0 1 0 8 】

反応の第 9 工程において、式 (XVII) の臭化物は、式 (XVIII) のアリールメタノール又はヘテロシクリル - メタノール化合物： HOCH_2R^8 と反応させることにより、対応する式 (Iy) のピラゾール誘導体を得られる。本反応は、便利には有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第 4 版」, John Wiley & Sons から既知の方法により行われる。本反応は、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウム、炭酸カリウム又はトリエチルアミンのような塩基の存在下で、テトラヒドロフラン (THF)、又はジメチルスルホキシド (DMSO)、N, N - ジメチルアセトアミド若しくは N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) などの極性非プロトン性溶媒のような適切な有機溶媒 (好ましくは DMF 又は THF) 中で、約 - 10 と約 60 の間の反応温度で、好ましくは室温で行われる。

30

40

【 0 1 0 9 】

反応の第 10 工程において、臭化物： BrCH_2R^8 、式 (XVI) のヒドロキシ - メチルピラゾール誘導体は、対応する式 (Iy) のピラゾール誘導体に直接変換される。本反応は、有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第 4 版」, John Wiley & Sons から既知の方法にしたがう標準法により行われる。式 (Iy) のピラゾール誘導体の調製のための可能な方法は、式 (XVI) のヒドロキシ - メチルピラゾール誘導体と式 (XIX) のアリールメチルブロミド又はヘテロシクリル - メチルブロミド化合物との、塩基の存在下での反応である。本反応は、好ましくは、N, N - ジメチルアセトアミド若しくは N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) などの極性非プロトン性溶

50

媒、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランのような有機溶媒中で、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又はトリエチルアミン、モルホリン若しくはN - メチルモルホリンなどのN - アルキルモルホリンのような有機アミン類などの塩基を用いて、約 - 10 と約 60 の間の反応温度で、好ましくは室温で実施することができる。

【0110】

反応の第1工程において、式(XVI)のヒドロキシ - メチルピラゾール誘導体は、光延(Mitsunobu)反応により対応する式(Ix)の化合物に変換される。本反応は、当業者には知られている(D.L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, 28, 127; O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1)。本反応は、トリフェニルホスフィンのような、トリアルキル - 又はトリアリールホスフィン、及びアゾジカルボン酸ジエチルのような式： $RC(O)N=NC(O)R$ [R = アルコキシ又はジアルキルアミノ]の試薬の存在下で行われる。本反応は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)、又はN, N - ジメチルアセトアミド若しくはN, N - ジメチルホルムアミド(DMF)のような極性非プロトン性溶媒などの適切な有機溶媒(好ましくはDMF又はTHF)中で、約 - 10 と約 60 の間の反応温度で、好ましくは室温で行われる。

【0111】

式(Ix)(ここで、Uは、Sである)の化合物は、プロモメチル中間体(XVII)から出発して、メルカプト複素環(式： $Het-SH$ のチオ複素環)でのアルキル化反応を用いて合成される。この反応は、有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sonsから既知の方法にしたがう標準法により行われる。本反応は、好ましくは、N, N - ジメチルアセトアミド若しくはN, N - ジメチルホルムアミド(DMF)などの極性非プロトン性溶媒、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランのような有機溶媒中で、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又はトリエチルアミン、モルホリン若しくはN - メチルモルホリンなどのN - アルキルモルホリンのような有機アミン類などの塩基を用いて、約 - 10 と約 60 の間の反応温度で、好ましくは室温で行われる。

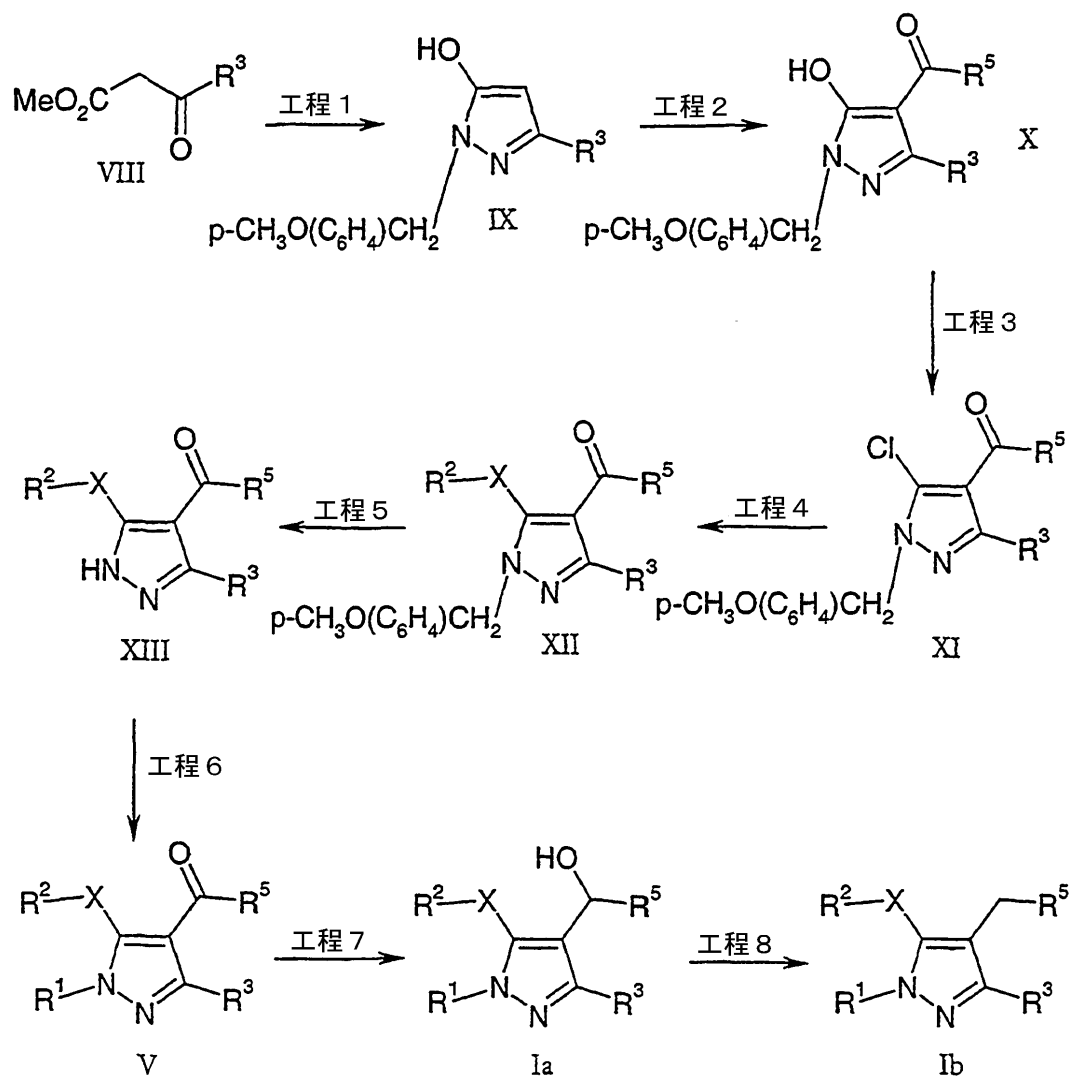
【0112】

反応の第2工程において、式(VII)の化合物は、還元的アミノ化反応により、対応する式(Iw)(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びXは、請求項1と同義であり、そして R^9 は、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)である)の化合物に変換される。この還元的アミノ化反応は、有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sonsから知られている。例えば、式(VII)の化合物は、アリールアミン誘導体と反応させて、対応するイミン誘導体にし、続いて例えば $NaBH(OAc)_3$ での還元反応によって、式(Iw)(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びXは、請求項1と同義であり、そして R^9 は、 CH_2 - (アリール - C_{1-4} - アルキルアミノ)である)の化合物が得られる。場合により、この第2級アミンは、 C_{1-4} - アルキルハロゲン化物でアルキル化して、対応する式(Iw)の C_{1-4} - アルキル化化合物にすることができる。本アルキル化反応は、有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sonsから知られている。

【0113】

【化10】

反応スキーム 3 :



【 0 1 1 4 】

〔ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びXは、式(I)の化合物と同義であり、そして R^5 は、アリール又はヘテロシクリルである〕。

【 0 1 1 5 】

反応スキーム3において、第1の反応工程が行われるが、ここで $p\text{-CH}_3\text{O}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{NHNH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (調製は実施例3を参照のこと)は、式(VIII)の化合物と反応させることにより、式(IX)のピラゾール誘導体を得られる。本反応は、便利には塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、 $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ 、 $\text{N}(n\text{-C}_3\text{H}_7)_3$ 、 $\text{N}(i\text{-C}_3\text{H}_7)_3$ (好ましくはトリアルキルアミン)の存在下で、ハロゲン化炭化水素(例えば、ジクロロメタン又はトリクロロメタン)又は炭化水素(例えば、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、ベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン又は*p*-キシレン)、好ましくはトルエンのような適切な溶媒中で行われる。本反応は、室温から反応混合物の沸点までの反応温度で、好ましくは約50 と約150 の間の反応温度で行われる。

【 0 1 1 6 】

反応の第2工程において、式(IX)の化合物は、 R^5COCl (市販されているか、又は有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、

10

20

30

40

50

及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsから既知の方法により合成される) (ここで、 R^5 は、上記と同義である) と適切な溶媒中で反応させることにより、式 (X) の4 - 置換オキソピラゾール誘導体を得られる。本反応は、反応スキーム1 (工程1) に関して記述されたのと同じ条件下で行われる。

【0117】

反応の第3工程において、式 (X) の化合物の5 - ヒドロキシ位は、 $(COCl)_2$ 、 HCl 、 PCl_5 、 PCl_3 、 $SOCl_2$ 又は $POCl_3$ のような塩素化剤で塩素化することにより、式 (XI) の5 - クロロ - ピラゾール誘導体を得られる。便利には本反応は、 $POCl_3$ により、約0 とおよそ反応混合物の沸点の間、好ましくは約5 と約100 の間の反応温度で行われる。本反応は場合により、窒素又はアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気下で、そしてエーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又はジオキサン)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロメタン又はトリクロロメタン)、炭化水素 (例えば、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、ベンゼン、トルエン、o - キシレン、m - キシレン又はp - キシレン) 又は上述の溶媒の混合物のような有機溶媒中で実施することができる。

10

【0118】

反応の第4工程において、式 (XI) の化合物は、 R^2SH 又は R^2OH (両方の物質とも市販されているか、又は有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造 (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure) 第4版」, John Wiley & Sonsから既知の方法により合成することができる) (ここで、 R^2 は、式 (I) の化合物と同義である) と反応させることにより、式 (XII) のピラゾール誘導体を得られる。本反応は、適切な溶媒中で、 $n-BuLi$ 、水素化ナトリウム、トリアルキルアミン (トリメチルアミン又はトリエチルアミンなど)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム (好ましくは炭酸カリウム) のような塩基の存在下で行われる。本反応は、適切な溶媒中で、水素化ナトリウム、トリアルキルアミン (トリメチルアミン又はトリエチルアミンなど)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム (好ましくは炭酸カリウム) のような塩基の存在下で行われる。本反応は便利には、0 から反応混合物の沸点までの反応温度で、好ましくは室温と約180 の間の反応温度で行われる。この反応に適した溶媒は、THF、又はジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルアセトアミド若しくはN, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (好ましくはDMF) のような極性非プロトン性溶媒である。

20

30

【0119】

反応の第5工程において、式 (XII) の化合物は、トリフルオロ酢酸と反応させることにより、ピラゾール誘導体の4 - メトキシ - ベンジル基を脱離して、式 (XIII) の非保護ピラゾール化合物を得られる。本反応はまた、ジオキサン、エーテル、酢酸エチル又はメタノールのような適切な溶媒中のHClなどの鉱酸中で実施することができる。本反応は、便利には室温から反応混合物の沸点までの反応温度で、好ましくは40 と約150 の間の反応温度で行われる。本反応は、場合により、窒素又はアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気下で、そしてアルコール類 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノール又はシクロヘキサノール)、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル又はジオキサン)、ケトン類 (例えば、アセトン、ブタノン又はシクロヘキサノン)、エステル類 (例えば、酢酸エチル)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロメタン又はトリクロロメタン)、炭化水素 (例えば、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、ベンゼン、トルエン、o - キシレン、m - キシレン又はp - キシレン) 又は上述の溶媒の混合物などの有機溶媒中で実施することができる。

40

【0120】

反応の第6工程において、式 (XIII) の化合物は、式： R^1L (ここで、Lは、塩素、臭

50

素、ヨウ素、メシラート又はトシラートのような脱離基である)のアルキル化剤と反応させることにより、式(V)のN-置換ピラゾール誘導体を得られる。本反応は、便利には適切な溶媒中で、窒素又はアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気下で、水素化ナトリウム又は水素化リチウム(好ましくは水素化ナトリウム)のような強塩基の存在下で行われる。反応温度は、好ましくは0 から反応混合物の沸点であり、好ましくは10 と約150 の間の反応温度である。反応に適した溶媒は、THF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルアセトアミド又はN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)のような無水極性非プロトン性溶媒(好ましくはDMF)である。

【0121】

反応の第7工程において、式(V)の化合物のオキシ基を還元することにより、対応する式(Ia)のヒドロキシ化合物を得られる。本反応は、反応スキーム1(工程4)に関して記述されたのと同じ条件下で行われる。

10

【0122】

第8工程において、式(Ia)の化合物のメチルヒドロキシ基は、更に対応するメチレン基に還元することにより、式(Ib)の化合物を得られる。本反応は、反応スキーム1(工程5)に関して記述されたのと同じ条件下で行われる。

【0123】

式(I)(ここで、 R^1 は、アシル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル又は場合により置換されているフェニルスルホニルであり、 R^2 、 R^3 及びXは、式(I)の化合物と同義であり、そして R^5 は、アリール又はヘテロシクリルである)の化合物の合成は、好ましくは、式(XIII)の化合物が、対応する式(I)(ここで、 R^1 は、アシル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル又は場合により置換されているフェニルスルホニルである)の化合物にアシル化又はスルホニル化されるように行われる。このアシル化又はスルホニル化反応は、有機化学に関する教科書から、例えば、J. March (1992), 「高等有機化学：反応、機構、及び構造(Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure)第4版」, John Wiley & Sonsから知られている。更なる反応工程は、反応スキーム3に記述された反応にしたがい行われる。

20

【0124】

上述のように、式(I)の化合物及びその加水分解性エステル又はエーテル、あるいはその薬学的に許容しうる塩は、インビトロ及びインビボ両方の、ヒト免疫不全症ウイルス逆転写酵素のインヒビターであり、そしてヒト免疫不全症ウイルス(HIV)が介在する疾患の制御又は予防において使用することができる。

30

【0125】

ヒト免疫不全症ウイルス(HIV)が介在する疾患の処置に関する式(I)の化合物の活性は、以下の検定方法により証明することができる。

【0126】

検定方法：HIV-1逆転写酵素検定：インヒビター IC_{50} 測定：

HIV-1 RT検定は、96ウェルのミリポア(Millipore)フィルターマットNOB 50プレートで精製組換え酵素及びポリ(rA)/オリゴ(dT)₁₆鋳型-プライマーを総容量50 μ L中で用いて行った。検定の構成成分は、10% DMSOの最終濃度中に、50 mM トリス/HCl、50 mM NaCl、1 mM EDTA、6 mM $MgCl_2$ 、5 μ M dTTP、0.1 μ Ci [3H] dTTP、2.5 μ g/mlオリゴ(dT)₁₆にプレアニーリングした5 μ g/mlポリ(rA)及び一定範囲のインヒビター濃度とした。反応は、5 nM HIV-1 RTの添加により開始し、37 で30分間インキュベーション後、氷冷20% TCA 50 μ Lの添加により停止させ、4 で30分間沈殿させた。プレートに真空をかけ、そして順に10% TCA 2 \times 200 μ L及び70%エタノール2 \times 200 μ Lで洗浄することにより沈殿物を回収した。最後にプレートを乾燥して、1ウェル当たりシンチレーション液15 μ Lの添加後にワラック・マイクロベータ(Wallac Microbeta) 1450で放射活性を計測した。 IC_{50} は、 \log_{10} (インヒビター濃度)に対して阻害%をプロットすることにより算出した。

40

50

【 0 1 2 7 】

抗ウイルス性検定方法：

抗HIV抗ウイルス活性は、Pauwelsら { Pauwelsら, 1988, J. Virol. Methods 20:309-321 } の変法を用いて評価した。この方法は、HIV感染Tリンパ芽球様細胞 (MT4細胞) を、感染が介在する細胞死から防御する化合物の能力に基づく。この検定の終点は、培養液の細胞生存率が50%保存された化合物の濃度 (「50%阻害濃度」、 IC_{50}) として算出した。培養液の細胞生存率は、可溶性の黄色の臭化3 - [4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル] - 2 , 5 - ジフェニルテトラゾリウム (MTT) の取り込みと、紫色の不溶性ホルマザン塩への還元により測定した。可溶化後、ホルマザン生成物の量を測定するために分光光度法を利用した。

10

【 0 1 2 8 】

MT4細胞は、対数増殖相にあって、200～500マイクロリットルの間の総容量中に、1細胞当たりウイルス0.0001感染単位の多重度のHIVのHXB2株で感染した総数 2×10^6 細胞となるように調製した。細胞は、ウイルスと一緒に37℃で1時間インキュベートし、次にウイルスを除去した。次いで細胞は、0.01Mリン酸緩衝生理食塩水、pH7.2中で洗浄し、続いて試験化合物の段階希釈液と一緒に培養液中でインキュベートするために培地に再懸濁する。使用した培地は、フェノールレッドを含まず、ペニシリン、ストレプトマイシン、L - グルタミン及び10%ウシ胎仔血清 (GM10) を補足したRPMI1640とした。

【 0 1 2 9 】

試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中の2mM溶液として調製した。次に4反復試験分のGM10中の段階2倍希釈液を調製して、50マイクロリットルの量を、625～1.22の最終ナノモル濃度範囲となるよう96ウェルプレートに入れた。次にGM10 50マイクロリットル及び 3.5×10^4 個の感染細胞を各ウェルに加えた。細胞を含まない対照培養液 (ブランク)、非感染細胞 (生存率100%; 4反復試験) 及び化合物なしの感染細胞 (ウイルス介在細胞死総数; 4反復試験) も調製した。次に培養液を37℃で空気中5% CO_2 の加湿雰囲気中で5日間インキュベートした。

20

【 0 1 3 0 】

5mg/mL MTTの新鮮溶液は、0.01Mリン酸緩衝生理食塩水、pH7.2中に調製して、20マイクロリットルを各培養液に加えた。培養液は、更に前回同様2時間インキュベートした。次にピペットで上下させることにより、これらを混合して、酸性化イソプロパノール中のトリトンX - 100 (イソプロパノール中の濃HClの1:250混合液中の10% v/v トリトンX - 100) 170マイクロリットルを加えた。更に混合することにより、ホルマザン析出物が完全に可溶化したら、培養液の吸光度 (OD) を540nm及び690nmの波長で測定した (690nmの読みは、ウェル間のアーチファクトのためのブランクとして使用した)。次に下記式から各処理培養液の防御パーセントを算出した：

防御% =

$$\left[\left(\text{薬物処理培養液のOD} \right) - \left(\text{非処理ウイルス対照培養液のOD} \right) \right] / \left[\left(\text{非感染培養液のOD} \right) - \left(\text{非処理ウイルス対照培養液のOD} \right) \right] \times 100\%$$

30

40

【 0 1 3 1 】

IC_{50} は、 log_{10} (薬物濃度) に対する防御パーセントのグラフプロットから得ることができる。

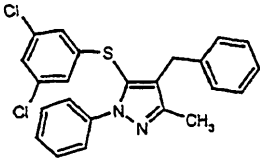
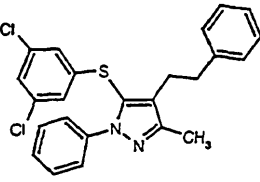
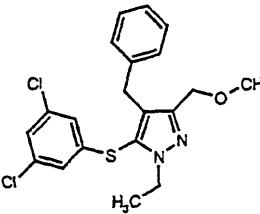
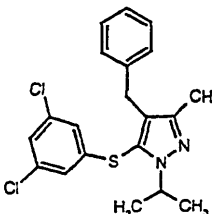
【 0 1 3 2 】

両方の検定において、式 (I) の化合物は、活性が約0.5～約10000nMの IC_{50} 又は0.5～約5000nMの IC_{50} にわたり、好ましい化合物は、約0.5～約750nM、更に好ましくは約0.5～300nM、そして最も好ましくは約0.5～50nMの活性の範囲である。

【 0 1 3 3 】

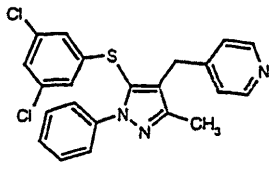
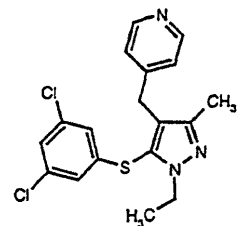
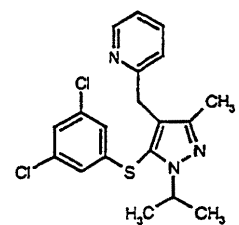
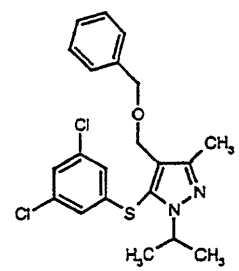
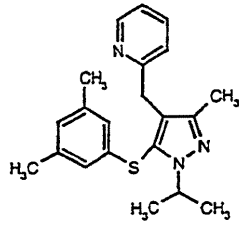
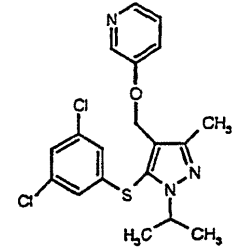
【 表 2 】

50

構造	RT IC ₅₀ [nM]	HIV IC ₅₀ [nM]
	2060	403
	3420	592
	8040	453
	270	24

10

20

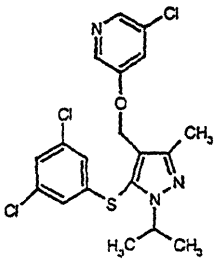
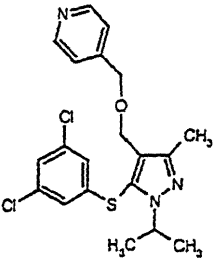
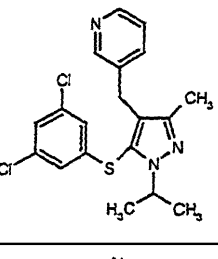
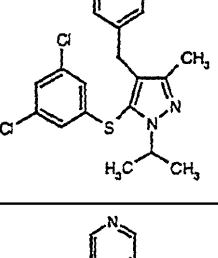
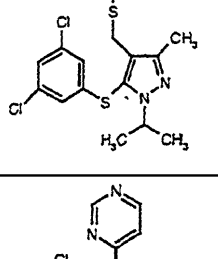
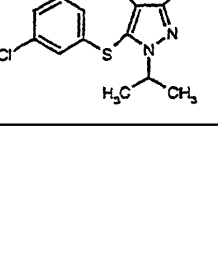
	105	36
	84	9
	1070	75
	349	100
	950	64
	313	110

10

20

30

40

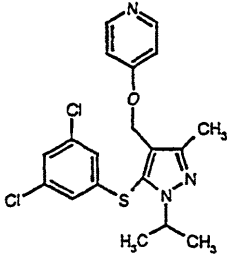
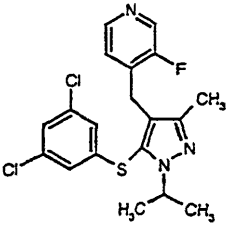
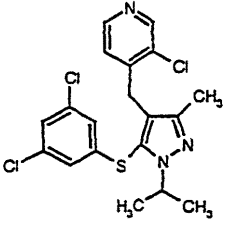
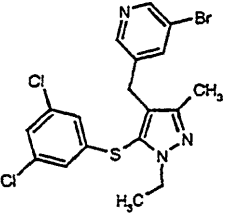
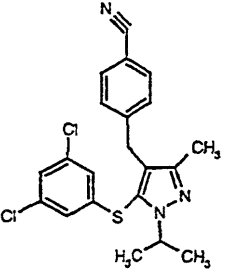
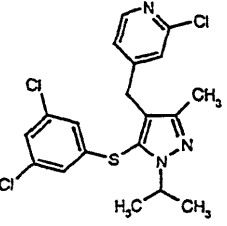
	650	203
	112	3.6
	572	14.6
	76	2.7
	292	34.1
	456	13.5

10

20

30

40

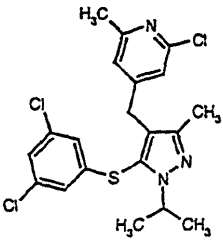
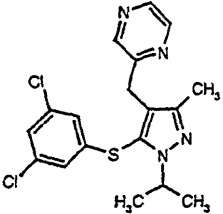
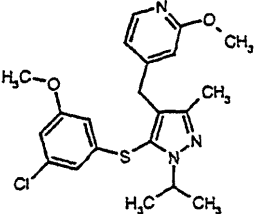
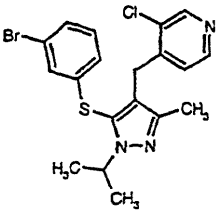
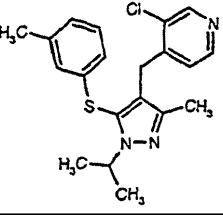
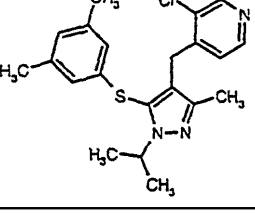
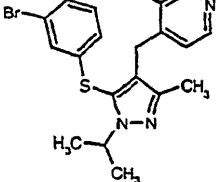
	252	20
	373	11.1
	177	51.7
	398	124
	176	11.9
	109	15

10

20

30

40

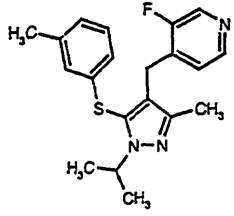
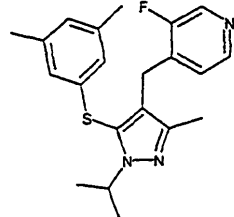
	880	28
	270	13.9
	298	31.5
	5200	-
	1082	-
	607	-
	463	19

10

20

30

40

	480	19
	90	8.1

10

【 0 1 3 4 】

本発明により提供されるピラゾール誘導体は、ヒト又は動物体の治療処置において有用であり、これらはヒト免疫不全症ウイルス逆転写酵素のインヒビターとして特に有用である。したがって、本ピラゾール誘導体は、ヒト免疫不全症ウイルス（HIV）が介在する疾患の処置における治療活性物質であり、このような疾患の処置用医薬として使用することができる。

20

【 0 1 3 5 】

これらは、医薬として、特にウイルス性疾患、免疫介在性症状又は疾患、細菌性疾患、寄生虫性疾患、炎症性疾患、過増殖性血管疾患、腫瘍及び癌の処置に使用することができる。

【 0 1 3 6 】

詳細には、本発明の化合物及びこれらを含む医薬組成物は、化学療法剤、ウイルス複製のインヒビター及び免疫系のモジュレーターとして有用であり、そしてヒト免疫不全症ウイルス（HIV）が介在する疾患、及びレトロウイルス感染症のような他のウイルス性疾患の処置に使用することができる（単独で、又はインターフェロン若しくはその誘導体（ポリエチレングリコールとの結合体など）のような他の抗ウイルス剤と組合せて）。

30

【 0 1 3 7 】

これらは、単独で、又は他の治療活性物質、例えば、免疫抑制剤、化学療法剤、抗ウイルス剤、抗生物質、抗寄生虫剤、抗炎症剤、抗真菌剤及び／又は抗血管過増殖剤と組合せて使用することができる。

【 0 1 3 8 】

本発明の生成物は、医薬として、例えば、これら又はこれらの塩を、例えば、水、ゼラチン、アラビアゴム、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール、ワセリンなどのような、非経口又は経腸投与に適した、薬学的な有機又は無機担体物質と混合して含む製剤の形態で使用することができる。本製剤は、固体剤形で、例えば、錠剤、糖衣錠、坐剤、カプセル剤として、又は液体剤形で、例えば、液剤、懸濁剤若しくは乳剤として存在することができる。これらは、滅菌しても、かつ／又は保存料、安定化剤、湿潤剤若しくは乳化剤、浸透圧を変化させる塩、麻醉剤若しくは緩衝剤のような補助剤を含んでもよい。式（I）の化合物及びその塩は、好ましくは経口投与が考慮され、よってこの目的で処方される。

40

【 0 1 3 9 】

ウイルス性疾患、特にヒト免疫不全症ウイルス（HIV）が介在する疾患又は他のウイルス性疾患の処置に必要な式（I）の化合物の量は、疾患の重篤度、並びにレシピエントの個性、性別及び体重を含む幾つかの因子に依存し、そして最終的には担当医師の判断に委ねられる。しかし一般には、適切な有効用量は、1日にレシピエントの体重1キログラム

50

当たり 0.1 ~ 100 mg の範囲、好ましくは 1 日に体重 1 キログラム当たり 0.5 ~ 50 mg の範囲、そして最も好ましくは 1 日に体重 1 キログラム当たり 1.0 ~ 30 mg の範囲にある。最適用量は、1 日に体重 1 キログラム当たり約 5 ~ 25 mg である。所望の用量は、好ましくは 1 日を通して適切な間隔で投与される、1、2、3、4、5、6 回又はそれ以上の部分用量、好ましくは 1、2、3、4 又は 5 回の部分用量、そして最も好ましくは 1、2 又は 3 回の部分用量として与えられる。これらの部分用量は、単位投与剤形として、例えば、単位投与剤形当たり活性成分 1 ~ 1500 mg、好ましくは 100 ~ 1400 mg、最も好ましくは 400 ~ 1000 mg を含む単位投与剤形として投与してもよい。

【0140】

一般式 (I) の化合物及び塩基とのその薬学的に適合しうる塩の用量は、広い範囲内で変化してもよく、そして当然ながら各個別の症例において個別の要求及び制御すべき病原に合わせられる。

【0141】

前述のように、一般式 (I) の化合物又はその薬学的に適合しうる塩を含む医薬は、同様に本発明の目的であり、更には 1 つ以上の一般式 (I) の化合物又はその薬学的に適合しうる塩、及び所望であれば、1 つ以上の他の治療有用物質を製剤の投与剤形にすることを特徴とする、このような医薬の製造方法も同様である。

【0142】

式 (I) の化合物は、製剤処方として投与することが好ましい。本発明の処方は、少なくとも 1 つの式 (I) の活性成分を、1 つ以上の薬学的に許容しうる賦形剤及び場合により 1 つ以上の他の治療物質と一緒に含むことを特徴とする。経口投与のための処方は、それぞれ前もって決定された量の活性成分を含む、カプセル剤、カシェ剤又は錠剤であってよく、そして調剤の分野で周知の任意の方法により調製することができる。活性成分だけでなく、この経口処方は、結合剤 (例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存料、崩壊剤 (例えば、デンプン、グリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム) 又は分散剤を含んでもよい。経口使用のための処方はまた、胃の酸性を中和するために緩衝剤を含んでもよい。

【0143】

以下の実施例において、使用される略語は以下の意味を持つ：

MS 質量分析

ES エレクトロスプレー

EI 電子衝撃

NMR 核磁気共鳴分析法

DMF N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

rt 室温

min 分

h 時間

全ての温度は、摂氏度 (°C) で示す。

【0144】

記載した NMR スペクトルは、ブルーカー (Bruker) DRX 400 MHz 分光計で、300 K に設定されたプローブ温度で記録した。

【0145】

「(M⁺; EI)」で示される質量スペクトルは、電子衝撃条件 (EI) 下で、サーモクエスト (THERMOQUEST) MAT 95 S で 200 °C の線源温度で記録した。他の質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化スペクトル (ESI) 条件下で、以下の機械の 1 つで記録した：

a) サーモクエスト (THERMOQUEST) SSQ 7000 [溶媒：90% アセトニトリル / 水中の 0.085% TFA; 流量：100 マイクロリットル / 分; 毛細管：250 µm; ス

10

20

30

40

50

プレー電圧：5 KV；シースガス：80 psi）、又は

b) LC - MS系（質量スペクトルに結合した液体クロマトグラフ）サーモクエスト（THERMOQUEST）TSQ7000エレクトロスプレー（ELECTROSPRAY）又はマイクロマス・プラットフォーム・エレクトロスプレー（MICROMASS PLATFORM ELECTROSPRAY）〔溶媒：水中の0.1% TFA又は90%アセトニトリル／水中の0.085% TFA又はアセトニトリル中0.085% TFA〕。

【0146】

本発明の製造法により調製される化合物であれば、これもまた本発明の目的である。

【0147】

以下の実施例により本発明を説明する：

10

【0148】

実施例1

4 - ベンジル - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール

トリフルオロ酢酸2ml中に〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノール80mg及びトリエチルシラン64μlを含む溶液を室温で15時間撹拌した。この混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液10mlで希釈して、ジクロロメタン10mlで2回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル／ペトリウムスピリット40°~60（1：10）を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - ベンジル - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール60mgを無色のゴム状物として得た。質量スペクトル(EI)m/z 424[M]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆) 2.26(s, 3H)、3.88(s, 2H)、6.77(d, 2H)、7.13(m, 3H)、7.20(m, 2H)、7.32(t, 1H)、7.35-7.48(m, 5H)。

20

【0149】

出発物質の〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノールは、以下のとおり調製した：

【0150】

30

(A) オキシ塩化リン4ml中に4 - ベンゾイル - 3 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ピラゾリン - 5 - オン（市販されている、例えば、アルドリッチ（Aldrich）15, 660 - 4）2.0gを含む溶液を窒素下100で30分間撹拌した。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液40ml中に注ぎ入れ、ジクロロメタン30mlで3回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル - メタノン2.0gを黄色の油状物として得たが、これを更に精製することなく使用した。

【0151】

(B) N, N - ジメチルホルムアミド50ml中に(5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル - メタノン2.0g、3, 5 - ジクロロチオフェノール2.0g及び炭酸カリウム1.7gを含む溶液を60で19時間撹拌した。この混合物を水100mlとジクロロメタン100mlとに分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、メタノール／ジクロロメタンを溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノン2.2gを黄色の油状物として得た。質量スペクトル(ES)m/z 439[M+H]⁺、480[M+H+C₃H₃CN]⁺。

40

【0152】

(C) メタノール5ml中の〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノン100mg及び水素化ホウ

50

素ナトリウム 23 mgの溶液を室温で 17 時間攪拌した。この混合物を水 4 mlで希釈して、ジエチルエーテルで 4 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル/ペトロリウムスピリット 40 ° ~ 60 ° を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、〔 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル 〕 - フェニル - メタノール 84 mgを無色のゴム状物として得た。質量スペクトル (EI) m/z 440 [M]⁺。

【 0153 】

実施例 2 ~ 11

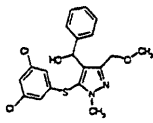
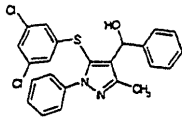
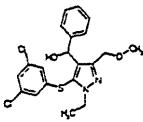
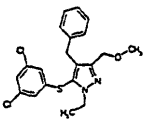
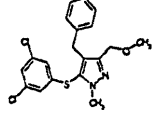
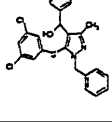
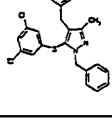
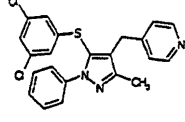
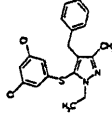
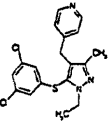
表 2 に示される化合物は、実施例 1 に記述されたのと同様に調製した：

10

【 0154 】

【 表 3 】

表 2

実施例	構 造	名 称	MS (ES) (M + H) ⁺
2		[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル-メタノール	408 (M ⁺ ; EI)
3		5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル-メタノール	440 (M ⁺ ; EI)
4		[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル-メタノール	422 (M ⁺ ; EI)
5		4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール	406 (M ⁺ ; EI)
6		4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール	322 (M ⁺ ; EI)
7		[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル-メタノール	455
8		1,4-ジベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール	439
9		4-[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-4-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピラゾール	426
10		4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール	376 (M ⁺ ; EI)
11		4-[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-エチル-3-メチル-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピラゾール	377 (M ⁺ ; EI)

実施例 12

5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニルエチル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール

酢酸エチル 10 ml中に 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 4 - スチリル - 1 H - ピラゾール 95 mg及び 10 %パラジウム担持活性炭 75 mgを含む懸濁液を水素下 (1 気圧) 室温で 40 時間攪拌した。この懸濁液をセライト (Celite) (登録商標) で濾過して、濾液から溶媒を留去することにより、5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニルエチル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール 89 mgが無色のゴム状物として残った。質量スペクトル (EI) m/z 438 [M]⁺。 ¹H NMR (DMSO - d₆) 2.14 (s , 3 H)、2.68 (t , 2 H)、2.77 (t , 2 H)、6.85 (d , 2 H)、7.09 (d , 2 H)、7.16 (t , 1 H)、7.24 (t , 2 H)、7.33 - 7.48 (m , 6 H)。

【 0156 】

出発物質の 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 4 - スチリル - 1 H - ピラゾールは、以下のとおり調製した：

【 0157 】

(A) 無水 N , N - ジメチルホルムアミド 10 ml中に 5 - メチル - 2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - オール (市販されている、例えば、アルドリッチ (Aldrich) M7 , 080 - 0) 1.0 g 及びオキシ塩化リン 2.1 mlを含む溶液を窒素下で 100 ° で 4 時間攪拌した。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム 70 ml中に注ぎ入れ、ジクロロメタン 60 mlで 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジクロロメタン / メタノールを溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド 177 mgを黄色の針状物として得た。

【 0158 】

(B) 無水 N , N - ジメチルホルムアミド 5 ml中に 5 - クロロ - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド 175 mg、3 , 5 - ジクロロチオフェノール 142 mg及び炭酸カリウム 132 mgを含む溶液を窒素下 60 ° で 2 時間攪拌した。この混合物を水 10 mlで希釈して、ジクロロメタン 8 mlで 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジクロロメタンを溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド 164 mgを黄色の油状物として得た。質量スペクトル (EI) m/z 362 [M]⁺。

【 0159 】

(C) 無水テトラヒドロフラン 5 ml中に 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルバルデヒド 164 mg、ベンジルホスホン酸ジエチル 103 mg及び水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) 27 mgを含む溶液を室温で窒素下 16 時間攪拌した。溶媒を留去して、残渣は、酢酸エチル / ペトルリウムスピリット 40 ° ~ 60 ° (1 : 10) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 4 - スチリル - 1 H - ピラゾール 162 mgを淡黄色の固体として得た。質量スペクトル (EI) m/z 436 [M]⁺。

【 0160 】

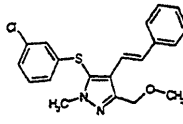
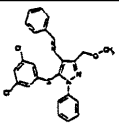
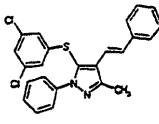
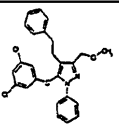
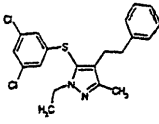
実施例 13 ~ 17

表 3 に示される化合物は、実施例 12 に記述されたのと同様に調製した：

【 0161 】

【 表 4 】

表 3

実施例	構 造	名 称	MS (ES) (M + H) ⁺
13		5-(3-クロロフェニルチオ)-3- メトキシメチル-1-メチル-4- スチリル-1H-ピラゾール	371
14		(E)-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)- 3-(メトキシメチル)-1-フェニル-4- スチリル-1H-ピラゾール	467
15		5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3- メチル-1-フェニル-4-スチリル-1H- ピラゾール	436 (M ⁺ ; EI)
16		5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3- (メトキシメチル)-1-フェニル-4-(2- フェニルエチル)-1H-ピラゾール	469
17		5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1- エチル-3-メチル-4-(2-フェニルエチル)- 1H-ピラゾール	390 (M ⁺ ; EI)

【 0 1 6 2 】

実施例 1 8

4 - ベンジル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール

トリフルオロ酢酸 1 ml 中に〔 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル 〕 - フェニル - メタノール 3 0 mg を含む溶液をトリエチルシラン 1 4 μ l で処理した。この混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。溶媒を減圧下で留去し、次に残渣をジエチルエーテル / 飽和炭酸水素ナトリウムに分液して、3 回抽出した。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジエチルエーテル / ヘキサン (1 : 7) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、無色のゴム状物として 1 5 mg を得た。質量スペクトル (E S) m / z 3 9 1 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 . 2 7 (d , 6 H)、2 . 2 0 (s , 3 H)、3 . 7 9 (s , 2 H)、4 . 6 7 (m , 1 H)、6 . 8 2 (d , 2 H)、7 . 0 5 (d , 2 H)、7 . 0 9 (t , 1 H)、7 . 1 7 (t , 2 H)、7 . 3 8 (t , 1 H)。

【 0 1 6 3 】

出発物質の〔 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル 〕 - フェニル - メタノールは、以下のとおり調製した：

【 0 1 6 4 】

(A) エタノール 8 0 ml 中にヒドラジン水和物 7 . 9 ml を含む溶液を塩化 4 - メトキシベンジル 3 . 7 ml で処理して 9 0 で 2 . 0 時間加熱した。減圧下で留去により溶媒を減量し、次に生じた残渣をエタノール 3 0 ml に溶解した。この溶液を 5 N H C l 3 0 ml で

10

20

30

40

50

0 で酸性にすると、白色の沈殿物が分離した。この白色の固体を濾過して、乾燥することにより、(4 - メトキシベンジル) ヒドラジン二塩酸塩 ($\text{PMBNHNH}_2 \cdot 2\text{HCl}$) 2.75 g を得たが、これを更に精製することなく使用した。

【0165】

(B) トルエン 50 ml 中に (4 - メトキシベンジル) ヒドラジン二塩酸塩 2.75 g を含む溶液をトリエチルアミン 1.7 ml で室温で処理し、次に 5 分間攪拌した。次いでこの混合物をアセト酢酸メチル 1.32 ml で処理して 100 で 15 分間加熱した。減圧下で溶媒を留去し、次に残渣をジクロロメタン / 10 % クエン酸に分液して 3 回抽出した。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、黄色の固体を得た。この固体は、メタノール / ジクロロメタン (1 : 4 9) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - オール 2.3 g を白色の固体として得た。質量スペクトル (ES) m/z 219 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

【0166】

(C) ジオキサン 30 ml 中に 2 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - オール 1.0 g を含む溶液を水酸化カルシウム 679 mg 及び塩化ベンゾイル 800 μl で処理し、次に 110 で 2 時間加熱した。この混合物に、水 20 滴を加え、混合物を更に 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で留去して、残渣をジクロロメタン / 10 % クエン酸に分液した。有機相を食塩水で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、黄色の油状物を得た。この油状物は、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより 2 回精製したが、溶出のために最初はメタノール / ジクロロメタン (1 : 4 9) を用いることにより、赤色の固体を得て、次に酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1 ~ 2 : 1) を用いることにより、[5 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノン 400 mg を黄色のゴム状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【0167】

(D) オキシ塩化リン 5 ml 中に [5 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノン 400 mg を含む溶液を 40 で 30 分間加熱した。この混合物を氷冷飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ入れ、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジエチルエーテル / ヘキサン (1 : 3) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、[5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノン 170 mg を黄色のゴム状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 341 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0168】

(E) N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml 中に [5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノン 170 mg を含む溶液を炭酸カリウム 83 mg 及び 3, 5 - ジクロロチオフェノール 107 mg で処理した。この混合物を 100 で 4 時間加熱した。この混合物を炭酸カリウム更に 83 mg 及び 3, 5 - ジクロロチオフェノール 107 mg で処理した。次に混合物を 50 で 64 時間加熱した。この混合物を炭酸カリウム更に 83 mg 及び 3, 5 - ジクロロチオフェノール 107 mg で処理した。次に混合物を 100 で 2 時間加熱した。減圧下で溶媒を留去して、残渣をジクロロメタン / 水に分液し、食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジエチルエーテル / 石油エーテル (1 : 4 ~ 1 : 3) を用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを介して精製することにより、[5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノン 140 mg を無色の油状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0169】

50

(F)〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノン 140 mg をトリフルオロ酢酸 4 ml で処理した。次にこの溶液を 2 時間加熱還流した。減圧下で溶媒を留去した。次いで残渣をジクロロメタン / 飽和炭酸水素ナトリウムに分液し、食塩水で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノン 75 mg を黄色の固体として得て、これを更に精製することなく使用した。質量スペクトル (ES) m/z 363 $[M + H]^+$ 。

【0170】

(G) 無水 N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) 2 ml 中に〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノン 75 mg を含む溶液を室温で窒素下、水素化ナトリウム 12 mg で処理した。次にこの混合物を 2 分間撹拌した。この混合物に 2 - ヨードプロパン 25 μ l を加えた。次にこの混合物を 20 分間撹拌した。この混合物に水 2 ml を加え、次いで混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジエチルエーテル / ヘキサン (1 : 7) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノン 32 mg を無色の油状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 405 $[M + H]^+$ 。

【0171】

(H) メタノール 2 ml 中に〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノン 32 mg を含む溶液を水素化ホウ素ナトリウム 6 mg で室温で窒素下処理した。次に混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物に水 2 ml を加え、次いでジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フェニル - メタノール 30 mg を白色の固体として得て、これを更に精製することなく使用した。質量スペクトル (ES) m/z 407 $[M + H]^+$ 。

【0172】

実施例 19 ~ 22

表 4 に示される化合物は、実施例 18 に記述されたのと同様に調製した：

【0173】

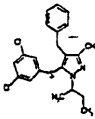
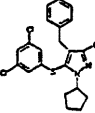
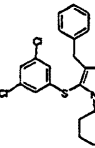
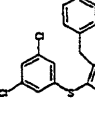
【表 5】

10

20

30

表 4

実施例	構 造	名 称	MS (ES) (M + H) ⁺
19		4-ベンジル-1-sec-ブチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール	405
20		4-ベンジル-1-シクロペンチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール	417
21		4-ベンジル-1-シクロヘキシル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1H-ピラゾール	431
22		4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-1-イソブチル-3-メチル-1H-ピラゾール	405

【 0 1 7 4 】

実施例 2 3

4 - ベンジル - 1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール

トリフルオロ酢酸 2 ml 中に [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノール 5 4 mg 及びトリエチルシラン 2 8 μ l を含む溶液を室温で 2 2 時間撹拌した。この混合物を濃縮して、飽和炭酸水素ナトリウム (6 ml) を加えた。この混合物をジクロロメタン 8 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル / 石油エーテル (沸点 4 0 ~ 6 0) (1 : 4) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - ベンジル - 1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール 3 3 mg を黄色の油状物として得た。質量スペクトル (E S) m / z 3 2 3 [M + H] ⁺、3 6 4 [M + H + C H ₃ C N] ⁺。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 . 1 9 (t , 3 H)、2 . 0 0 (s , 3 H)、3 . 4 6 (s , 2 H)、3 . 7 0 (s , 3 H)、3 . 8 0 (q , 2 H)、6 . 8 2 - 6 . 8 9 (m , 4 H)、7 . 0 1 (d , 2 H)、7 . 1 2 (t , 1 H)、7 . 2 0 (t , 2 H)。

【 0 1 7 5 】

出発物質の [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノールは、以下のとおり調製した：

【 0 1 7 6 】

(A) トルエン 8 0 ml 中のエチルヒドラジン・シュウ酸塩 3 . 9 g 及びトリエチルアミン 3 . 6 ml の懸濁液を室温で 1 5 分間撹拌した。アセト酢酸メチル 2 . 8 ml を加え、この混合物を 1 . 5 時間共沸させた。この混合物から溶媒を留去して、残渣は、ジクロロメタン / メタノール (9 7 : 3) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - エチル - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - オール 3 . 1 g を橙色の固体として得た。

【 0 1 7 7 】

(B) 1, 4 - ジオキサン 70 ml 中の 2 - エチル - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - オール 1.4 g、水酸化カルシウム 1.6 g 及び塩化ベンゾイル 1.3 ml の懸濁液を 110 で 3.5 時間撹拌した。水 1 ml を加え、この混合物を 110 で 2 時間撹拌した。2 N 塩酸 25 ml を加えた。この混合物を室温で 16 時間撹拌して、酢酸エチル 60 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、(1 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル - メタノン 3.1 g を黄色の油状物として得て、これを更に精製することなく使用した。質量スペクトル (ES) m/z 231 [M + H]⁺、272 [M + H + C₃H₃CN]⁺。

10

【 0 1 7 8 】

(C) オキシ塩化リン 4 ml 中の (1 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル - メタノン 2.6 g の溶液を 80 で 1.5 時間撹拌した。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム 300 ml 中に注ぎ入れ、ジクロロメタン 70 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル / 石油エーテル (沸点 40 ~ 60) (1 : 4) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(5 - クロロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル - メタノン 1.74 g を淡黄色の液体として得た。質量スペクトル (ES) m/z 249 [M + H]⁺、290 [M + H + C₃H₃CN]⁺。

20

【 0 1 7 9 】

(D) 無水 N, N - ジメチルホルムアミド 3 ml 中の (5 - クロロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル - メタノン 129 mg、4 - メトキシフェノール 141 mg 及び水素化ナトリウム (鉱油中 60%) 33 mg の混合物を窒素下 110 で 5 時間撹拌した。水 (8 ml) を加え、この混合物をジクロロメタン 10 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル / 石油エーテル (沸点 40 ~ 60) (1 : 3) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、[1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノン 100 mg を黄色の油状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 337 [M]⁺、378 [M + H + C₃H₃CN]⁺。

30

【 0 1 8 0 】

(E) メタノール 5 ml 中の [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノン 77 mg 及び水素化ホウ素ナトリウム 119 mg の溶液を室温で 24 時間撹拌した。水 20 ml を加え、この混合物をジエチルエーテル 15 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、[1 - エチル - 5 - (4 - メトキシフェノキシ) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - フェニル - メタノール 54 mg を無色のゴム状物として得て、これを更に精製することなく使用した。質量スペクトル (ES) m/z 339 [M + H]⁺、380 [M + H + C₃H₃CN]⁺。

40

【 0 1 8 1 】

実施例 24

4 - ベンジルオキシメチル - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール

無水 N, N - ジメチルホルムアミド 3 ml 中に [5 - (3, 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - メタノール 115 mg、臭素ベンジル 54 mg 及び水素化ナトリウム (鉱油中 60%) 38 mg を含む溶液を窒素下 100 で 2 時間撹拌した。水 (10 ml) を加え、この混合物をジクロロメタン 8 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル / 石油エーテル (沸点 40 ~ 60) (1 : 4)、次にジクロロメタンを溶出

50

のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより2回精製して、4 - ベンジルオキシメチル - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール 35 mgを無色のゴム状物として得た。質量スペクトル (E S) m/z 455 [M + H] ⁺、496 [M + H + C H ₃ C N] ⁺。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 2 . 3 6 (s , 3 H)、4 . 4 7 (s , 2 H)、4 . 4 9 (s , 2 H)、6 . 9 6 (d , 2 H)、7 . 2 4 - 7 . 4 7 (m , 1 1 H)。

【 0 1 8 2 】

出発物質の〔 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - メタノールは、以下のとおり調製した：

【 0 1 8 3 】

メタノール 10 ml中の 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルチオ) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサリデヒド 1 . 3 5 g 及び水素化ホウ素ナトリウム 0 . 8 4 g の混合物を室温で 30 分間撹拌した。水 (10 ml) を加え、この混合物をジエチルエーテル 15 mlで 4 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、〔 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニルスルファニル) - 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - メタノール 670 mgが灰色のペースト状物として残り、これを精製することなく使用した。質量スペクトル (E S) m/z 365 [M + H] ⁺、406 [M + H + C H ₃ C N] ⁺。

【 0 1 8 4 】

実施例 25

2 - 〔 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - ピリジン

テトラヒドロフラン 8 mL中の〔 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - メタノール 75 mgの溶液に、3 - ヒドロキシピリジン 24 mg、トリフェニルホスフィン 71 mg及びアゾジカルボン酸ジエチル 43 μLを加えた。この反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。更に 3 - ヒドロキシピリジン 24 mg、トリフェニルホスフィン 71 mg及びアゾジカルボン酸ジエチル 43 μLを加え、反応液を室温で一晩撹拌した。溶媒を留去して、残渣をジクロロメタンと水とに分液した。水相をジクロロメタン 10 mlで 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジエチルエーテル / ヘキサン (1 : 2、次に 2 : 1) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより 2 回精製して、2 - 〔 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - ピリジン 100 mgを黄色のゴム状物として得た。質量スペクトル (E S) m/z 408 [M + H] ⁺。

【 0 1 8 5 】

出発物質の〔 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - メタノールは、以下のとおり調製した：

【 0 1 8 6 】

(A) 5 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール 1 . 27 g、オキシ塩化リン 3 . 4 mL及びジメチルホルムアミド 5 . 2 mLの混合物を窒素下 100 °C で 1 時間加熱した。この反応混合物が室温まで冷却するのを待ち、次に飽和重炭酸ナトリウム溶液 20 mLとジクロロメタン 20 mLとに分液した。水相をジクロロメタン 20 mlで 2 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。この黄色の残渣は、酢酸エチル / ジエチルエーテル (1 : 5、次に 1 : 4) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(5 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - カルバルデヒド 213 mgを白色の固体として得た。質量スペクトル (E S) m/z 228 [M + H + M e C N] ⁺。

【 0 1 8 7 】

(B) N , N - ジメチルホルムアミド 3 mL中の (5 - クロロ - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - カルバルデヒド 213 mgの溶液に、3 , 5 - ジク

10

20

30

40

50

ロロチオフェノール 245 mg 及び炭酸カリウム 190 mg を加えた。この反応混合物を 60 で 2 時間加熱し、次に更に 3, 5 - ジクロロチオフェノール 125 mg 及び炭酸カリウム 95 mg を加えた。この混合物を 60 で更に 1 時間加熱し、次いで室温まで一晩冷却した。溶媒を留去して、残渣をジクロロメタン 20 mL と水 20 mL とに分液した。水相をジクロロメタン 10 mL で 2 回抽出し、そして合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、黄色の油状物を得て、これを、ジエチルエーテル/ヘキサン (1 : 7、次に 1 : 5) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - カルバルデヒド 317 mg を白色の固体として得た。質量スペクトル (ES) m/z 329 [M + H]⁺。

10

【0188】

(C) メタノール 30 mL 中の〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - カルバルデヒド 1.07 g の溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム 740 mg を少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次に水 5 mL でクエンチした。水相を酢酸エチル 10 mL で 3 回抽出し、そして合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - メタノールを無色の油状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 331 [M + H]⁺。

【0189】

20

実施例 26

1 - 〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル〕 - 1 H - ピリジン - 2 - オン ジクロロメタン 5 mL 中の〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - メタノール 119 mg の溶液に、2 - ヒドロキシピリジン 43 mg、トリブチルホスフィン 113 μ L 及び TMAO 78 mg を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に溶媒を留去した。残渣は、ジエチルエーテル/ガソリン (1 : 5 から 3 : 1 まで) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1 - 〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル〕 - 1 H - ピリジン - 2 - オン 317 mg を無色のゴム状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 329 [M + H]⁺。

30

【0190】

実施例 27

4 - 〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシメチル〕 - ピリジン N, N - ジメチルホルムアミド 3 mL 中の〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - メタノール 100 mg の溶液に、水素化ナトリウム (油中の 60 % 分散液) 24 mg を加えた。この混合物を 5 分間攪拌し、次に 4 - ブロモメチルピリジン・臭化水素酸塩 96 mg を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に水 5 mL でクエンチした。水相をジクロロメタン 10 mL で 3 回抽出して、合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、赤色の油状物を得て、これを、酢酸エチル/ヘキサン (1 : 2、次いで 1 : 1) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - 〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシメチル〕 - ピリジン 62 mg を無色のゴム状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 422 [M + H]⁺、463 [M + H + MeCN]⁺。

40

【0191】

実施例 28

4 - 〔〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - ヒドロキシ - メチル〕 - ピリジン

50

4 - ブロモピリジン・臭化水素酸塩 593 mgを5%炭酸水素ナトリウム水溶液 15 mLで処理してジエチルエーテル 20 mLで3回抽出し、そして合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、無色の油状物を得て、これをテトラヒドロフラン 3 mLに溶解した。この溶液に、室温で窒素下、ジエチルエーテル中の塩化イソプロピルマグネシウムの 3.0 M 溶液 1.52 mLを加えた。この反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン 10 mL中の〔5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - カルバルデヒド 1.0 gの溶液を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に水 20 mLを加えた。水相をジクロロメタン 10 mLで3回抽出し、そして合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、黄色の油状物を得て、これを、酢酸エチル/ヘキサン (1:2、次いで 2:1) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - 〔〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - ヒドロキシ - メチル〕 - ピリジン 835 mgを無色のゴム状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 408 $[M + H]^+$ 、449 $[M + H + MeCN]^+$ 。

【0192】

実施例 29

4 - 〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル〕 - ピリジン

ベンゼン 15 mL中の四ヨウ化リン 466 mgの溶液を 80 °C で 15 分間加熱した。この溶液に、ベンゼン 10 mL中の 4 - 〔〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - ヒドロキシ - メチル〕 - ピリジン 400 mgの溶液を滴下により加えた。この混合物を 80 °C で 1 時間加熱し、次いで室温まで冷却するのを待った。次に 10% 重亜硫酸ナトリウム水溶液 8 mLを加え、この二相性混合物を 1 時間攪拌した。水相を酢酸エチル 30 mLで3回抽出して、合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、黄色の残渣を得て、これを、酢酸エチル/ヘキサン (1:1、次いで 2:1) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - 〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル〕 - ピリジン 238 mgを白色の固体として得た。質量スペクトル (ES) m/z 392 $[M + H]^+$ 、433 $[M + H + MeCN]^+$ 。

【0193】

実施例 30

4 - 〔〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フルオロ - メチル〕 - ピリジン ジクロロメタン 5 mL中の 4 - 〔〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - ヒドロキシ - メチル〕 - ピリジン 200 mgの - 78 °C の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 68 μ Lを加えた。この反応混合物を - 78 °C で 1 時間攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。水相をジクロロメタン 10 mLで3回抽出して、合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、青色のゴム状物を得て、これを、ジエチルエーテル/ヘキサン (1:2、次いで 1:1) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - 〔〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル〕 - フルオロ - メチル〕 - ピリジン 118 mgを無色の油状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 410 $[M + H]^+$ 、451 $[M + H + MeCN]^+$ 。

【0194】

実施例 31

4 - 〔5 - (3, 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル〕 - 3 - フルオロ - ピリジン

トルエン 10 mL中の四ヨウ化リン 278 mgの溶液を 80 で 20 分間加熱した。この溶液に、ベンゼン 5 mL中の 4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ヒドロキシ - メチル] - ピリジン 259 mgの溶液を滴下により加えた。次にこの混合物を 80 で 20 分間加熱し、次に室温まで冷却するのを待った。次いで 10 % 重亜硫酸ナトリウム水溶液 10 mLを加え、この二相性混合物を 1 時間攪拌した。水相を酢酸エチル 20 mLで 3 回抽出して、合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、黄色の油状物を得て、これを、ジエチルエーテル / ヘキサン (1 : 1、次いで 2 : 1) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] - 3 - フルオロ - ピリジン 35 mgを淡黄色の固体として得た。質量スペクトル (E S) m/z 410 [M + H] ⁺、451 [M + H + MeCN] ⁺。

10

【 0195 】

出発物質の 4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] - 3 - フルオロ - ピリジンは、以下のとおり調製した：

【 0196 】

無水テトラヒドロフラン 2.5 mL中の 3 - フルオロピリジン 65 μ Lの - 78 の溶液に、ヘプタン / テトラヒドロフラン / エチルベンゼン中のリチウムジイソプロピルアミドの 2 M溶液 381 μ Lを加えた。この混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、次に無水テトラヒドロフラン 2 mL中の [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - カルバルデヒド 250 mgの溶液で滴下により処理した。この反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで室温まで温まるのを待ってから、水でクエンチした。水相をジエチルエーテル 20 mLで 3 回抽出して、合わせた抽出液を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、黄色の油状物を得て、これを、酢酸エチル / ヘキサン (1 : 3、次いで 1 : 1) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - [5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - イソプロピル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] - 3 - フルオロ - ピリジン 259 mgを無色の油状物として得た。質量スペクトル (E S) m/z 426 [M + H] ⁺、467 [M + H + MeCN] ⁺。

20

30

【 0197 】

実施例 32

[5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イル - アミン

無水 N , N - ジメチルホルムアミド 3 ml中の 4 - ブロモエチル - 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール 227 mg、3 - アミノピリジン 62 mg及び水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) 36 mgの混合物を窒素下 110 で 15 分間攪拌した。水 (10 ml) を加え、この混合物をジクロロメタン 8 mlで 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジクロロメタン / メタノールを溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、[5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イル - アミン 17 mgを褐色のゴム状物として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 1.19 (t , 3 H)、2.27 (s , 3 H)、4.05 - 4.11 (m , 4 H)、6.03 (t , 1 H)、6.87 (d , 1 H)、6.99 (m , 1 H)、7.04 (d , 2 H)、7.44 (t , 1 H)、7.72 (dd , 1 H)、7.94 (d , 1 H)。

40

【 0198 】

出発物質の 4 - ブロモエチル - 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルスルファニル) - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾールは、以下のとおり調製した：

【 0199 】

50

(A) トルエン 500 ml 中のエチルヒドラジン・シュウ酸塩 23 g 及びトリエチルアミン 22 ml の懸濁液を室温で 15 分間攪拌した。アセト酢酸メチル 17 ml を加えて、混合物を 1.5 時間共沸させた。この混合物から溶媒を留去して、残渣は、ジクロロメタン/メタノール (97:3) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール 19 g を橙色の固体として得た。

【0200】

(B) 無水 N, N-ジメチルホルムアミド 28.7 ml に 0 でオキシ塩化リン 80.7 ml、次いで 2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-オール 15.6 g をゆっくり加えた。この混合物を窒素下 80 で 1 時間攪拌し、水 700 ml 中に 0 で注ぎ入れ、次にジエチルエーテル 350 ml で 6 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去することにより、5-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド 9.3 g が橙色の液体として残り、これを更に精製することなく使用した。

10

【0201】

(C) 無水 N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml 中の 5-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド 9.2 g、3, 5-ジクロロチオフェノール 14.3 g 及び炭酸カリウム 11.8 g の混合物を窒素下 100 で 18 時間攪拌した。水 (200 ml) を加え、混合物をジクロロメタン 100 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、ジクロロメタン/石油エーテル (沸点 40 ~ 60) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-(3, 5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド 12.2 g を橙色の固体として得た。質量スペクトル (ES) m/z 356 $[M + CH_3CN + H]^+$ 。

20

【0202】

(D) 無水メタノール 25 ml 中の 5-(3, 5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド 1.1 g 及び水素化ホウ素ナトリウム 0.53 g の混合物を、室温で窒素下 15 分間攪拌した。水 (25 ml) を加え、この混合物をジエチルエーテル 20 ml で 3 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル/石油エーテル (沸点 40 ~ 60) (1:3) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、[5-(3, 5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-メタノール 902 mg を黄色の油状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 317 $[M + H]^+$ 。

30

【0203】

(E) ジクロロメタン 20 ml 中の [5-(3, 5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-メタノール 460 mg、四臭化炭素 481 mg 及びトリフェニルホスフィン 380 mg の混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を留去した。残渣は、酢酸エチル/石油エーテル (沸点 40 ~ 60) (1:4) を溶出のために用いる、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-プロモエチル-5-(3, 5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール 392 mg を淡黄色の油状物として得た。質量スペクトル (ES) m/z 317 $[M - Br + H_2O]^+$ 。

40

【0204】

表 5 に示される化合物は、上述されたのと同様に調製した：

【0205】

【表 6】

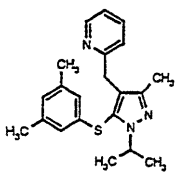
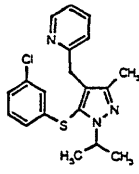
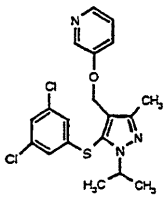
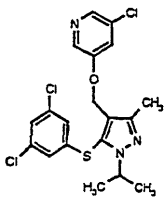
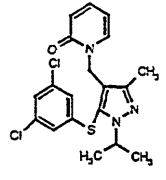
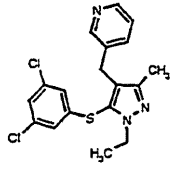
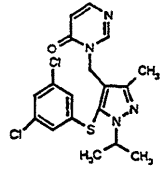
表 5

実施例	構 造	名 称	MS ES (M+H)+
		2-[4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-3-メチル-ピラゾール-1-イル]-ピリジン	427
		4-ベンジル-3-メチル-5-(3-ニトロ-フェノキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール	386
		3-(4-ベンジル-5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルオキシ)-ベンゾニトリル	366
		2-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	393
		4-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール	422

10

20

30

実施例	構 造	名 称	MS ES (M+H)+
		2-[5-(3,5-ジメチル- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ピリジン	352
		2-[5-(3-クロロ-フェニルスルファニル)- 1-イソプロピル-3-メチル-1H- ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	359
25		2-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4- イルメトキシ]-ピリジン	409
		3-クロロ-5-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4- イルメトキシ]-ピリジン	443
26		1-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- 1H-ピリジン-2-オン	409
		3-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル- 1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	379
		3-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- 3H-ピリミジン-4-オン	379

10

20

30

40

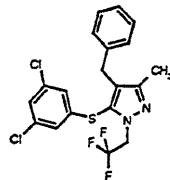
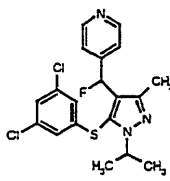
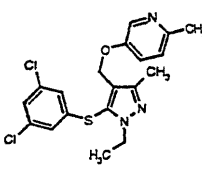
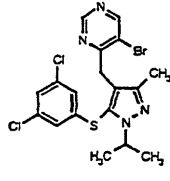
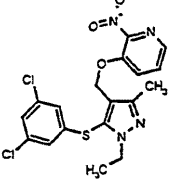
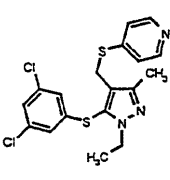
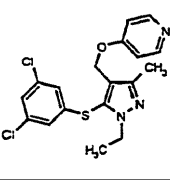
実施例	構 造	名 称	MS ES (M+H)+
27		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4- イルメトキシメチル]-ピリジン	423
		3-(4-ベンジル-5-メチル-2-フェニル- 2H-ピラゾール-3-イルスルファニル)- ベンゾニトリル	382
		3-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ピリジン	393
		[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)- 1-イソプロピル-3-メチル-1H- ピラゾール-4-イル]-ピリジン-2-イル- メタノール	409
		[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)- 1-イソプロピル-3-メチル-1H- ピラゾール-4-イル]-ピリジン-4-イル- メタノール	
29		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ピリジン	392
		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4- イルメチルスルファニル]-ピリジン	

10

20

30

40

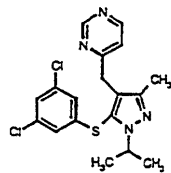
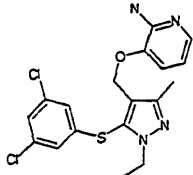
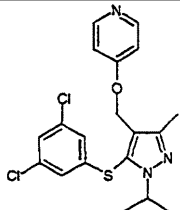
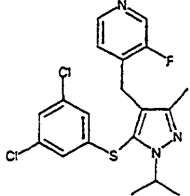
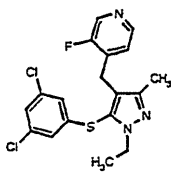
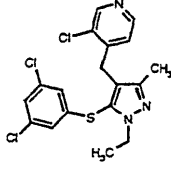
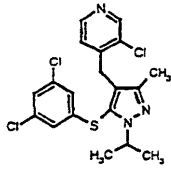
実施例	構 造	名 称	MS ES (M+H)+
		4-ベンジル-5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-3-メチル-1- (2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H- ピラゾール	
30		4-{[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フルオロ- メチル}-ピリジン	410
		5-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル- 1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-2- メチル-ピリジン	
		5-ブロモ-4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ピリミジン	
		3-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル- 1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-2- ニトロ-ピリジン	
		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル- 1H-ピラゾール-4-イルメチルスルファニル]- ピリジン	411
		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル- 1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]- ピリジン	395

10

20

30

40

実施例	構造	名称	MS ES (M+H)+
		4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	394
		3-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-ピリジン-2-イルアミン	410
		4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-ピリジン	409
31		4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ピリジン	411
		4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ピリジン	397
		3-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	413
		3-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	427

10

20

30

40

実施例	構 造	名 称	MS ES (M+H)+
		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル- 1H-ピラゾール-4-イルメトキシ]-6- メチル-ピリミジン-2-イルアミン	425
		3-ブロモ-5-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-エチル-3-メチル- 1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	458
32		[5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)- 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4- イルメチル]-ピリジン-3-イル-アミン	394
		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ベンゾニトリル	417
		2-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ピリジン	427
		2-クロロ-4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- 6-メチル-ピリジン	441
		2-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ピラジン	394

10

20

30

40

実施例	構 造	名 称	MS ES (M+H)+
		4-[5-(3-クロロ-5-メトキシ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-2-メトキシ-ピリジン	419
		3-[[5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-2-(メチルチオ)ピリジン	473
		4-[5-(3-ブロモ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-クロロ-ピリジン	437
		3-クロロ-4-(1-イソプロピル-3-メチル-5-m-トリルスルファニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-ピリジン	373
		3-クロロ-4-[5-(3,5-ジメチル-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-ピリジン	387
		4-[5-(3-ブロモ-フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ピリジン	421
		3-フルオロ-4-(1-イソプロピル-3-メチル-5-m-トリルスルファニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-ピリジン	356

10

20

30

40

実施例	構 造	名 称	MS ES (M+H)+
		4-[5-(3,5-ジメチル- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- 3-フルオロ-ピリジン	370
		5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルファニル)- 1-イソプロピル-3-メチル-4- チオフェン-3-イルメチル-1H-ピラゾール	398
		{3-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- フェニル}-ジメチル-アミン	435
		4-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- 3,5-ジメチル-イソキサゾール	411
		6-[5-(3,5-ジクロロ- フェニルスルファニル)-1-イソプロピル-3- メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル]- ピリジン-2-カルボニトリル	418

10

20

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 231/20 (2006.01)	C 0 7 D 231/20	Z
C 0 7 D 231/22 (2006.01)	C 0 7 D 231/22	Z
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	

(72)発明者 ジョーンズ, フィリップ・スティーブン

イギリス国、ハートフォードシャー エーエル8 7 ピーダブリュ、ウェルウィン・ガーデン・シ
ティ、ディッグスウェル・ライズ 5 8

(72)発明者 メレット, ジョン・ハーバート

イギリス国、ハートフォードシャー エスジー7 6 キューティー、バルドック、ブッシュ・ス
プリング 2 3

(72)発明者 パーラット, マーチン・ジョン

イギリス国、ハートフォードシャー エスジー1 4 2 ピーエー、ハートフォード、レッティ・グ
リーン、チャペル・レーン 2 2

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 特表2004-502760(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)