

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-516964

(P2008-516964A)

(43) 公表日 平成20年5月22日 (2008.5.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 231/12 (2006.01)	C O 7 D 231/12 C	4 C O 6 3
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12 C S P	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	4 C O 8 6
C O 7 D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04	
C O 7 D 231/56 (2006.01)	C O 7 D 231/56 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 172 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-536876 (P2007-536876)	(71) 出願人	502087242
(86) (22) 出願日	平成17年10月14日 (2005.10.14)		メモリー ファーマシューティカルス コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月2日 (2007.6.2)		Memory Pharmaceuticals Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/036801		アメリカ合衆国07645ニュージャージー、モントベール、フィリップス・パークウェイ100
(87) 国際公開番号	W02006/044528		100 Philips Parkway, Montvale, New Jersey 07645 USA
(87) 国際公開日	平成18年4月27日 (2006.4.27)		
(31) 優先権主張番号	60/618, 725	(74) 代理人	100104639
(32) 優先日	平成16年10月15日 (2004.10.15)		弁理士 早坂 巧
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ4阻害剤としてのピラゾール誘導体

(57) 【要約】

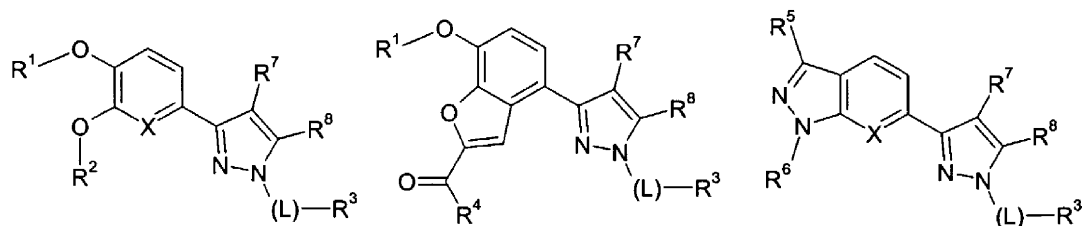
選択的な P D E 4 阻害が、アリール及びヘテロアリールピラゾール化合物により達成される。該化合物は、ロリプラム等のような化合物に比して改善された P D E 4 阻害を示し、他のクラスの P D E s の阻害に関して選択性を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX又はX:

【化 1】

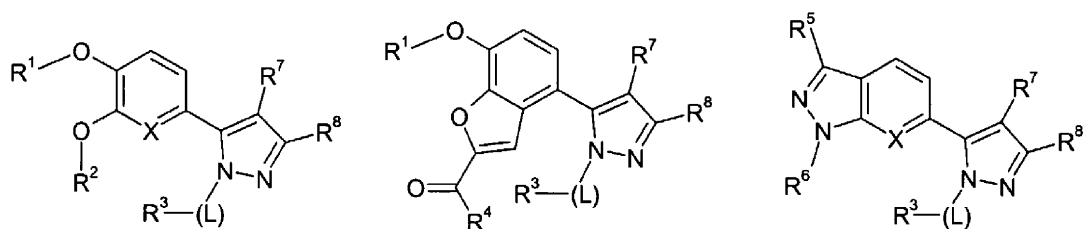


10

I

II

III

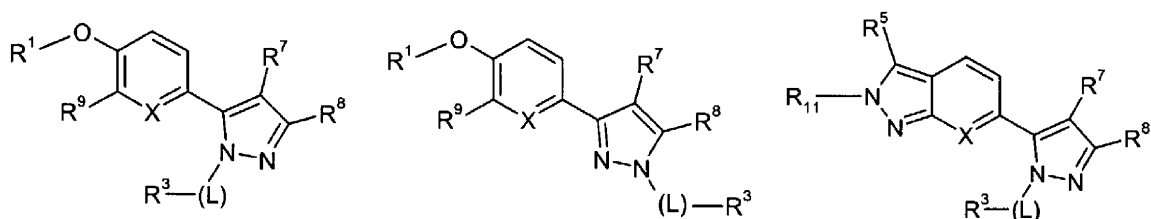


20

IV

V

VI

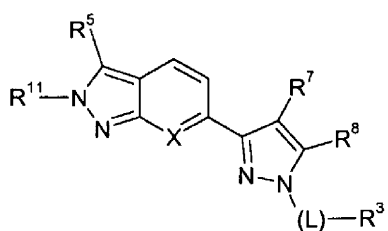


30

VII

VIII

IX



40

X

〔式中、

Xは、CH又はNであり；

Lは、単結合であるか；C₁～C₆の直鎖の又は分枝のあるアルキレンであって、ここに1個のCH₂基はO，NH，NR¹若しくはSにより置換されていてよく、無置換であるか又はオキソ，ハロゲン，ヒドロキシ，シアノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若し

50

くは2回以上置換されたものであるか； $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{OCONH}$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{C}_{1\sim6}\text{-アルキル})$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{CONHSO}_2$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}$ ； $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ ；又は $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2$ であり；

nは、0ないし3であり；

R^1 は、1～4個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲンによって1回若しくは2回以上置換されたものであり；

R^2 は、Hであるか、

10

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであるか；

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、1～4個の炭素原子を有するアルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

20

ヘテロ環基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又はハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、無置換であるか又はハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド、及びアシルオキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

30

7～16個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、無置換であるか又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド、及びアシルオキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

40

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和である炭素環基であって、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ若しくはそれらの組み合わせにより1回又は2回以上置換されたものであるか、

8～16個の炭素原子を有するアリールアルケニルであって、アルケニル部分が5個までの炭素原子を有しており、無置換であるか又は、好ましくはアリール部分において、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキ

50

ルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド、及びアシルオキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

ヘテロ環－アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか、

10

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、無置換であるか又は、ハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

R^3 は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか；

20

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか；

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、 $-SO_2-N(R^{10})_2$ 、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、アシルオキシ、アシルアミド、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたフラニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピロリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイミダゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル、アルキルスルホニイ

30

40

50

ミド、アリアル部分がハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ若しくはそれらの組み合わせにより置換されていてよいアリアルスルホンイミド、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

ヘテロ環基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、アシルオキシ、テトラゾリル、アルキルスルホンイミド、アリアルスルホンイミド、アリアル、オキソ、アシルアミド若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

7～16個の炭素原子を有するアリアルアルキルであって、無置換であるか又は、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、アシルオキシ、アシルアミド、テトラゾリル、アルキルスルホンイミド、アリアルスルホンイミド、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたもの、及び／又は、アルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか、

ヘテロ環－アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリアルスルフィニル、アリアルスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、アシルオキシ、テトラゾリル、アルキルスルホンイミド、アリアルスルホンイミド、アリアル、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、無置換であるか又は、ハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；又は

3～8個の炭素原子を有するアルコキシアルキルであり；

R^4 は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C \equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであり；

10

20

30

40

50

R⁵は、Hであるか、

1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか；又は

2～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル ($-C(=O)O-$ アルキル) であり；

10

R⁶は、Hであるか、又は

1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか、

2～6個の炭素原子を有するアルコシアルキルであり、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

20

2～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル ($-C(=O)O-$ アルキル) であるか；

$-CO-NR^5R^{12}$ であるか；

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

30

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、無置換であるか又はハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド、及びアシルオキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

40

7～16個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、無置換であるか又は、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド、及びアシルオキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

ヘテロ環基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であ

50

り、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、シアノ、ハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、又は

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであり；

10

R⁷は、H、ハロゲン、又は1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、ここに、-CH₂CH₂-基の1個若しくは2個以上が、各場合において-CH=CH-基若しくは-C≡C-基に置き換えられていてよいものであり、そして該アルキルは、無置換であるか又はハロゲンにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

R⁸は、H、ハロゲン、1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、ここに、-CH₂CH₂-基の1個若しくは2個以上が、各場合において-CH=CH-基若しくは-C≡C-基に置き換えられていてよいものであり、ここに、該アルキルは、無置換であるか又はハロゲン若しくはヒドロキシ、カルボキシ、2～6個の炭素原子を有するアルコシカルボニル、2～6個の炭素原子を有する-CO-アルキル、若しくはフェニルにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

20

R⁹は、ハロゲンであり；そして

R¹⁰は、Hであるか、

30

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、-CH₂CH₂-基の1個若しくは2個以上が、各場合において-CH=CH-基若しくは-C≡C-基に置き換えられていてよいものであるか；又は

2～8個の炭素原子を有するアルコキシであって、無置換であるか又はハロゲンにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

R¹¹は、Hであるか、

40

1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、-CH₂CH₂-基の1個若しくは2個以上が、各場合において-CH=CH-基若しくは-C≡C-基に置き換えられていてよいものであるか；又は

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1

50

回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであり；

R^{12} は、Hであるか、

1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか；

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；又は

ヘテロ環－アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものである。〕の化合物、又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩、それらの薬剤学的に許容し得る溶媒和物、又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩の溶媒和物。

【請求項2】

Lが $(CH_2)_nOCONH$ である、請求項1の化合物。

【請求項3】

請求項1の化合物であって、 R^3 が、6～14個の炭素原子を有するアリールであり、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、アミノスルホニル、無置換であるか若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルで置換されたフラニル、無置換であるか若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルで置換されたピロリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイミダゾリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、無置換の若しくは $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル、又は、アリール部分がハロゲン若しくは $C_{1\sim4}$ アルコキシにより置換されたアリールスルホンイミドより選ばれる少なくとも1個の置換基により置換されているものである、化合物。

【請求項4】

式IXである、請求項1の化合物。

【請求項5】

式IIIである、請求項1の化合物。

【請求項 6】

式VIである，請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

式IVである，請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 の化合物であって， R^3 が，エチル，置換された又は無置換のアリール又は置換された又は無置換のヘテロアリールであり，そしてLが単結合である，化合物。

【請求項 9】

請求項 1 の化合物であって，XがCHでありLが単結合である化合物。

【請求項 10】

請求項 1 の化合物であって， R^3 が，エチル，置換された又は無置換のアリール又は置換された又は無置換のヘテロアリールであり，Lが単結合であり，そしてXがCHである，化合物。

【請求項 11】

請求項 1 化合物であって， R^3 が， $-SO_2-N(R^{10})_2$ ，アルコキシアルコキシ，アルコキシアルコキシアルキル又はベンジルオキシにより少なくとも 1 回置換されたアリールである，化合物。

【請求項 12】

請求項 1 の化合物であって，該化合物が，式III又はVIのものであり， R^6 が，ヒドロキシにより少なくとも 1 回置換されている 1～6 個の炭素原子を有するアルキル；無置換であるか又はハロゲン，オキソ若しくはそれらの組み合わせにより置換されている，2～6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル；2～6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル；又は $-CO-NR^5R^{12}$ である，化合物。

【請求項 13】

請求項 1 の化合物であって，該化合物は式 I 又は式III～Xのものであり，XがCHであり，そしてLが単結合である，化合物。

【請求項 14】

請求項 1 の化合物であって，該化合物は式 I，II，IV又はVのものであり，そして R^1 が CH_3 又は CF_2H である，化合物。

【請求項 15】

請求項 1 の化合物であって，式化合物は式II又はIVのものであり，そして R^2 が，無置換であるか又は 1 個又は 2 個以上のF原子により置換されている 1～4 個の炭素原子を有するアルキル，1～2 個の炭素原子をアルキルが有するものであるシクロアルキルアルキル，4～7 個の炭素原子を有するシクロアルキル，又は，5～7 個の原子を有しO及びSから選ばれる 1 個又は 2 個のヘテロの環原子含むものである飽和のヘテロ環基である，化合物。

【請求項 16】

請求項 15 の化合物であって，該化合物が，式II又はIVのものであり， R^2 が， CH_3 ， C_2H_5 ，イソプロピル， CF_2H ，シクロブチル，シクロペンチル，シクロプロピルメチル，又は 3-テトラヒドロフランニルである，化合物。

【請求項 17】

請求項 1 の化合物であって， R^3 が，無置換であるか又は 1 個若しくは 2 個以上のハロゲン，シアノ，ニトロ，アミノ，アルキル，アルコキシ若しくはカルボキシにより置換された 6～14 個の炭素原子を有するアリールである，化合物。

【請求項 18】

式 1 の化合物であって， R^3 が，6～14 個の炭素原子を有するアリールであって， $-CO-N(R^{10})_2$ ，アミノスルホニル，無置換の若しくはハロゲン， $C_{1\sim4}$ アルキル， $C_{1\sim4}$ アルコキシ， $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたフラニル，無置換の若しくはハロゲン， $C_{1\sim4}$ アルキル， $C_{1\sim4}$ アルコキシ， $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピロリル，ハロゲン， $C_{1\sim4}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル, $C_1 \sim 4$ アルコキシ, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル, 無置換の若しくはハロゲン, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_1 \sim 4$ アルコキシ, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル, ハロゲン, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_1 \sim 4$ アルコキシ, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル, 無置換の若しくはハロゲン, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_1 \sim 4$ アルコキシ, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル, 無置換の若しくは $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル, アリール部分がハロゲン若しくは $C_1 \sim 4$ アルコキシにより置換されているものであるアリールスルホンイミドより選ばれる少なくとも 1 個の置換基により置換されたものである, 化合物。

10

【請求項 19】

請求項 1 の化合物であって, R^3 が, シクロヘキシル, シクロペンチル, エチル, $CH(CH_3)_2$, n -プロピル, n -ブチル, 又は t -ブチルである, 化合物。

【請求項 20】

請求項 1 の化合物であって, R^3 が, チアゾリル, ピリジル又はベンゾチアゾリルであり, 各場合において置換されているか又は置換されていないものである, 化合物。

20

【請求項 21】

請求項 1 の化合物であって, R^3 が, ベンジル, メチルベンジル, $tert$ -ブチルベンジル, メトキシベンジル, ジメトキシベンジル, カルボキシベンジル, フルオロベンジル, ジフルオロベンジル, トリフルオロメチルベンジル, トリフルオロメトキシベンジル, クロロベンジル, ニトロベンジル, メトキシカルボニルベンジル, 又はフェネチルであり, 各場合において置換されているか又は置換されていないものである, 化合物。

【請求項 22】

請求項 1 の化合物であって, R^3 が, ヘテロ環-アルキル基であり, 飽和しているか, 部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり, 5~10 個の環原子を有しており, そのうち少なくとも 1 個の環原子が N, O 若しくは S 原子であり, ヘテロ環部分において, 例えば, ハロゲン, アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン化アルキル, ハロゲン化アルコキシ, ニトロ, アミノ, アルキルアミノ, ジアルキルアミノ, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, カルボキシ, シアノ若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上所望により置換され, 及び／又はアルキル部分においてハロゲン, オキソ, シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものである, 化合物。

30

【請求項 23】

請求項 1 の化合物であって, 該化合物が式 II 又は V のものであり, R^4 が, 1~3 個の炭素原子を有するアルキルであり, 置換されていないか又はハロゲンにより 1 回若しくは 2 回以上置換されているものである, 化合物。

40

【請求項 24】

請求項 1 の化合物であって, 該化合物が式 III, VI, IX 又は X のものであり, R^5 が環状の置換基であるときは, R^5 は 1~3 個の炭素原子を有するアルキルであり, R^5 が $-C(OR^5)R^{12}$ 基の一部であるときは, R^5 は H である, 化合物。

【請求項 25】

請求項 1 の化合物であって, 該化合物が式 III 又は VI のものであり, R^6 が, シクロプロピル又はシクロペンチルである, 化合物。

【請求項 26】

請求項 1 の化合物であって, R^7 及び R^8 が, 各々 H である, 化合物。

【請求項 27】

50

請求項1の化合物であって、 R^7 がHであり、 R^8 がH、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、ヒドロキシメチル、2-(2-ヒドロキシ)プロピル、カルボキシ、エトキシカルボニル、 CH_3CO 、又はフェニルである、化合物。

【請求項28】

請求項1の化合物であって、該化合物が式VII又はVIIIのものであり、 R^9 がFである、化合物。

【請求項29】

請求項1の化合物であって、 R^{10} がH又は1～4個の炭素原子を有するアルキルである、化合物。

【請求項30】

請求項1の化合物であって、該化合物が式IX又はXのものであり、 R^{11} が、メチル、エチル、エチルプロピル、テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル、又はピロリジニルエチルである、化合物。

【請求項31】

請求項1の化合物であって、 R^{12} が、メチル、エチル、エチルプロピル、又はフリルメチルである、化合物。

【請求項32】

請求項1の化合物であって、Lが結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2CO 、 CH_2CO_2 、又は $(CH_2)_nCONH$ である、化合物。

【請求項33】

請求項1の化合物であって、nが0又は2である化合物。

【請求項34】

請求項1の化合物であって、該化合物が式I又はIVのものであり、 R^1 が、 CH_3 、 CF_2H であり、 R^2 が CF_2H 、シクロプロピルメチル、又は3-テトラヒドロフラニルである、化合物。

【請求項35】

請求項1の化合物であって、該化合物が式IVのものであり； R^1 はメチル又はジフルオロメチルであり； R^2 はジフルオロメチル、メチル、エチル、テトラヒドロフラニル、シクロペンチル、又はシクロプロピルであり；そして R^7 及び R^8 は、各々Hである、化合物。

【請求項36】

請求項1の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり、 R^6 が、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、1～6個の炭素原子を有するアルキル、又はヘテロ環-アルキル基である、化合物。

【請求項37】

請求項1の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり、 R^5 がエチルであり、 R^6 がイソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、4-テトラヒドロピラニル、又は2-ピリミジニルである、化合物。

【請求項38】

請求項1の化合物であって、該化合物が式I又はIVのものであり、 R^1 が CH_3 、 CF_2H ； R^2 がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロ環基であり、各場合において置換されているか又は無置換であり； R^3 がアルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環基、又はヘテロ環-アルキル基であり、各場合において置換されているか又は無置換であり；そしてLは、結合、 CH_2 、又は $(CH_2)_nCONH$ である、化合物。

【請求項39】

請求項1の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり； R^5 が、1～3個の炭素原子を有するアルキル； R^6 が、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキル；そして R^3 が、アリール、アリールアルキル、又はヘテロ環基であり、各場合において置換されているか無置換である、化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 40】

請求項 1 の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり； R^5 が、1～3個の炭素原子を有するアルキル； R^6 がシクロプロピル又はシクロペンチル；そして R^3 が、アリール、アリールアルキル、又はヘテロ環基であり、各場合において置換されているか無置換である、化合物。

【請求項 41】

請求項 1 の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり； R^5 が CH_2CH_3 ； R^6 が、シクロプロピル又はシクロペンチル；そして R^3 が、フェニルであり、置換されているか無置換である、化合物。

【請求項 42】

請求項 1 の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり； R^5 が CH_2CH_3 ； R^6 が、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラニル、又はピリミジニル； R^3 が、アリール、アリールアルキル、又はヘテロ環基であり、各場合において無置換であるか、又は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、カルボキシ、アセチル、シアノ、ハロゲン、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、テトラゾリル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、又はヒドロキシにより置換されており；そしてLが単結合である、化合物。

【請求項 43】

請求項 1 の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり； R^5 が CH_2CH_3 ； R^6 が、シクロプロピル又はシクロペンチル、イソプロピル、テトラヒドロピラニル、又はピリミジニルであり；そして、 R^3 が、置換された又は無置換のフェニルである、化合物。

【請求項 44】

請求項 1 の化合物であって、該化合物が式III又はVIのものであり； R^5 が CH_2CH_3 ； R^6 が、シクロプロピル又はシクロペンチル、イソプロピル、テトラヒドロピラニル、又はピリミジニルであり； R^3 が、置換された又は無置換のフェニルであり；そしてLが単結合である、化合物。

【請求項 45】

請求項 1 の化合物であって、該化合物が式IX又はXのものであり； R^5 が、1～3個の炭素原子を有するアルキル； R^{11} が、1～6個の炭素原子を有するアルキル、テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル又はピロリジニルエチル； R^3 が、アリール、アリールアルキル若しくはヘテロ環基であり、各場合において置換されているかまたは無置換であり；そしてLが単結合である、化合物。

【請求項 46】

請求項 1 の化合物であって、以下のものから選ばれるものである化合物：

- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール、
- ・ 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸、
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール、
- ・ 1-シクロペンチル-6-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-エチル-1H-インダゾール、
- ・ 6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール、
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール、
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール、
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-ピリミジン-5-イルフェニル

10

20

30

40

50

-) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1H-インダゾール,
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- { 1- [4- (1H-ピラゾール-4-イル
) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- { 1- [4- (1H-ピロール-2-イル)
 フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- [1- (4-ピリジン-3-イルフェニル)
 - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1H-インダゾール,
 ・ 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) -
 1H-ピラゾール-1-イル] ベンズアミド,
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- { 1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール, 10
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- [1- (4-フルオロフェニル) - 1H-ピ
 ラゾール-5-イル] - 1H-インダゾール,
 ・ 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) -
 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゾニトリル,
 ・ 6- [1- (4-クロロフェニル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1-シクロペ
 ンチル-3-エチル-1H-インダゾール,
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- [1- (4-メチルフェニル) - 1H-ピラ
 ザール-5-イル] - 1H-インダゾール,
 ・ 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 20
 1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド,
 ・ 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) -
 1H-ピラゾール-1-イル] - N- (メチルスルホニル) ベンズアミド,
 ・ 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) -
 1H-ピラゾール-1-イル] - N- (エチルスルホニル) ベンズアミド,
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- { 1- [4- (1H-テトラゾール-5-イ
 ル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル
] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 ・ 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 30
 1H-ピラゾール-1-イル] - N-メトキシ-N-メチルベンズアミド,
 ・ 1- { 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イ
 ル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} エタノン,
 ・ 4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) -
 1H-ピラゾール-1-イル] - N, N-ジエチルベンズアミド,
 ・ 1-シクロペンチル-6- { 1- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1H-
 ピラゾール-5-イル} - 3-エチル-1H-インダゾール,
 ・ 4- [4- (5- { 4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イル
 オキシ] フェニル} - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] モルホリン,
 ・ 4- { [5- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イ
 ル] メチル} 安息香酸, 40
 ・ 4- (5- { 4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ
] フェニル} - 1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸,
 ・ 5- { 4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェ
 ニル} - 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール,
 ・ 2- (5- { 4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ
] フェニル} - 1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 3-チアゾール,
 ・ 1-ベンジル-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1H-ピラゾール,
 ・ 2- (5- { 4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ
] フェニル} - 1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸, 50

- ・ 3- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸,
- ・ 1- [4- (3-フリル) フェニル] -5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール,
- ・ 4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] -N- (フェニルスルホニル) ベンズアミド,
- ・ N- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンズアミド,
- ・ N- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンズアミド,
- ・ 4- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル,
- ・ 4- [5- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン,
- ・ 4- [5- (4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン,
- ・ 4- [5- (4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン,
- ・ 1- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピペラジン,
- ・ 1- (4-フルオロベンジル) -5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -4-メチル-1H-ピラゾール,
- ・ 5- (3-プロモ-4-メトキシフェニル) -1- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール,
- ・ 5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1- [4- (1H-ピロール-2-イル) フェニル] -1H-ピラゾール,
- ・ 3- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,
- ・ (4-フルオロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・ ベンジルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・ 1-メチルプロピルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・ 1-イソブチル-5- (4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール,
- ・ 5- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール,
- ・ フェニルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・ プロピルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・ (2-フルオロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エ

10

20

30

40

50

チルエステル,

・ 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール,

・ (4 - メトキシフェニル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ (3 - フルオロフェニル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ (4 - クロロフェニル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ 1 - ベンジル - 4 - [4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - ピラゾール,

・ 2 - フルオロ - 5 - [4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] ピリジン

,

・ 5 - [4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] ピリミジン,

・ N - [4 ' - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ビフェニル - 2 - イル] アセタミド,

・ 4 ' - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ビフェニル - 2 - カルボキサミド,

・ N - [4 ' - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ビフェニル - 3 - イル] アセタミド,

・ 3 - フルオロ - 4 - [4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] ピリジン

,

・ 2 - メトキシ - 5 - [4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] ピリジン

,

・ 4 - [4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3, 5 - ジメチルイソオキサゾール,

・ (2 - フリルメチル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ (4 - メチルフェニル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ 4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド,

・ 4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズニトリル,

・ (シクロペンチル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

10

20

30

40

50

・ 4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アニリン,

・ 2 - チエニルカルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ 5 - [4 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 H - テトラゾール,

・ (4 - シアノフェニル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ [2 - (2 - チエニル) エチル] カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ 3 - チエニルカルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ 5 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 2 - メトキシフェノール,

・ 5 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール,

・ (3 , 4 - ジクロロフェニル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ (3 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバミン酸 2 - (5 - { 4 - メトキシ - 3 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチルエステル,

・ 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール,

・ 5 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール,

・ 5 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール,

・ 5 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール,

・ 5 - [3 , 4 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール,

及び、それらの薬剤学的に許容し得る塩、それらの溶媒和物、及びそれらの薬剤学的に許容し得る塩の溶媒和物であって、

多形であることができ、そして

エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーである化合物。

【請求項 47】

請求項 1 の化合物であって、以下のものから選ばれるものである化合物：

・ 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 6 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 H - インダゾール,

・ 4 - [5 - (1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] 安息香酸,

10

20

30

40

50

- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-6-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-エチル-1H-インダゾール,
- ・ 6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
- ・ 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンズアミド,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
- ・ 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル,
- ・ 6-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
- ・ 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド,
- ・ 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド,
- ・ 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(エチルスルホニル)ベンズアミド,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール,
- ・ 1-{4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}エタノン,
- ・ 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジエチルベンズアミド,
- ・ 1-シクロペンチル-6-{1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1H-インダゾール,
- ・ 4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]モルホリン,
- ・ 4-{[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸,
- ・ 5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール,

- ・ 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) -1, 3-チアゾール,
- ・ 1-ベンジル-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1H-ピラゾール,
- ・ 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸,
- ・ 3- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸,
- ・ 1- [4- (3-フリル) フェニル] -5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール,
- ・ 4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] -N- (フェニルスルホニル) ベンズアミド,
- ・ N- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンズアミド,
- ・ N- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンズアミド,
- ・ 4- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル,
- ・ 4- [5- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン,
- ・ 4- [5- (4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン,
- ・ 4- [5- (4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン,
- ・ 1- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピペラジン,
- ・ 1- (4-フルオロベンジル) -5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -4-メチル-1H-ピラゾール,
- ・ 5- (3-ブロモ-4-メトキシフェニル) -1- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール,
- ・ 5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1- [4- (1H-ピロール-2-イル) フェニル] -1H-ピラゾール,
- ・ 3- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,
- ・ (4-フルオロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル
- ・ ベンジルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・ 1-メチルプロピルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・ 1-イソブチル-5- (4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール,
- ・ 5- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール,
- ・ フェニルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

- ラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- ・プロピルカルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 - ・(2-フルオロフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 - ・5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1 H-ピラゾール,
 - ・(4-メトキシフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 - ・(3-フルオロフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 - ・(4-クロロフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 - ・1-ベンジル-4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル]-1 H-ピラゾール,
 - ・5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリミジン,
 - ・N-[4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-2-イル] アセタミド,
 - ・4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-2-カルボキサミド,
 - ・N-[4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-3-イル] アセタミド,
 - ・3-フルオロ-4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,
 - ・2-メトキシ-5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,
 - ・4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル]-3, 5-ジメチルイソオキサゾール,
 - ・(2-フリルメチル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 - ・(4-メチルフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 - ・4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド,
 - ・4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ベンズニトリル,
 - ・(シクロペンチル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テト

ラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ 4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) アニリン,

・ 2-チエニルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ 5- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] - 1 H-テトラゾール,

・ (4-シアノフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ [2- (2-チエニル) エチル] カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ 3-チエニルカルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ 5- [1- (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール-5-イル] - 2-メトキシフェノール,

・ (3, 4-ジクロロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ (3, 4-ジフルオロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

・ 5- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1- (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール,

・ 5- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1- (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール,

・ 5- [3- (シクロプロピルメトキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1- (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール

・ 5- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1- (4-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾール,

・ 5- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-ピラゾール,

及び、それらの薬剤学的に許容し得る塩、それらの溶媒和物、及びそれらの薬剤学的に許容し得る塩の溶媒和物であって、

ここに該化合物は、多形の形態であることができ、そして

ここに該化合物は、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物の形態であることが、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーの形態であることができる。

【請求項 48】

請求項 1 の化合物であって、以下のものから選ばれるものである化合物:

・ 4- [5- (3-エチル-2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] 安息香酸,

・ 1, 3-ジエチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H-ピラ

10

20

30

40

50

ゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,

・ 1 - (シクロペンチルメチル) - 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,

・ 3-エチル-1-イソプロピル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,

・ 3-エチル-1 - (2-メトキシエチル) - 6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,

・ 6 - [1 - (1-アセチルピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール,

・ 4 - [5 - (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド,

・ 1 - (エトキシメチル) - 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,

・ 3-エチル-1 - (1-エチルプロピル) - 6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,

・ 3-エチル-2 - (1-エチルプロピル) - 6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 2H-インダゾール,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) - 1H-インダゾール,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 2 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) - 2H-インダゾール,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 2 - (2-ピロリジン-1-イルエチル) - 2H-インダゾール,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1 - (2-ピロリジン-1-イルエチル) - 1H-インダゾール,

・ N - (sec-ブチル) - 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-カルボキサミド,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール,

・ N-シクロペンチル-3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-カルボキサミド,

・ N, 3-ジエチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-カルボキサミド,

・ 3-エチル-N - (2-フリルメチル) - 6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-カルボキサミド,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール,

・ 3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール,

・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,

・ 2 - [5 - (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] キノキサリン,

・ 1 - {4 - [5 - (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - N-メチルメタンズルホンアミド,

・ 1 - (3-エチル-6 - {1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラ

10

20

30

40

50

- ゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-イル) - 2-メチルプロパン-2-オール,
- ・ 3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 1- (ジフルオロメチル) - 3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 - ・ 3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール,
 - ・ 1- (5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) - 3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 - ・ 3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1- (テトラヒドロフラン-3-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 3- (3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-ピラゾール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 2- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] キノキサリン,
 - ・ { 4- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} メタノール,
 - ・ 2- { 4- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} プロパン-2-オール,
 - ・ 1- { 4- (5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) フェニル} -N-メチルメタンスルホンアミド,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル] - 1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロプロピル-6- [1- (1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 3-エチル-1H-インダゾール,
 - ・ 6- (1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- (1- { 4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] フェニル} - 1H-ピラゾール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 - ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- [1- (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1H-インダゾール,
 - ・ 6- { 1- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール,
 - ・ 3- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェノール,

- ・ 3-エチル-1-イソプロピル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル]
- 1 H-ピラゾール-5-イル } - 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,
- ・ 2- { 3- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1 H-インダゾール-6-イル)
- 1 H-ピラゾール-1-イル] フェノキシ } エタノール,
- ・ 6- { 1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 H-ピラゾール-5-イル } -
1-シクロプロピル-3-エチル-1 H-インダゾール,
- ・ 3-エチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H-ピラゾール
- 5-イル } - 1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) - 1 H-ピラゾロ [3,
4-b] ピリジン,
- ・ 4- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-
ピラゾール-1-イル] フェノール,
- ・ (4- { 5- (3-エチル-1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) - 1 H
-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル } フェニ
ル) メタノール,
- ・ 2- (4- { 5- [3-エチル-1- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) -
1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル] - 1 H-ピラゾール-1-イル } フ
ェニル) プロパン-2-オール,
- ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- { 1- [3- (2-メトキシエトキシ) フェ
ニル] - 1 H-ピラゾール-5-イル } - 1 H-インダゾール,
- ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- [1- (3-メトキシフェニル) - 1 H-ピ
ラゾール-5-イル] - 1 H-インダゾール,
- ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- { 1- [4- (2-メトキシエトキシ) フェ
ニル] - 1 H-ピラゾール-5-イル } - 1 H-インダゾール,
- ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- [1- (4-メトキシフェニル) - 1 H-ピ
ラゾール-5-イル] - 1 H-インダゾール,
- ・ 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-ピリミジン-2-イル-1 H-ピラゾ
ール-5-イル) - 1 H-インダゾール,
- ・ 3-エチル-1- (2-メトキシピリジン-4-イル) - 6- (1-ピリミジン-2
-イル-1 H-ピラゾール-5-イル) - 1 H-インダゾール,
- ・ 1- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5- { 4-メトキシ-3- [(3 R
) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル-1 H-ピラゾール,
- ・ 1-シクロペンチル-3-エチル-6- [1- (ピリジン-4-イルメチル) - 1 H
-ピラゾール-5-イル] - 1 H-インダゾール,
- ・ 4- [(5- { 4-メトキシ-3- [(3 R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキ
シ] フェニル } - 1 H-ピラゾール-1-イル) メチル] ピリジン,
- ・ 4- [5- (3-エチル-1-メチル-1 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-ピ
ラゾール-1-イル] 安息香酸,
- ・ 4- [5- (3-エチル-1-メチル-1 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-ピ
ラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド,
- ・ 3-エチル-1-メチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H
-ピラゾール-5-イル } - 1 H-インダゾール,
- ・ 4- [5- (3-エチル-1-メチル-1 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-ピ
ラゾール-1-イル] ベンゾニトリル,
- ・ 4- [5- (3-エチル-2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-ピ
ラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド,
- ・ 3-エチル-2-メチル-6- { 1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H
-ピラゾール-5-イル } - 2 H-インダゾール,
- ・ 4- [5- (3-エチル-2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-ピ
ラゾール-1-イル] ベンゾニトリル,
- ・ 6- { 1- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H-ピラゾール-5-イル

}-3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・3-エチル-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・3-エチル-6-(1-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・3-エチル-6-(1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・3-エチル-6-(1-ピリミジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

10

,
・3-エチル-6-[1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・3-エチル-6-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

20

・6-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・6-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン,

・4-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾロ-1-イル}フェノール

30

,
・3-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1H-ピラゾール-1-イル}フェノール,

・3-エチル-6-{1-[3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール,

・3-エチル-6-{1-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール,

・2-(3-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エタノール,

40

・2-(4-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エタノール,

及び、それらの薬剤学的に許容し得る塩、それらの溶媒和物、及びそれらの薬剤学的に許容し得る塩の溶媒和物であって、

ここに該化合物は、多形の形態であることができ、そして

ここに該化合物は、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物の形態であることが、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーの形態であることができる。

50

【請求項 49】

請求項 1 ないし 48 の何れかの化合物及び薬剤学的に許容し得る担体を含んでなる薬剤組成物。

【請求項 50】

請求項 49 の組成物であって、該化合物が 0.1～50mg の単位投与量で提供されるものである、組成物。

【請求項 51】

患者において PDE4 阻害を実行し、認知を増強し及び／又は精神疾患を治療するための方法であって、

該患者に請求項 1 ないし 48 の何れかの化合物の有効量を投与することを含むものである、方法。

10

【請求項 52】

請求項 51 の方法であって、該化合物が 0.01～100mg/kg 体重／日の量で投与されるものである、方法。

【請求項 53】

請求項 52 の方法であって、該患者がヒトである、方法。

【請求項 54】

請求項 51 の方法であって、該患者が認知の障害又は減退に罹っているものである、方法。

【請求項 55】

20

請求項 51 の方法であって、該患者が記憶障害に罹っているものである、方法。

【請求項 56】

請求項 55 の方法であって、該患者がアルツハイマー病、統合失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、HIV、心血管疾患、頭部外傷又は加齢性の認知減退によるものである記憶障害に罹っているものである、方法。

【請求項 57】

請求項 55 の方法であって、該患者が鬱病による記憶障害に罹っているものである、方法。

【請求項 58】

請求項 51 の方法であって、該患者が精神疾患に罹っているものである、方法。

30

【請求項 59】

請求項 58 の方法であって、該精神疾患が、統合失調症、双極性鬱病、躁鬱病、大鬱病、薬物中毒又はモルヒネ依存である、方法。

【請求項 60】

cAMP レベルの低下を伴う疾患を有する患者を治療するための方法であって、該患者に請求項 1 ないし 48 の何れかの化合物の有効量を投与することを含むものである、方法。

【請求項 61】

請求項 51 の方法であって、該患者が PDE4 酵素の阻害を起こすように治療されるものである、方法。

40

【請求項 62】

アレルギー性又は炎症性の疾患に罹っている患者を治療するための方法であって、該患者に請求項 1 ないし 48 の何れかの化合物の有効量をするを含むものである、方法。

【請求項 63】

請求項 62 の方法であって、該患者が慢性閉塞性肺疾患に罹っているものである、方法。

【請求項 64】

請求項 62 の方法であって、該患者が喘息に罹っているものである、方法。

【請求項 65】

疾患又は怪我に起因する神経変性に罹っている患者を治療する方法であって、請求項 1

50

ないし 49 の何れかの化合物の有効量を該患者に投与することを含むのである，方法。

【請求項 66】

請求項 66 の方法であって，該疾患又は怪我が，脳卒中，脊髓損傷，アルツハイマー病，多発性硬化症，粥状硬化症（ALS），又は多系統萎縮（MSA）である，方法。

【請求項 67】

請求項 54 の方法であって，該患者が記憶障害，アルツハイマー病、統合失調症，パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病，鬱病，の老化，頭部外傷，卒中，中枢神経系低酸素症，大脳の老化，多発脳梗塞性痴呆，及び急性の神経疾患，IHV 又は心血管疾患である，方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は，全体として，ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）酵素阻害の分野に関する。より具体的には，新規の化合物，例えば，アリール及びヘテロアリール置換ピラゾール化合物によるホスホジエステラーゼ 4 の選択的阻害，そのような化合物を製造する方法，そのような化合物を含んだ組成物，及びそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

環状ヌクレオチドに特異的なホスホジエステラーゼ（PDEs）は，種々の環状ヌクレオチドリン酸（cAMP 及び cGMP を含む）の加水分解を触媒する酵素の一ファミリーである。これら環状ヌクレオチドは，細胞内においてセカンドメッセンジャーとして働き，そしてメッセンジャーとして，種々のホルモンや神経伝達物質と結合した細胞表面受容体からの刺激を運ぶ。PDEs は，細胞内の環状ヌクレオチドのレベルを調節するように働き，それらのメッセンジャーの役割を終えたそのような環状モノヌクレオチドを分解することによって，環状ヌクレオチドのホメオスタシスを維持している。

20

【0003】

PDE 酵素は，cAMP 又は cGMP の分解に対するそれらの特異性，カルシウム，カルモジュリン又は cGMP による調節に対する感受性，及び種々の化合物によるそれらの選択的阻害に従って，11 のファミリーにグループ分けすることができる。例えば，PDE 1 は， Ca^{2+} /カルモジュリンによって刺激される。PDE 2 は，cGMP 依存性であり，心臓及び副腎に見出される。PDE 3 は，cGMP に阻害され，そしてこの酵素の阻害は，陽性変力性活性を生み出す。PDE 4 は，cAMP 特異的であり，その阻害は，気道の弛緩，抗炎症及び抗鬱活性を生ずる。PDE 5 は，種々の平滑筋における cGMP 含量を調節するのに重要であるらしく，従って PDE 5 の阻害は，心血管系の活性を有し得る。PDEs は明確な生化学的諸特性を有していることから，それらはおそらく，種々の形の調節を受けている。

30

【0004】

PDE 4 は，cAMP に対する低いミカエリス定数を含む種々の速度論的特性及びある種の薬物に対する感受性によって区別される。PDE 4 酵素ファミリーは，4 個の遺伝子よりなり，それらは PDE 4A，PDE 4B，PDE 4C 及び PDE 4D という，PDE 4 酵素の 4 種のアイソフォームを産生する [Wang et al., Expression, Purification and Characterization of Human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320-324 (1997)]。加えて，欠く PDE 4 アイソフォームの種々のスプライス変異体がこれまで同定されている。

40

【0005】

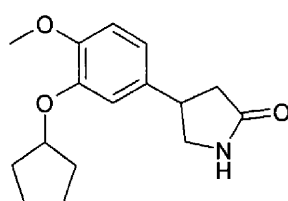
PDE 4 イソ酵素は，細胞の細胞質に局在し，既知の膜構造の如何なるものとも関連していない。PDE 4 イソ酵素は，アデノシン 5'-リン酸（AMP）への加水分解を触媒することによって，cAMP を特異的に不活性化する。cAMP 活性の調節は，炎症及び記憶を含む多くの生物学的プロセスにおいて重要である。PDE 4 イソ酵素の阻害剤，例えばロリプラム，ピクラミラスト，CDP-840 及びアリフロ（ariflo）は，強力な抗

50

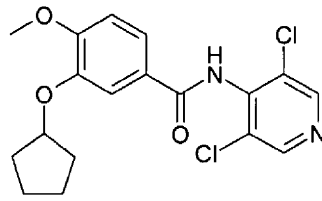
炎症剤であり、それ故、喘息や関節炎等のような、炎症が問題である疾患を治療するのに有用であろう。更には、ロリプラムは、学習試験におけるラット及びマウスの認知能力を改善する。

【0006】

【化1】



ロリプラム



ピクラミラスト

10

【0007】

ロリプラムや、ペントキシフィリン、デンプフィリン及びテオフィリン等のようなキサンチン誘導体は、PDE 4を阻害し、それらの認知増強効果のために、最近注意を集めている。cAMP及びcGMPは、多くの種々のホルモン及び神経伝達物質に対する細胞応答を仲介するセカンドメッセンジャーである。こうして、治療的に有意な効果が、PDE阻害から、及びその結果としての、神経系及び身体他の場所に位置するような中心的細胞における細胞内cAMP又はcGMPの増加の結果もたらされよう。

20

【0008】

ロリプラムは、以前は抗鬱剤として開発されていたものであるが、PDE 4酵素を選択的に阻害し、PDE酵素サブタイプの分類における標準薬剤となっている。PDE 4分野の初期の仕事は、抑鬱及び炎症に焦点が当てられており、痴呆等のような適応症も含むように拡張されてきた。〔総説については、"The PDE IV Family Of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes," John A. Lowe, III, et al., Drugs of the Future 1992, 17(9):799-8071を参照のこと。〕ロリプラムその他の第一世代のPDE 4阻害剤の更なる臨床開発は、これらの化合物の副作用プロファイルのため終了した。霊長類における主たる副作用は嘔吐であるが、げっ歯類における主たる副作用は、精巣の脱顆粒、血管平滑筋の弱体化、向精神作用、胃酸分泌の増加、及び胃の糜爛である。ヒトにおいては、主たる副作用は、悪心及び嘔吐である。こうして、治療的有用性を維持しながら、（例えば、比較的非嘔吐性という）改善された副作用プロファイルを有する選択的なPDE 4阻害剤の必要性が依然としてある。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、PDE 4酵素を、好ましくは選択的に、阻害し、そして特に、（例えば、上に論じた従来技術の化合物に比較して）比較的非嘔吐性であるなどの副作用プロファイルの改善された新規化合物に関する。特に、本発明は、アリール及びヘテロアリール置換ピラゾール化合物に関する。本発明の化合物は、同時に、細胞内に、特に神経系の細胞内に入るのを容易にする。

40

【0010】

更には、本発明は、そのような活性及び選択性を有する化合物を合成するための方法、並びに、患者、例えばPDEの阻害を必要とするヒトを含む哺乳類を治療するための、対応する薬剤組成物を提供する。治療は、好ましくは、神経学的症候群、特に抑鬱及び／又は記憶障害、取り分け大鬱病及び／又は長期記憶障害に関連付けられる状態を伴う、細胞内PDE 4レベルの上昇又はcAMPレベルの低下を伴う疾患状態の治療がより好ましい。特に、そのような鬱病及び／又は記憶障害は、少なくとも部分的には、PDE 4酵素による細胞内cAMPレベルの異化によるものであり、又はそのような疾患状態はcAMP

50

レベルの上昇により改善できる。好ましい一面においては、本発明の化合物は、そのような疾患を、嘔吐その他の副作用を誘発しない投与量においてP D E 4 酵素を阻害することによって、改善する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

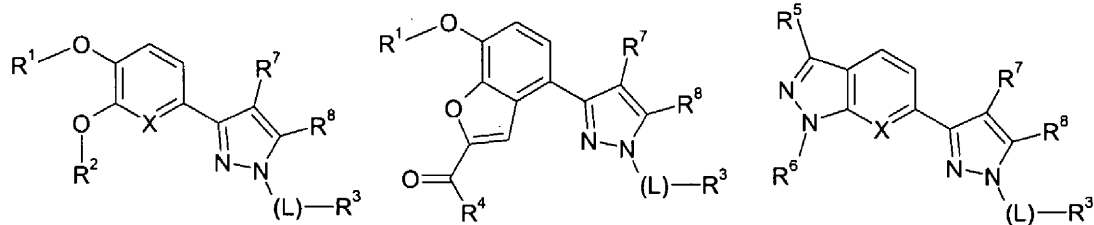
本発明は、新規化合物、例えば、アリール及びヘテロアリール置換ピラゾール化合物による選択的なP D E 4 阻害、そのような化合物を製造する方法、そのような化合物を含んだ組成物、及びそれらを使用する方法に関する。

【0012】

本発明は、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX又はXの化合物：

10

【化2】

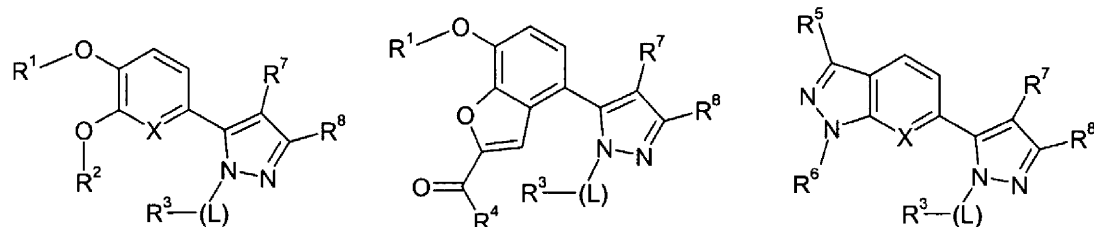


I

II

III

20



IV

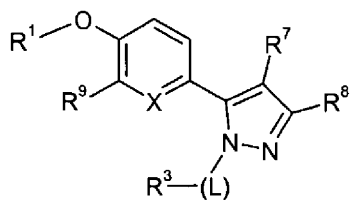
V

VI

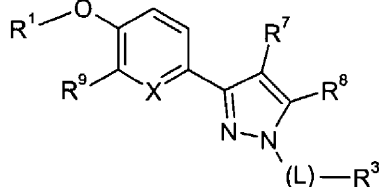
30

【0013】

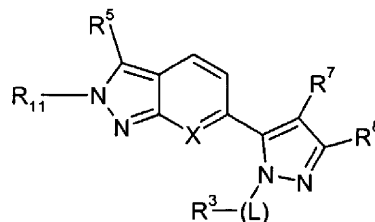
【化 3】



VII

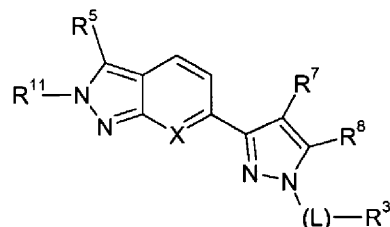


VIII



IX

10



X

20

【0014】

〔式中、

Xは、CH又はNであり；

【0015】

Lは、単結合であるか；C₁～C₆の直鎖の又は分枝のあるアルキレンであって、ここに1個のCH₂基はO，NH，NR¹若しくはSにより置換されていてよく、無置換であるか又はオキソ，ハロゲン（好ましくはF），ヒドロキシ，シアノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；(CH₂)_nCONH；(CH₂)_nOCONH；(CH₂)_nCON(C₁～C₆-アルキル)；(CH₂)_nNHCO；(CH₂)_nCONHSO₂；(CH₂)_nSO₂NH；(CH₂)_nSO₂；又は(CH₂)_nCO₂であり（例えば、単結合，CH₂CONH，SO₂，CH₂CO₂，CH₂CO）；

30

【0016】

nは、0ないし3であり；

【0017】

R¹は、1～4個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲンによって1回若しくは2回以上置換されたものであり（例えば、CH₃，CHF₂）；

【0018】

R²は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン，オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており，ここに，-CH₂CH₂-基の1個若しくは2個以上が，各場合において-CH=CH-基若しくは-C≡C-基に置き換えられていてよいものであるか（例えば，CH₃，CHF₂）；

40

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン，オキソ，1～4個の炭素原子を有するアルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか（例えば，シクロペンチル）；

ヘテロ環基であって、飽和しているか，部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり，5～10個の環原子を有しており，そのうち少なくとも1個の環原子がN，O若しく

50

はS原子であり（例えば、3-チエニル、2-チエニル、3-テトラヒドロフラニル）、無置換であるか又はハロゲン、アリアル、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか（例えば、テトラヒドロフラニル）、

6～14個の炭素原子を有するアリアルであって、無置換であるか又はハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド（例えば、アセタミド）、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

10

7～16個の炭素原子を有するアリアルアルキルであって、無置換であるか又は、好ましくはアリアル部分において、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド（例えば、アセタミド）、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか（例えば、ベンジル、ジフルオロベンジル）、

20

5～14個の炭素原子を有する部分的に不飽和である炭素環基（例えば、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、インダニル、及びテトラヒドロナフテニル）であって、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ若しくはそれらの組み合わせにより1回又は2回以上置換されたものであるか、

8～16個の炭素原子を有するアリアルアルケニルであって、アルケニル部分が5個までの炭素原子を有しており、無置換であるか又は、好ましくはアリアル部分において、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド（例えば、アセタミド）、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

30

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリアル、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか、

40

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えば、シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチル）であって、無置換であるか又は、ハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

【0019】

50

R³は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば、 C_2H_5 、 $CH(CH_3)_2$ 、 n -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル）；

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル）；

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ（例えば、 OCF_3 ）、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、 $-SO_2-N(R^{10})_2$ 、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ（例えば、 $-OCH_2CH_2OH$ ）、アルコキシアルコキシ（例えば、メトキシエトキシ（ $CH_3OCH_2CH_2O-$ ）、アルコキシアルコキシアルキル（例えば、 $CH_3OCH_2CH_2OCH_2-$ ）、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、アシルオキシ（例えば、アセトキシ）、アシルアミド（例えば、アセタミド）、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたフラニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピロリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル、無置換の若しくは $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル、無置換の若しくは $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、無置換の若しくは $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、無置換の若しくは $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル、アルキルスルホンイミド（例えば、 $CH_3SO_2-NHCO-$ ）、アリール部分がハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ若しくはそれらの組み合わせにより置換されていてよいアリールスルホンイミド（例えば、 $C_6H_5SO_2-NHCO-$ ）、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか（例えば、フェニル、プロモフェニル、シアノフェニル、ニトロフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、メチルフェニル、ジメチルフェニル、メトキシフェニル、 $-CONH_2$ により置換されたビフェニル、及びビフェニル若しくは $-CONH_2$ により置換されたフェニル）；

ヘテロ環基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくは

10

20

30

40

50

はS原子であり、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン化アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、アシルオキシ、テトラゾリル、アルキルスルホンイミド、アリールスルホンイミド、アリール、オキソ、アシルアミド（例えば、アセタミド）若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか（例えば、ピリジル、メチルピリジル、ベンゾチアゾリル）、

10

7～16個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、無置換であるか又は、好ましくはアリール部分において、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル（例えば、 CF_3 ）、ハロゲン化アルコキシ（例えば、 OCF_3 ）、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、アシルオキシ（例えば、アセトキシ）、アシルアミド（例えば、アセタミド）、テトラゾリル、アルキルスルホンイミド、アリールスルホンイミド、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたもの、及び／又は、アルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか（例えば、ベンジル、メチルベンジル、*tert*-ブチルベンジル、メトキシベンジル、ジメトキシベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、トリフルオロメチルベンジル、トリフルオロメトキシベンジル、クロロベンジル、アミノベンジル、ニトロベンジル、メトキシカルボニルベンジル、メチルスルホニルベンジル、フェネチル、フェンプロピル）、

20

ヘテロ環ーアルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ハロゲン化アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、アシルオキシ、テトラゾリル、アルキルスルホンイミド、アリールスルホンイミド、アリール、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか（例えば、ピリジルメチル）、

30

40

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えば、シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチル）であって、無置換であるか又は、ハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；又は

3～8個の炭素原子を有するアルコキシアルキルであり；

【0020】

R^4 は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若

50

しくは $-C \equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば， CH_3 ）；

【0021】

R^5 は、H であるか、又は

1～6 個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲンにより 1 回若しくは 2 回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の 1 個若しくは 2 個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C \equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば， CH_3 ， C_2H_5 ）；

【0022】

R^6 は、H であるか、又は

10

1～6 個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、ヒドロキシ若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の 1 個若しくは 2 個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C \equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか、

2～6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル（ $CH_2CH_2OCH_3$ ））、エトキシメチル（ $CH_2OCH_2CH_3$ ））であり、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか；

20

2～6 個の炭素原子を有するアルコシカルボニル（ $-C(=O)O-$ アルキル）であるか（例えば， $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ ）；

$-CO-NR^5R^{12}$ であるか；

3～8 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか（例えば、シクロペンチル）；

30

4～16 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えば、シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチル）であって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか；

6～14 個の炭素原子を有するアリールであって、無置換であるか又はハロゲン， CF_3 ， OCF_3 ，アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，ニトロ，メチレンジオキシ，エチレンジオキシ，アミノ，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，ヒドロキシアルコキシ，カルボキシ，シアノ，アシル，アルコシカルボニル，アルキルチオ，アルキルスルフィニル，アルキルスルホニル，フェノキシ，アシルアミド（例えば，アセタミド），及びアシルオキシ（例えば，アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか；

40

7～16 個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、無置換であるか又は、好ましくはアリール部分において、ハロゲン， CF_3 ， OCF_3 ，アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，ニトロ，メチレンジオキシ，エチレンジオキシ，アミノ，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，ヒドロキシアルコキシ，カルボキシ，シアノ，アシル，アルコシカルボニル，アルキルチオ，アルキルスルフィニル，アルキルスルホニル，フェノキシ，アシルアミド（例えば，アセタミド），及びアシルオキシ（例えば，アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか；

50

ヘテロ環基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり（例えば、3-チエニル、2-チエニル、3-テトラヒドロフラニル、2-ピリミジニル、4-テトラヒドロピラニル）、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、又は

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであり；

【0023】

R^7 は、H、ハロゲン、又は1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであり、そして該アルキルは、無置換であるか又はハロゲンにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

【0024】

R^8 は、H、ハロゲン、1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであり、ここに、該アルキルは、無置換であるか又はハロゲン若しくはヒドロキシ（例えば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、ヒドロキシメチル、2-(2-ヒドロキシ)プロピル、ヒドロキシメチル)、カルボキシ、2～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル）、2～6個の炭素原子を有する $-CO-$ アルキル（例えば、 CH_3CO ）、若しくはフェニルにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

【0025】

R^9 は、ハロゲン（例えば、F）であり；そして

【0026】

R^{10} は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば、 CH_3 、 CHF_2 ）；又は

2～8個の炭素原子を有するアルコキシであって、無置換であるか又はハロゲンにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

【0027】

R^{11} は、Hであるか、

1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば、メチル、エチルプロピル）であって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか

(例えば, CH_3 , C_2H_5) ; 又は

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN, O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び/又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであり(例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル、ピロリジニルエチル) ;

10

【0028】

R^{12} は、Hであるか、

1～6個の炭素原子を有するアルキル(例えば、メチル、エチルプロピル)であって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであるか(例えば、 CH_3 , C_2H_5) ;

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか(例えば、シクロペンチル) ; 又は

20

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN, O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び/又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものである(例えば、フリルメチル)。] 及びそれらの薬剤学的に許容し得る塩又は溶媒和物(例えば、水和物)、又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩の溶媒和物より選択される化合物を含む。

30

【0029】

本発明の更なる化合物面によれば、化合物は、式I, II, III, IV, V, VI, VII又はVIIIであって、Lは、 $(\text{CH}_2)_n\text{OCONH}$ 、特に、Lが $(\text{CH}_2)_n\text{OCONH}$ である式IVの化合物である。

【0030】

本発明の更なる化合物面によれば、化合物は、式I, II, III, IV, V, VI, VII又はVIII, 特にIV又はVであり、ここに、 R^3 は、6～14個の炭素原子を有するアリール(特に、フェニル又はビフェニル)であり、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ (ここに、 R^{10} は好ましくはH, アルキル又はアルコキシである)、アミノスルホニル、無置換であるか若しくはハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\sim 8$ アルコキシカルボニル及び/又はベンジルで置換されたフラニル、無置換であるか若しくはハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\sim 8$ アルコキシカルボニル及び/又はベンジルで置換されたピロリル、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\sim 8$ アルコキシカルボニル及び/又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\sim 8$ アルコキシカルボニル及び/又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_2\sim 8$ アルコキシカルボニル及び/又はベンジルにより置換されたイミダゾリル、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、

40

50

C₁~4アルコキシ, C₂~8アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル, 無置換の若しくはハロゲン, C₁~4アルキル, C₁~4アルコキシ, C₂~8アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル, C₁~4アルキル, C₂~8アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル, C₁~4アルキル, C₂~8アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル, C₁~4アルキル, C₂~8アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル, 無置換の若しくはC₁~4アルキル, C₂~8アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル, 又は, アリール部分がハロゲン若しくはC₁~4アルコキシにより置換されたアリールスルホンイミド (例えば, C₆H₅SO₂-NHCO-) より選ばれる少なくとも1個の置換基により置換されている。

10

【0031】

本発明の更なる化合物面によれば, 化合物は, 式IX又はX, 例えば式IXである。

【0032】

本発明の更なる化合物面によれば, 化合物は, 式I, II, III, IV, V, VI, VII又はVIIIであって, 特に, R³は, -SO₂-N(R¹⁰)₂, アルコキシアルコキシ (例えば, メトキシエトキシ), アルコキシアルコキシアルキル (例えば, CH₃OCH₂CH₂OCH₂-) 又はベンジルオキシにより少なくとも1回置換されたアリールである。

【0033】

本発明の更なる化合物面によれば, 化合物は, 式III又はVIであり, ここにR⁶は, 1~6個の炭素原子を有するアルキルであって, ヒドロキシにより少なくとも1回置換されたものであるか; 2~6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル (例えば, メトキシエチル, エトキシメチル) であって, 無置換であるか又はハロゲン, オキソ, 若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか; 2~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル (-C(=O)O-アルキル) であるか (例えば, -C(=O)OCH(CH₃)₂); 又は-CO-NR⁵R¹²である。

20

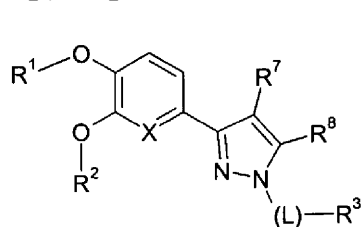
【0034】

本発明の方法面によれば, cAMPレベルの低下及び／又は細胞内PDE4レベルの上昇を伴う疾患状態 (例えば, 記憶障害) に罹っている患者 (ヒト等の哺乳類) を治療する方法であって, 式I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX又はX及び, それらの薬剤学的に許容し得る塩又は溶媒和物 (例えば, 水和物), 又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩の溶媒和物より選ばれる化合物を患者に投与することを含んでなるものである方法が提供される:

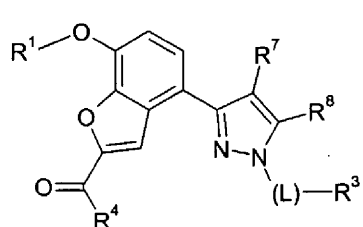
30

【0035】

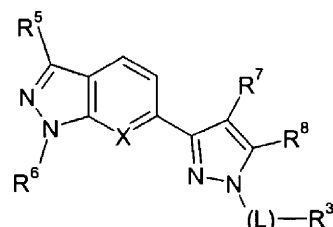
【化 4】



I

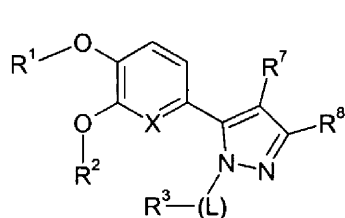


II

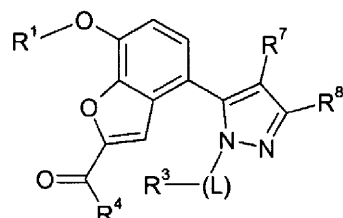


III

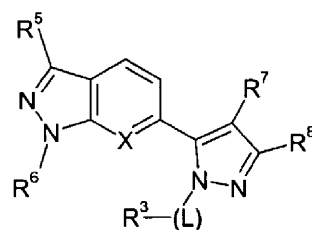
10



IV

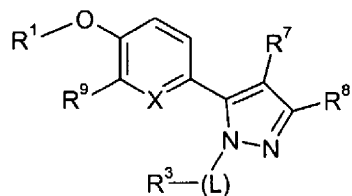


V

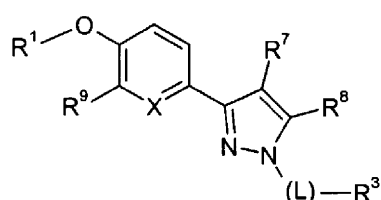


VI

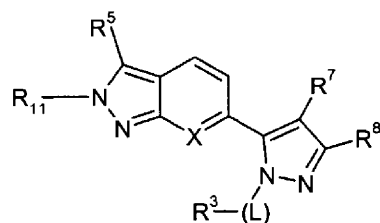
20



VII

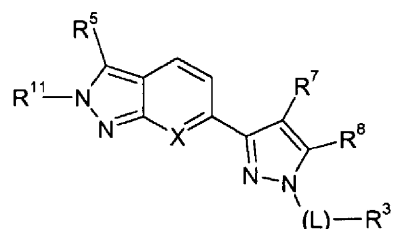


VIII



IX

30



X

40

【0036】

〔式中、

Xは、CH又はNであり；

【0037】

Lは、単結合であるか；C₁～C₆の直鎖の又は分枝のあるアルキレンであって、ここに1個のCH₂基はO，NH，NR¹若しくはSにより置換されていてよく、無置換であるか又はオキソ，ハロゲン（好ましくはF），ヒドロキシ，シアノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；(CH₂)_nCONH；(CH₂)_nOCO NH；(CH₂)_nCON(C₁～₆-アルキル)；(CH₂)_nNHCO；(CH₂

50

) $n\text{CONHSO}_2$; $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}$; $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$; 又は $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2$ であり (例えば, 単結合, CH_2CONH , SO_2 , CH_2CO_2 , CH_2CO);

【0038】

n は, 0 ないし 3 であり;

【0039】

R^1 は, 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルであって, 無置換であるか又はハロゲンによって 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであり (例えば, CH_3 , CHF_2);

【0040】

R^2 は, H であるか,

10

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルであって, 無置換であるか又はハロゲン, オキソ若しくはこれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されており, ここに, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の 1 個若しくは 2 個以上が, 各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであるか (例えば, CH_3 , CHF_2);

3 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキルであって, 無置換であるか又はハロゲン, オキソ, 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか (例えば, シクロペンチル);

ヘテロ環基であって, 飽和しているか, 部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり, 5 ~ 10 個の環原子を有しており, そのうち少なくとも 1 個の環原子が N, O 若しくは S 原子であり (例えば, 3-チエニル, 2-チエニル, 3-テトラヒドロフラニル), 無置換であるか又はハロゲン, アリール, アルキル, アルコキシ, シアノ, ハロゲン化アルキル (例えば, トリフルオロメチル), ニトロ, オキソ, アミノ, アルキルアミノ, ジアルキルアミノ若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか (例えば, テトラヒドロフラニル),

20

6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリールであって, 無置換であるか又はハロゲン, CF_3 , OCF_3 , アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, ニトロ, メチレンジオキシ, エチレンジオキシ, アミノ, アルキルアミノ, ジアルキルアミノ, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, カルボキシ, シアノ, アシル, アルコキシカルボニル, アルキルチオ, アルキルスルフィニル, アルキルスルホニル, フェノキシ, アシルアミド (例えば, アセタミド), 及びアシルオキシ (例えば, アセトキシ) 若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか,

30

7 ~ 16 個の炭素原子を有するアリールアルキルであって, 無置換であるか又は, 好ましくはアリール部分において, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, ニトロ, メチレンジオキシ, エチレンジオキシ, アミノ, アルキルアミノ, ジアルキルアミノ, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, カルボキシ, シアノ, アシル, アルコキシカルボニル, アルキルチオ, アルキルスルフィニル, アルキルスルホニル, フェノキシ, アシルアミド (例えば, アセタミド), 及びアシルオキシ (例えば, アセトキシ) 若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか (例えば, ベンジル, ジフルオロベンジル),

40

5 ~ 14 個の炭素原子を有する部分的に不飽和である炭素環基 (例えば, シクロヘキセニル, シクロヘキサジエニル, インダニル, 及びテトラヒドロナフテニル) であって, 無置換であるか又はハロゲン, アルキル, アルコキシ, ニトロ, シアノ, オキソ若しくはそれらの組み合わせにより 1 回又は 2 回以上置換されたものであるか,

8 ~ 16 個の炭素原子を有するアリールアルケニルであって, アルケニル部分が 5 個ま

50

での炭素原子を有しており、無置換であるか又は、好ましくはアリール部分において、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド（例えば、アセタミド）、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、

ヘテロ環－アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか、

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えば、シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチル）であって、無置換であるか又は、ハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

【0041】

R 3は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば、 C_2H_5 、 $CH(CH_3)_2$ 、 n -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル）；

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル）；

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルコキシ（例えば、 OCF_3 ）、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、 $-SO_2-N(R^{10})_2$ 、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ（例えば、 $-OCH_2CH_2OH$ ）、アルコキシアルコキシ（例えば、 $CH_3OCH_2CH_2OCH_2-$ ）、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、フェニル、ハロゲン化フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、アシルオキシ（例えば、アセトキシ）、アシルアミド（例えば、アセタミド）、無置換の若しくはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-8} アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたフラニル、無置換の若しくはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-8} アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピロリル、無置換の若しくはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-8} アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-8} アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、無置換の若しくはハ

ロゲン, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_1 \sim 4$ アルコキシ, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイミダゾリル, 無置換の若しくはハロゲン, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_1 \sim 4$ アルコキシ, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル, 無置換の若しくはハロゲン, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_1 \sim 4$ アルコキシ, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル, 無置換の若しくは $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル, 無置換の若しくは $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル, 無置換の若しくは $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル, 無置換の若しくは $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル, アルキルスルホニイミド (例えば, $CH_3SO_2-NHCO-$), アリール部分がハロゲン, $C_1 \sim 4$ アルキル, $C_1 \sim 4$ アルコキシにより置換されていてよいアリールスルホニイミド (例えば, $C_6H_5SO_2-NHCO-$), 若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか (例えば, フェニル, プロモフェニル, シアノフェニル, ニトロフェニル, フルオロフェニル, ジフルオロフェニル, トリフルオロメトキシフェニル, メチルフェニル, ジメチルフェニル, メトキシフェニル, $-CONH_2$ により置換されたビフェニル, 及びビフェニル若しくは $-CONH_2$ により置換されたフェニル),

10

ヘテロ環基であって, 飽和しているか, 部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり, 5～10個の環原子を有しており, そのうち少なくとも1個の環原子がN, O若しくはS原子であり, 無置換であるか又はハロゲン, アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン化アルキル (例えば, トリフルオロメチル), ハロゲン化アルコキシ, ニトロ, メチレンジオキシ, エチレンジオキシ, アミノ, アルキルアミノ, ジアルキルアミノ, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, カルボキシ, シアノ, アシル, アルコキシカルボニル, アルキルチオ, アルキルスルフィニル, アルキルスルホニル, アリールスルフィニル, アリールスルホニル, フェニル, ハロゲン化フェニル, フェノキシ, アシルオキシ, テトラゾリル, アルキルスルホニイミド, アリールスルホニイミド, アリール, オキソ, アシルアミド (例えば, アセタミド) 若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか (例えば, ピリジル, メチルピリジル, ベンゾチアゾリル),

20

30

7～16個の炭素原子を有するアリールアルキルであって, 無置換であるか又は, 好ましくはアリール部分において, ハロゲン, アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン化アルキル (例えば, CF_3), ハロゲン化アルコキシ (例えば, OCF_3), ニトロ, メチレンジオキシ, エチレンジオキシ, アミノ, アルキルアミノ, ジアルキルアミノ, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, カルボキシ, シアノ, アシル, アルコキシカルボニル, アルキルチオ, アルキルスルフィニル, アルキルスルホニル, アリールスルフィニル, アリールスルホニル, フェニル, ハロゲン化フェニル, フェノキシ, アシルオキシ (例えば, アセトキシ), アシルアミド (例えば, アセタミド), テトラゾリル, アルキルスルホニイミド, アリールスルホニイミド, 若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたもの, 及び／又は, アルキル部分においてハロゲン, オキソ, シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか (例えば, ベンジル, メチルベンジル, t -ブチルベンジル, メトキシベンジル, ジメトキシベンジル, フルオロベンジル, ジフルオロベンジル, トリフルオロメチルベンジル, トリフルオロメトキシベンジル, クロロベンジル, アミノベンジル, ニトロベンジル, メトキシカルボニルベンジル, メチルスルホニルベンジル, フェネチル, フェンプロピル),

40

ヘテロ環-アルキル基であって, 飽和しているか, 部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり, 5～10個の環原子を有しており, そのうち少なくとも1個の環原子がN

50

，O若しくはS原子であり，無置換であるか又は，ヘテロ環部分において，ハロゲン，アルキル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン化アルキル（例えば，トリフルオロメチル），ハロゲン化アルコキシ，ニトロ，メチレンジオキシ，エチレンジオキシ，アミノ，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，ヒドロキシアルコキシ，カルボキシ，シアノ，アシル，アルコキシカルボニル，アルキルチオ，アルキルスルフィニル，アルキルスルホニル，アリールスルフィニル，アリールスルホニル，フェニル，ハロゲン化フェニル，フェノキシ，アシルオキシ，テトラゾリル，アルキルスルホンイミド，アリールスルホンイミド，アリール，オキソ，若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され，及び／又はアルキル部分においてハロゲン，オキソ，シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであるか（例えば，ピリジルメチル），

10

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えば，シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチル）であって，無置換であるか又は，ハロゲン，オキソ，アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；又は

3～8個の炭素原子を有するアルコキシアルキルであり；

【0042】

R⁴は，1～6個の炭素原子を有するアルキルであって，無置換であるか又はハロゲン，オキソ，若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており，ここに， $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が，各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば， CH_3 ）；

20

【0043】

R⁵は，Hであるか，又は

1～6個の炭素原子を有するアルキルであって，無置換であるか又はハロゲンにより1回若しくは2回以上置換されており，ここに， $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が，各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば， CH_3 ， C_2H_5 ）；

【0044】

R⁶は，Hであるか，又は

30

1～6個の炭素原子を有するアルキルであって，無置換であるか又はハロゲン，オキソ，ヒドロキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており，ここに， $-CH_2CH_2-$ 基の1個若しくは2個以上が，各場合において $-CH=CH-$ 基若しくは $-C\equiv C-$ 基に置き換えられていてよいものであるか，

2～6個の炭素原子を有するアルコキシアルキル（例えば，メトキシエチル（ $CH_2CH_2OCH_3$ ），エトキシメチル（ $CH_2OCH_2CH_3$ ））であり，無置換であるか又はハロゲン，オキソ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

40

2～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル（ $-C(=O)O-$ アルキル）であるか（例えば， $-C(=O)OCH(CH_3)_2$ ）；

$-CO-NR^5R^{12}$ であるか；

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって，無置換であるか又はハロゲン，オキソ，アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか（例えば，シクロペンチル）；

50

4～16個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えば、シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチル）であって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

6～14個の炭素原子を有するアリールであって、無置換であるか又はハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド（例えば、アセタミド）、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

10

7～16個の炭素原子を有するアリールアルキルであって、無置換であるか又は、好ましくはアリール部分において、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、アシルアミド（例えば、アセタミド）、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか；

20

ヘテロ環基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり（例えば、3-チエニル、2-チエニル、3-テトラヒドロフラニル、2-ピリミジニル、4-テトラヒドロピラニル）、無置換であるか又はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか、又は

30

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN、O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであり；

【0045】

R^7 は、H、ハロゲン、又は1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、ここに、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであり、そして該アルキルは、無置換であるか又はハロゲンにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

40

【0046】

R^8 は、H、ハロゲン、1～6個の炭素原子を有するアルキルであって、ここに、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであり、ここに、該アルキルは、無置換であるか又はハロゲン若しくはヒドロキシ（例えば、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、ヒドロキシメチル、2-(2-ヒドロキシ)プロピル、ヒドロキシメチル)、カルボキシ、2～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル）、2～6個の炭素原子

50

を有する $-\text{CO}-$ アルキル（例えば、 CH_3CO ），若しくはフェニルにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

【0047】

R^9 は、ハロゲン（例えば、F）であり；そして

【0048】

R^{10} は、Hであるか、

1～8個の炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ若しくはこれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば、 CH_3 ， CHF_2 ）；又は

10

2～8個の炭素原子を有するアルコキシであって、無置換であるか又はハロゲンにより1回若しくは2回以上置換されたものであり；

【0049】

R^{11} は、Hであるか、

1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば、メチル，エチルプロピル）であって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ，若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており、ここに、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が、各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば、 CH_3 ， C_2H_5 ）；又は

20

ヘテロ環-アルキル基であって、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり、5～10個の環原子を有しており、そのうち少なくとも1個の環原子がN，O若しくはS原子であり、無置換であるか又は、ヘテロ環部分において、ハロゲン，アリール，アルキル，アルコキシ，シアノ，ハロゲン化アルキル（例えば，トリフルオロメチル），ニトロ，オキソ，アミノ，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され、及び／又はアルキル部分においてハロゲン，オキソ，シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものであり（例えば，テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル，ピロリジニルエチル）；

30

【0050】

R^{12} は、Hであるか、

1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば，メチル，エチルプロピル）であって、無置換であるか又はハロゲン，オキソ，若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されており，ここに， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基の1個若しくは2個以上が，各場合において $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基若しくは $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基に置き換えられていてよいものであるか（例えば， CH_3 ， C_2H_5 ）；

40

3～8個の炭素原子を有するシクロアルキルであって，無置換であるか又はハロゲン，オキソ，アルキル若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換されたものであるか（例えば，シクロペンチル）；又は

ヘテロ環-アルキル基であって，飽和しているか，部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であり，5～10個の環原子を有しており，そのうち少なくとも1個の環原子がN，O若しくはS原子であり，無置換であるか又は，ヘテロ環部分において，ハロゲン，アリール，アルキル，アルコキシ，シアノ，ハロゲン化アルキル（例えば，トリフルオロメチル），ニトロ，オキソ，アミノ，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，カルボキシ若しくはそれらの組み合わせにより1回若しくは2回以上置換され，及び／又はアルキル部分

50

においてハロゲン、オキソ、シアノ若しくはそれらの組み合わせにより置換されたものである（例えば、フリルメチル）。]

【0051】

本発明の更なる方法面によれば、化合物は、式 I, II, III, IV, V, VI, VII 又は VIII であって、L は、 $(CH_2)_n O C O N H$ 、特に、L が $(CH_2)_n O C O N H$ である式 IV の化合物である。

【0052】

本発明の更なる方法面によれば、化合物は、式 I, II, III, IV, V, VI, VII 又は VIII、特に IV 又は V であり、ここに、 R^3 は、6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール（特に、フェニル又はビフェニル）であり、 $-C O - N (R^{10})_2$ （ここに、 R^{10} は好ましくは H, アルキル又はアルコキシである）、アミノスルホニル、無置換であるか若しくはハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルで置換されたフラニル、無置換であるか若しくはハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルで置換されたピロリル、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイミダゾリル、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたペラジニル、無置換の若しくは $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル、又は、アリール部分がハロゲン若しくは $C_1 \sim 4$ アルコキシにより置換されたアリールスルホンイミド（例えば、 $C_6H_5 S O_2 - N H C O -$ ）より選ばれる少なくとも 1 個の置換基により置換されている。

【0053】

;

本発明の更なる方法面によれば、化合物は、式 IX 又は X、例えば式 IX である。

【0054】

本発明の更なる方法面によれば、化合物は、式 I, II, III, IV, V, VI, VII 又は VIII であって、特に、 R^3 は、 $-S O_2 - N (R^{10})_2$ 、アルコキシアルコキシ（例えば、メトキシエトキシ）、アルコキシアルコキシアルキル（例えば、 $C H_3 O C H_2 C H_2 O C H_2 -$ ）又はベンジルオキシにより少なくとも 1 回置換されたアリールである。

【0055】

本発明の更なる方法面によれば、化合物は、式 III 又は VI であり、ここに R^6 は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであって、ヒドロキシにより少なくとも 1 回置換されたものであるか；2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、エトキシメチル）であって、無置換であるか又はハロゲン、オキソ、若しくはそれらの組み合わせにより 1 回若しくは 2 回以上置換されたものであるか；2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル（ $-C (=O) O -$ アルキル）であるか（例えば、 $-C (=O) O C H (C H_3)_2$ ）；又は $-C O N R^5 - R^{12}$ である。

【0056】

本発明の化合物は、動物、例えば哺乳類、特にヒトにおいて、P D E 4 の活性を阻害又は調節するのに有効である。これらの化合物は、神経学的活性を、特にそのような活性が長期記憶を含む認知に影響する場合に、示す。これらの化合物はまた、c A M P レベルの減少が関与している疾患を治療するのに有効である。これには、限定するものではない

が、炎症性疾患が含まれる。これらの化合物はまた、抗鬱剤としても機能するであろうし、また認知の、及び統合失調症の陰性症状を治療するのにも有用であろう。

【0057】

PDE 4 阻害活性、PDE 4 阻害活性の選択性、及びPDE 4 イソ酵素の阻害の選択性を測定するためのアッセイは、本技術分野において知られている。例えば、参照によりここに組み込まれる米国特許6,136,821を参照のこと。

【0058】

ハロゲンとは、本明細書において、F、Cl、Br及びIをいう。より好ましいハロゲンは、F及びClである。

【0059】

アルキルは、直鎖の又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基を意味する。適したアルキル基としては、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-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、及びドデシルが挙げられる。適したアルキル基のその他の例としては、1-、2-又は3-メチルブチル、1, 1-, 1, 2-又は2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1-, 2-, 3-又は4-メチルペンチル、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-又は3, 3-ジメチルブチル、1-又は2-エチルブチル、エチルメチルプロピル、トリメチルプロピル、メチルヘキシル、ジメチルペンチル、エチルペンチル、エチルメチルブチル、ジメチルブチルその他が挙げられる。

【0060】

これらのアルキル基は、1個又は2個以上の $-CH_2CH_2-$ 基が、各場合において $-CH=CH-$ 基又は $-CH\equiv CH-$ 基によって置き換えられていてもよい。適したアルケニル基又はアルキニル基は、1-プロペニル、2-プロペニル、1-プロピニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ブチニル、1, 3-ブタジエニル、及び3-メチル-2-ブテニルである。

【0061】

アルキル基、ヘテロ環-アルキル基、シクロアルキル-アルキル基及びアルコキシアルキル基において、「アルキル」は、通常約13個までの炭素原子を有する2価のアルケレン基をいう。アリールアルキル基の場合には、「アルキル」部分は、例えば、10個までの炭素原子、好ましくは1~6個の炭素原子を有する。ヘテロ環-アルキル基においては、「アルキル」部分は、例えば1~12個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を有する。アルコキシアルキル基においては、「アルキル」部分は、好ましくは2~7個の炭素原子を有する。シクロアルキルアルキル基においては、「アルキル」部分は、例えば、1~13個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を有する。

【0062】

アルキルが置換基（例えば、アリール及びヘテロ環基上のアルキル置換基）であるか又は置換基の一部（例えば、アリールのアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルホニル置換基）である場合においては、アルキル部分は、好ましくは1~12個の炭素原子、特に1~8個の炭素原子を、取り分け1~4個の炭素原子を有する。

【0063】

アルコキシは、アルキル-O-基を意味し、ここにアルキルアルキル部分は1~8個の炭素原子を有し、例えばハロゲンにより、置換されていることができる。適したアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、及びトリフルオロメトキシが挙げられる。好ましいアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ及びジフルオロメトキシである。

【0064】

同様に、アルコキシカルボニルは、アルキル-O-CO-基を意味し、ここにアルキル部分は1~8個の炭素原子、例えば2~6個の炭素原子を有する。

【0065】

アルコキシアルコキシは、アルキル－O－アルキル－O－基を意味し、ここにアルキル部分の各々は、1～8個の炭素原子（例えば、1～4個の炭素原子）を有し、そして、例えばハロゲンにより、置換されていることができる。適したアルコキシアルコキシ基としては、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、イソプロポキシメトキシが挙げられる。

【0066】

アルコキシアルコキシアルキルは、アルキル－O－アルキル－O－アルキル－基を意味し、ここにアルキル部分の各々は1～8個の炭素原子（例えば、1～4個の炭素原子）を有し、そして、例えばハロゲンにより、置換されていることができる。適したアルコキシアルコキシアルキルとしては、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ が挙げられる。

10

【0067】

アルケニルは、2～12個の炭素原子を含み、1個又は2個以上の $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 構造が $-\text{CH}=\text{CH}-$ に置き換えられている、直鎖又は分枝鎖の脂肪族基をいう。好ましいアルケニル基は、エテニル、1-プロペニル、2-メチルエテニル、1-ブテン、2-ブテン、1-ペンテニル、及び2-ペンテニルである。アリールアルケニル基においては、アルケニルは、好ましくは2～5個の炭素原子を有するアルケニレン基をいう。

【0068】

シクロアルキルは、3～8個、好ましくは4～6個、より好ましくは5個の炭素原子を有する、単環の、二環の又は三環の飽和炭化水素基をいう。適したシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びノルボルニルが挙げられる。他の適したシクロアルキル基としては、スピロペンチル、ビスクロ[2.1.0]ペンチル、ビスクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.4]ヘプチル、スピロ[2.5]オクチル、ビスクロ[5.1.0]オクチル、スピロ[2.6]ノニル、ビスクロ[2.2.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプチル、及びビスクロ[4.2.0]オクチルが挙げられる。

20

【0069】

シクロアルキル基は、ハロゲン、オキソ及び／又はアルキルにより置換されていることができる。

【0070】

シクロアルキルアルキルは、シクロアルキル－アルキル－基をいい、ここにシクロアルキル部分及びアルキル部分は、上に記述したところに従う。適した例としては、シクロペンチルエチル及びシクロプロピルメチルが挙げられる。

30

【0071】

アリールは、基として、それ自体置換基として、又は基若しくは置換基の一部として、6～14個の炭素原子、好ましくは6～12個の炭素原子を含んだ芳香族炭素環基をいう。適したアリール基としては、フェニル、ナフチル及びビフェニルが挙げられる。置換されたアリール基としては、限定するものではないが、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシ、シアノ、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、フェノキシ、及びアシルオキシ（例えば、アセトキシ）により1回又は2回以上置換されている上述のアリール基が挙げられる。

40

【0072】

アリールアルキルは、アリール－アルキル－基をいい、ここにアリール部分及びアルキル部分は、上に記述したところに従う。適した例としては、1-フェネチル、2-フェネチル、フェンプロピル、フェンブチル、フェンペンチル、及びナフチレンメチルが挙げられる。

【0073】

アリールアルケニルは、アリール－アルケニル－基をいい、ここにアリー部分及びアル

50

ケニル部分は、アリール及びアルケニルについて上述したところに従う。適した例としては、3-アリール-2-プロペニルが挙げられる。

【0074】

ヘテロ環基は、飽和しているか、部分的に飽和しているか又は完全に不飽和のヘテロ環基であり、1個又は2個の環を有し、合計で5～10個の環原子を有し、ここに環原子のうちの少なくとも1個はN、O若しくはS原子である。好ましくは、ヘテロ環基は、1～3個、特に1～2個の、N、O若しくはSから選ばれるヘテロの環原子を有する。適した飽和の及び部分的に飽和のヘテロ環基としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリルその他が挙げられる。適したヘテロアリール基としては、限定するものではないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、キノリニル、ナフチリジニル、アザインドリル（例えば、7-アザインドリル）、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルその他が挙げられる。好ましいヘテロ環基及びヘテロアリール基としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2-チエニル、3-チエニル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-又は8-キノリニル、7-アザインドリル、及び1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-又は8-イソキノリニルが挙げられる。

10

【0075】

置換されたヘテロ環基は、上述のヘテロ環基であって、1箇所又は1箇所以上において、例えば、ハロゲン、アリール、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノにより置換されたものをいう。

20

【0076】

ヘテロ環-アルキルは、ヘテロ環-アルキル-基をいい、ここにヘテロ環部分及びアルキル部分は、上に記述したところに従う。適した例は、ピリジルメチル、チエニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、イソキノリニルメチル、ピリジリエチル及びチエニリエチルである。

【0077】

部分的に不飽和の炭素環構造は、5～14個の炭素原子、好ましくは6～10個の炭素原子を含んだ非芳香族の単環又は二環の構造であり、ここに該環構造は、少なくとも1個のC=C結合を含む。適した例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロナフテニル及びインダン-2-イルである。

30

【0078】

アシルは、1～13個の炭素原子を有するアルカノイルラジカルであって、該アルキル部分が、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキル、アリール及び／又はアルコキシで置換されていることができるものをいうか；又は7～15個の炭素原子を有するアロイル (aroyl) 基であって、アリール部分が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、カルボキシ及び／又はヒドロキシで置換されていることができるものをいう。適したアシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル及びベンゾイルが挙げられる。

40

【0079】

置換された基は、好ましくは1～3個の置換基、特に1又は2個の置換基を有する。

【0080】

各場合において、Xは好ましくはCHであり、Lは好ましくは単結合である。

【0081】

R¹は、好ましくは、1～2この炭素原子を有するアルキルであって、無置換であるか又は置換されており、より好ましくは炭素原子は1個である。R¹について、置換されたアルキル基は、好ましくは1回又は2回以上、ハロゲン、特にF及びClにより、置換されている。より好ましくは、R¹は、CH₃又はCF₂Hである。

【0082】

50

R^2 は、好ましくは、1～4個の炭素原子を有するアルキルである。 R^2 について、置換されたアルキル基は、好ましくは1回又は2回以上、ハロゲン、特にF及びClにより、置換されている。好ましくは、 R^2 は、1～4個の炭素を有するアルキルであり、1個又は2個以上のF原子により置換されている。

【0083】

R^2 はまた、シクロアルキルアルキル基であることができ、ここに、「アルキル」部分は、好ましくは1～2個の炭素原子を有する。 R^2 はまた、好ましくはシクロアルキルであり、4～7個の炭素原子を有する。 R^2 はまた、好ましくは、5～7個の炭素原子を有し且つO及びSから選ばれる1～2個のヘテロの環原子を有する、飽和のヘテロ環基である。より好ましくは、 R^2 は、O及びSから選ばれる1個のヘテロの環原子を含んだ5個の環原子を有する、飽和のヘテロ環基である。

10

【0084】

特に、 R^2 は、好ましくは、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換されているか無置換のシクロアルキル、置換されているか無置換のシクロアルキルアルキル、テトラヒドロフラニル、又は置換されているか無置換のアリールアルキルである。より好ましくは、 R^2 は、 CH_3 、 C_2H_5 、イソプロピル、 C_F2H 、シクロブチル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、又は3-テトラヒドロフラニルである。

【0085】

R^3 は、好ましくは6～14個の炭素原子を有する、好ましくはアリール（特にフェニル又はビフェニル）であり、無置換であるか又は1個若しくは2個以上のハロゲン（好ましくはフッ素）、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル（好ましくはメチル）、アルコキシ（好ましくはメトキシ）又はカルボキシにより置換されたものである（例えば、フェニル、プロモフェニル、ニトロフェニル、フルオロフェニル、メトキシフェニル、カルボキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、ジメチルフェニル、4-カルボキシフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、又は4-フルオロフェニル）。 R^3 はまた、好ましくは、6～14個の炭素原子を有するアリール（特に、フェニル又はビフェニル）であって、 $-CO-N(R^{10})_2$ （ここに、 R^{10} は、好ましくは、H、アルキル又はアルコキシである）、アミノスルホニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたフラニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピロリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイミダゾリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、無置換の若しくは $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、無置換の若しくは $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリル、アリール部分がハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシより置換されたアリールスルホンイミド（例えば、 $C_6H_5SO_2-NHCO-$ ）より選ばれる少なくとも1個の置換基により置換されている。

20

30

40

【0086】

R^3 はまた、好ましくは、シクロアルキル基、より好ましくはシクロヘキシル又はシクロペンチルであることができる。 R^3 はまた、好ましくは、アルキル基、より好ましくは

50

エチル, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n -プロピル, n -ブチル, 又は t -ブチルであることができる。

【0087】

R^3 はまた, 好ましくは, ヘテロ環基, より好ましくはチアゾリル, ピリジル又はベンゾチアゾリルであり, 各場合において置換されているか又は無置換である。

【0088】

更に好ましくは, R^3 は, ベンジル又はフェネチル等のようなアリールアルキルであって, 各場合において, 置換されている又は無置換である。特に, R^3 は, ベンジル, メチルベンジル, t -ブチルベンジル, メトキシベンジル, ジメトキシベンジル, カルボキシベンジル, フルオロベンジル, ジフルオロベンジル, トリフルオロメチルベンジル, トリフルオロメトキシベンジル, クロロベンジル, ニトロベンジル, メトキシカルボニルベンジル, 及びフェネチルより選ばれるアリールアルキルである。

10

【0089】

更に好ましくは, R^3 は, ヘテロ環-アルキル基であって, 飽和しているか, 部分的に飽和しているか又は完全に不飽和であって, 5~10個の環原子を有し, そのうち少なくとも1個の環原子はN, O又はSであり, 且つ, 1回又は2回以上, ヘテロ環部分において, 例えば, ハロゲン, アルキル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン化アルキル (例えば, トリフルオロメチル), ハロゲン化アルコキシ, ニトロ, アミノ, アルキルアミノ, ジアルキルアミノ, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, カルボキシ, シアノ, 又はそれらの組み合わせにより置換されていてよく, 及び/又は, アルキル部分において, ハロゲン, オキソ, シアノ, 若しくはそれらの組み合わせにより置換されていてよい (例えば, ピリジルメチル)。

20

【0090】

全体として, 各式において, R^3 は, 好ましくはエチル, アリール (例えば, フェニル) 又はヘテロアリールであり, Lは, 好ましくは単結合である。

【0091】

R^4 は, 好ましくは, 1~3個の炭素原子を有するアルキルであって, より好ましくは, R^4 は, CH_3 である。 R^4 は, 好ましくは, 1~3個の炭素原子を有する置換アルキル基であって, 好ましくは, 1回又は2回以上ハロゲン, 特にF及びClにより, 置換されている。

30

【0092】

R^5 が, インダゾール又はピラゾール-ピリジン環上の置換基である場合 (式III, VI及びIXを参照), R^5 は, 好ましくは1~3個の炭素原子を有するアルキルである。より好ましくは, R^5 は, CH_3 又は CH_2CH_3 である。

【0093】

R^5 が, $-\text{COR}^5\text{R}^{12}$ 基の一部である場合 (R^6 の定義を参照のこと), R^5 は, 好ましくはHである。

【0094】

R^6 は, 好ましくはH以外である。例えば, R^6 は, 好ましくは, 4~7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり, より好ましくは, シクロプロピル又はシクロペンチルである。

40

【0095】

R^7 及び R^8 は, 各々好ましくは, Hである。 R^8 はまた, 好ましくはアルキル, フッ素化アルキル, ヒドロキシアルキル, カルボキシ, 2~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル (例えば, エトキシカルボニル), 2~6個の炭素原子を有する $-\text{CO}-$ アルキル (例えば, CH_3CO), 又はフェニルであることができる。例えば, R^8 は, H, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , ヒドロキシメチル, 2-(2-ヒドロキシ)プロピル, カルボキシ, エトキシカルボニル, CH_3CO , 又はフェニルであることができる。

【0096】

R^9 は, Fである。

50

【0097】

R¹⁰は、好ましくは、H又は、メチル、エチル、イソプロピル等のような、1～8個の炭素原子（例えば、1～4個の炭素原子）を有するアルキルである。

【0098】

R¹¹は、好ましくは、1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば、メチル、エチル、エチルプロピル）又はヘテロ環－アルキル基（例えば、テトラヒドロ－2H－ピラニルメチル、ピロリジニルエチル）である。

【0099】

R¹²は、好ましくは、1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば、メチル、エチル、エチルプロピル）又はヘテロ環－アルキル基（例えば、フリルメチル）である。

10

【0100】

Xは、好ましくはCHである。

【0101】

Lは、好ましくは、結合、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CO、CH₂CO₂、又はCH₂CONHである。Lはまた、好ましくは、(CH₂)_nOCONHである。

【0102】

添え字nは、好ましくは0又は2である。

【0103】

本発明の好ましい化合物は、式III、IV及びVIのものであり、特に式IV及びVIのものであり、取り分け式VIのものである。

20

【0104】

加えて、本発明による好ましいPDE4阻害剤は、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX又はXに対応するが、但し以下の好ましい基を有する下位式Ia～Im、IIIa～IIIy、IVa～IVm、Va～Vh、VIa～VIy、VIIa～VIIe、VIIIa～VIIIE、IXa～IXf及びXa～Xfとして記述されている化合物である。

【0105】

Ia又はIVa：

R¹は、CH₃又はCF₂Hである。

【0106】

Ib又はIVb：

R¹は、CH₃又はCF₂Hであり；そして

R²は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロ環基であって、各場合において置換されているか又は無置換である。

30

【0107】

Ic又はIVc：

R¹は、CH₃又はCF₂Hであり；そして

R²は、CF₂H、シクロプロピルメチル、又は3－テトラヒドロフラニル（好ましくは、3－(3R)－テトラヒドロフラニル）である。

【0108】

Id又はIVd：

R¹は、CH₃又はCF₂Hであり；そして

R³は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環基、又はヘテロ環－アルキル基であり、各場合において置換されているか又は無置換である。

40

【0109】

Ie又はIVe：

R¹は、CH₃又はCF₂Hであり；

R³は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環基、又はヘテロ環－アルキル基であり；そして

Lは、結合、CH₂、CH₂CH₂、又は(CH₂)_nOCONH（例えば、CH₂CH₂OCONH）である。

50

【0110】

I f 又は IV f :

 R^1 は、 CH_3 又は CF_2H であり； R^2 は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロ環基であって、各場合において置換されているか又は無置換であり； R^3 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環基、又はヘテロ環-アルキル基であって、各場合において置換されているか又は無置換であり；Lは、結合、 CH_2 、又は $(CH_2)_nOCONH$ （例えば、 CH_2CH_2OCONH ）である。

【0111】

10

I g 又は IV g :

 R^1 は、 CH_3 又は CF_2H であり； R^2 は、 CF_2H 、シクロプロピルメチル、又は3-テトラヒドロフラニル（好ましくは、3-(3R)-テトラヒドロフラニル）であり； R^3 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ環基、又はヘテロ環-アルキル基であり；そしてLは、結合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、又は $(CH_2)_nOCONH$ （例えば、 CH_2CH_2OCONH ）である。

【0112】

20

I h 又は IV h :

 R^3 は、アリール（例えば、フェニル又はビフェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロ環基（例えば、ピリジニル、チアジニル、又はピペリジニル）であって、各場合において置換されているか又は無置換であり；そして

Lは、結合である。

【0113】

I i 又は IV i :

R^3 は、フェニル、ビフェニル、又はベンジルであり、無置換であるか、又は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、ハロゲン（例えば、F）、カルボキシ、アミノ、シアノ、アルキルスルホニル、アシル（例えば、アセチル）、アミノスルホニル、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、アシルアミド（例えば、アセタミド）、アルキルスルホニイミド、アリール部分がハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシにより置換されていてよいアリールスルホニイミド（例えば、 $C_6H_5SO_2-NHCO-$ ）、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたフラニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピロリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピラゾリル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイソオキサゾリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたイミダゾリル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリジニル、無置換の若しくはハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピリミジニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたモルホリニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたピペラジニル、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{2\sim8}$ アルコキシカルボニル及び／又はベンジルにより置換されたテトラゾリルより選ばれ少なくとも1個の置換基により置換されたものであり；そして

Lは、結合である。

50

【0114】

I j 又は IV j :

R³は、アルキル、シクロアルキル、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、ヘテロ環基、又はヘテロ環-アルキル基（例えば、チエニル）であって、各場合において置換されているか又は無置換であり；そして

Lは、(CH₂)_nOC(=O)NHである。

【0115】

I k 又は IV k :

R³は、アルキル、シクロアルキル、無置換の又は、アルキル、アルコキシハロゲン又はシアノにより置換されたフェニル、ベンジル、チエニル、無置換の又はアルキルにより置換されたイソオキサゾリル（例えば、ジメチルイソオキサゾリル）、フラニルメチル、又はヘテロ環-アルキル基（例えば、ピリジニル、チアジニル、又はピペリジニル）であり、各場合において置換されているか無置換であり；そして

Lは、(CH₂)_nOC(=O)NHである。

10

【0116】

I m 又は IV m :

R¹は、メチル又はジフルオロメチルであり；

R²は、ジフルオロメチル、メチル、エチル、テトラヒドロフラニル、シクロペンチル、又はシクロプロピルであり；そして

R⁷及びR⁸は、各々Hである。

20

【0117】

III a 又は VI a : R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）である。

【0118】

III b 又は VI b : R⁶は、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロペンチル）である。

【0119】

III c 又は VI c : R⁶は、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロプロピル又はシクロペンチル）である。

30

【0120】

III d 又は VI d : R⁶は、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロプロピル又はシクロペンチル）、1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば、イソプロピル）、又はヘテロ環基（例えば、4-テトラヒドロピラニル、2-ピリミジニル、又は3-テトラヒドロフラニル）である。

【0121】

III e 又は VI e : R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換である。

【0122】

III f 又は VI f :

R⁵は、エチルであり；そして

R⁶は、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、4-テトラヒドロピラニル、又は2-ピリミジニルである。

40

III g 又は VI g :

R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）であり；

R⁶は、4～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロペンチル）であり；そして

R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換である。

50

【0123】

IIIh 又はVIh :

R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）であり；

R⁶は、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロペンチル）であり；そして

R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換である。

【0124】

IIIi 又はVIi :

R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）であり；

R⁶は、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロプロピル又はシクロペンチル）、1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば、イソプロピル）、又はヘテロ環基（例えば、4-テトラヒドロピラニル、2-ピリミジニル、又は3-テトラヒドロフラニル）であり；そして

R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換である。

【0125】

IIIj 又はVIj :

R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）であり；

R⁶は、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロプロピル又はシクロペンチル）、1～6個の炭素原子を有するアルキル（例えば、イソプロピル）、又はヘテロ環基（例えば、4-テトラヒドロピラニル、2-ピリミジニル、又は3-テトラヒドロフラニル）であり；そして

R³は、アリール（例えば、フェニル、4-スルホニルフェニル）、アルキル（例えば、エチル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換である。

【0126】

IIIk 又はVIk : Lは、単結合である。

【0127】

IIIIm 又はVIIm :

R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）であり；

R⁶は、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えば、シクロプロピル又はシクロペンチル）であり；

R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換であり；そして

Lは、単結合である。

【0128】

IIIIn 又はVIIn :

R⁵は、CH₂CH₃であり；

R⁶は、シクロペンチルであり；そして

R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換である。

【0129】

IIIo 又はVIo :

R⁵は、CH₂CH₃であり；

R⁶は、シクロペンチルであり；

10

20

30

40

50

R^3 は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換であり；そして

Lは、単結合である。

【0130】

III p 又はVI p :

R^5 は、 CH_2CH_3 であり；

R^6 は、シクロペンチルであり；そして

R^3 は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において無置換であるか、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルコキシ、カルボキシ、アセチル、シアノ、ハロゲン、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、テトラゾリル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、又はヒドロキシにより置換されている。

10

【0131】

III q 又はVI q :

R^5 は、 CH_2CH_3 であり；

R^6 は、シクロペンチルであり；そして

R^3 は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において無置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、カルボキシ、アセチル、シアノ、ハロゲン、 $-CO-N(R^{10})_2$ 、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、テトラゾリル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、又はヒドロキシにより置換されているものであり；そして

20

Lは、単結合である。

【0132】

III r 又はVI r :

R^5 は、 CH_2CH_3 であり；

R^6 は、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラニル、又はピリミジニルであり；そして

30

R^3 は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換である。

【0133】

III s 又はVI s :

R^5 は、 CH_2CH_3 であり；

R^6 は、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラニル、又はピリミジニルであり；

40

R^3 は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換されているか無置換であり；そして

Lは、単結合である。

【0134】

R^5 は、 CH_2CH_3 であり；

R^6 は、シクロプロピル、イソプロピル、テトラヒドロピラニル、又はピリミジニルであり；そして

R^3 は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において無置換であるか、又はアルキル、アルコキシ、ハ

50

ロゲン化アルコキシ, カルボキシ, アセチル, シアノ, ハロゲン, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, アミノスルホニル, アルキルスルホニル, テトラゾリル, アルコキシアルコキシ, アルコキシアルキル, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, 又はヒドロキシにより置換されているものである。

【0135】

IIIu 又はVIu :

R^5 は, CH_2CH_3 であり ;

R^6 は, シクロプロピル, イソプロピル, テトラヒドロピラニル, 又はピリミジニルであり ;

R^3 は, アリール (例えば, フェニル), アリールアルキル (例えば, ベンジル), 又はヘテロアリール基 (例えば, ピリジニル, ピペリジニル, ピリミジニル, ピラゾリル, 又はピロリル) であり, 各場合において無置換であるか, 又はアルキル, アルコキシ, ハロゲン化アルコキシ, カルボキシ, アセチル, シアノ, ハロゲン, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, アミノスルホニル, アルキルスルホニル, テトラゾリル, アルコキシアルコキシ, アルコキシアルキル, ヒドロキシアルキル, ヒドロキシアルコキシ, 又はヒドロキシにより置換されているものであり ; そして

Lは, 単結合である。

【0136】

IIIv 又はVIv :

R^5 は, CH_2CH_3 であり ;

R^6 は, シクロプロピル, シクロペンチル, イソプロピル, テトラヒドロピラニル, 又はピリミジニルであり ; そして

R^3 は, 置換されているか無置換のフェニルである。

【0137】

IIIw 又はVIw :

R^5 は, CH_2CH_3 であり ;

R^6 は, シクロプロピル, シクロペンチル, イソプロピル, テトラヒドロピラニル, 又はピリミジニルであり ;

R^3 は, 置換されているか無置換のフェニルであり ; そして

Lは, 単結合である。

【0138】

IIIx 又はVIx :

R^5 は, CH_2CH_3 であり ;

R^6 は, シクロプロピル, シクロペンチル, イソプロピル, テトラヒドロピラニル, 又はピリミジニルであり ; そして

R^3 は, 置換されているか無置換のフェニルである。

【0139】

IIIy 又はVIy :

R^5 は, CH_2CH_3 であり ;

R^6 は, シクロプロピル, シクロペンチル, イソプロピル, テトラヒドロピラニル, 又はピリミジニルであり ;

R^3 は, 置換されているか無置換のフェニルであり ; そして

Lは, 単結合である。

【0140】

VIIa 又はVIIIa :

R^1 は, CH_3 であり ;

R^2 は, F 又は Br であり ; そして

R^3 は, 置換されているか無置換のアリール又はアリールアルキルである。

【0141】

VIIb 又はVIIIb :

10

20

30

40

50

R¹は、CH₃であり；

R²は、F又はBrであり；そして

R³は、置換されているか無置換のアリール又はアリールアルキルであり；そして

Lは、結合である。

【0142】

VIIc又はVIIIc：

R¹は、CH₃であり；

XはCHであり；

R²は、F又はBrであり；

R³は、置換されているか無置換のアリール又はアリールアルキルであり；

10

Lは、結合であり；そして

R⁷及びR⁸は、各々Hである。

【0143】

VIIId又はVIIIId：

R¹は、CH₃であり；

XはCHであり；

R²は、F又はBrであり；

R³は、置換されているか無置換のフェニル又はベンジルであり；

Lは、結合であり；そして

R⁷及びR⁸は、各々Hである。

20

【0144】

VIIe又はVIIIe：

R¹は、CH₃であり；

XはCHであり；

R²は、F又はBrであり；

R³は、置換されているか無置換のフェニル又はベンジルであり；

Lは、結合であり；そして

R⁷及びR⁸は、各々Hであり；そして

XはCHである。

【0145】

30

IXa又はXa： R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）である。

【0146】

IXb又はXb： R¹¹は、1～6個の炭素原子を有するアルキル、テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル、又はピロリジニルエチルである。

【0147】

IXc又はXc：

R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、又はピロリル）であり、各場合において置換でされているか無置換である。

40

【0148】

IXd又はXd：

Lは、単結合である。

【0149】

IXe又はXe：

R⁵は、1～3個の炭素原子を有するアルキル（例えば、エチル）であり；

R¹¹は、1～6個の炭素原子を有するアルキル、テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル、又はピロリジニルエチルであり；

R³は、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、又はヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、

50

又はピロリル)であり、各場合において置換でされているか無置換であり；そして

Lは、単結合である。

【0150】

IXf又はXf：

R⁵は、CH₂CH₃であり；

R¹¹は、メチル、テトラヒドロ-2H-ピラニルメチル、又はピロリジニルエチルであり；

R³は、フェニルであり、各場合において置換でされているか無置換であり；そして

Lは、単結合である。

【0151】

本発明の好ましい具体例によれば、5-アリール-1-置換ピラゾール類及び5-ヘテロアリール-1-置換ピラゾール類（例えば、式IV、V及びVI）が、3-アリール-1-置換ピラゾール類や3-ヘテロアリール-1-置換ピラゾール類（例えば、式I、II及びIII）よりも、一般に好ましい。

【0152】

本発明の更なる好ましい化合物及び／又は方法面によれば、式I、II、III、IV、V、VI、VII及びVIIIの化合物は、以下のものから選ばれる：

1) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール、

2) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸、

3) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール、

4) 1-シクロペンチル-6-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-エチル-1H-インダゾール、

5) 6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール、

6) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール、

7) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール、

8) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール、

9) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

10) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

11) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール、

12) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンズアミド、

13) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

14) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール、

15) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンズニトリル、

16) 6-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール、

17) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-メチルフェニル)-1H

10

20

30

40

50

- ーピラゾールー5-イル]ー1H-インダゾール,
- 18) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)ー1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド,
- 19) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)ー1H-ピラゾール-1-イル]ーN-(メチルスルホニル)ベンズアミド,
- 20) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)ー1H-ピラゾール-1-イル]ーN-(エチルスルホニル)ベンズアミド,
- 21) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ー1H-ピラゾール-5-イル}ー1H-インダゾール,
- 22) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾール-5-イル}ー1H-インダゾール, 10
- 23) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)ー1H-ピラゾール-1-イル]ーN-メトキシ-N-メチルベンズアミド,
- 24) 1-{4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)ー1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}エタノン,
- 25) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)ー1H-ピラゾール-1-イル]ーN,N-ジエチルベンズアミド,
- 26) 1-シクロペンチル-6-{1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ー1H-ピラゾール-5-イル}ー3-エチル-1H-インダゾール,
- 27) 4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]モルホリン, 20
- 28) 4-{[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ー1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸,
- 29) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸,
- 30) 5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾール,
- 31) 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)ー1,3-チアゾール,
- 32) 1-ベンジル-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ー1H-ピラゾール, 30
- 33) 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸,
- 34) 3-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸,
- 35) 1-[4-(3-フリル)フェニル]ー5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール,
- 36) 4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ーN-(フェニルスルホニル)ベンズアミド,
- 37) N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]ー4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド, 40
- 38) N-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ー4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド,
- 39) 4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}ー1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル,
- 40) 4-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)ー1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン, 50

- 41) 4-[5-(4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン,
- 42) 4-[5-(4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン,
- 43) 1-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジン,
- 44) 1-(4-フルオロベンジル)-5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-4-メチル-1H-ピラゾール,
- 45) 5-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール, 10
- 46) 5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1-[4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール,
- 47) 3-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリジン,
- 48) (4-フルオロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル,
- 49) ベンジルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル, 20
- 50) 1-メチルプロピルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル,
- 51) 1-イソブチル-5-(4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル)-1H-ピラゾール,
- 52) 5-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール,
- 53) フェニルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル, 30
- 54) プロピルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル,
- 55) (2-フルオロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル,
- 56) 5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール,
- 57) (4-メトキシフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル, 40
- 58) (3-フルオロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル,
- 59) (4-クロロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル,
- 60) 1-ベンジル-4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]- 50

1 H-ピラゾール,

61) 2-フルオロ-5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,

62) 5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリミジン,

63) N-[4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-2-イル] アセタミド,

64) 4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-2-カルボキサミド,

10

65) N-[4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-3-イル] アセタミド,

66) 3-フルオロ-4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,

67) 2-メトキシ-5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,

20

68) 4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル]-3, 5-ジメチルイソオキサゾール,

69) (2-フリルメチル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

70) (4-メチルフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

30

71) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド,

72) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) ベンゾニトリル,

73) (シクロペンチル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

74) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) アニリン,

75) 2-チエニルカルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

40

76) 5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル]-1 H-テトラゾール,

77) (4-シアノフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

78) [2-(2-チエニル) エチル] カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル}-1 H-ピラゾール-

50

- 1-イル) エチルエステル,
 79) (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 80) 3-チエニルカルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 81) 5-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-メトキシフェノール,
 82) 5-[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール,
 83) (3, 4-ジクロロフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 84) (3, 4-ジフルオロフェニル) カルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
 85) 5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール,
 86) 5-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール,
 87) 5-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール,
 88) 5-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール,
 89) 5-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール,
 及び、それらの薬剤学的に許容し得る塩であって、

ここに、上に掲げた化合物は(遊離塩基の形又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩の形の何れでも)、また溶媒和物(水和物等のような)の形であることもでき、

ここに、上に掲げた化合物は(遊離塩基の形又はそれらの溶媒和物、又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物の形の何れでも)、また多形であることもでき、

化合物がキラリティを示す場合には、ラセミ体のようなエナンチオマーの混合物、又はジアステレオマーの混合物等の形であることができ、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーであることができる。

【0153】

本発明の更なる好ましい化合物及び／又は方法面によれば、式 I, II, III, IV, V, VI, VII 及び VIII の化合物は、以下のものから選ばれる：

- 1) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
- 2) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] 安息香酸,
- 3) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール,
- 4) 1-シクロペンチル-6-[1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-エチル-1H-インダゾール,
- 5) 6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-シクロペンチル-3

－エチル－1 H－インダゾール，

6) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－（1－ピリジン－4－イル－1 H－ピラゾール－5－イル）－1 H－インダゾール，

7) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－（1－ピペリジン－4－イル－1 H－ピラゾール－5－イル）－1 H－インダゾール，

8) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－[1－（4－ピリミジン－5－イルフェニル）－1 H－ピラゾール－5－イル]－1 H－インダゾール，

9) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－{1－[4－（1 H－ピラゾール－4－イル）フェニル]－1 H－ピラゾール－5－イル}－1 H－インダゾール，

10) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－{1－[4－（1 H－ピロール－2－イル）フェニル]－1 H－ピラゾール－5－イル}－1 H－インダゾール， 10

11) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－[1－（4－ピリジン－3－イルフェニル）－1 H－ピラゾール－5－イル]－1 H－インダゾール，

12) 4－[5－（1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール－6－イル）－1 H－ピラゾール－1－イル] ベンズアミド，

13) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－{1－[4－（トリフルオロメトキシ）フェニル]－1 H－ピラゾール－5－イル}－1 H－インダゾール，

14) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－[1－（4－フルオロフェニル）－1 H－ピラゾール－5－イル]－1 H－インダゾール，

15) 4－[5－（1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール－6－イル）－1 H－ピラゾール－1－イル] ベンズニトリル， 20

16) 6－[1－（4－クロロフェニル）－1 H－ピラゾール－5－イル]－1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール，

17) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－[1－（4－メチルフェニル）－1 H－ピラゾール－5－イル]－1 H－インダゾール，

18) 4－[5－（1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール－6－イル）－1 H－ピラゾール－1－イル] ベンゼンスルホンアミド，

19) 4－[5－（1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール－6－イル）－1 H－ピラゾール－1－イル]－N－（メチルスルホニル）ベンズアミド，

20) 4－[5－（1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール－6－イル）－1 H－ピラゾール－1－イル]－N－（エチルスルホニル）ベンズアミド， 30

22) 1－シクロペンチル－3－エチル－6－{1－[4－（メチルスルホニル）フェニル]－1 H－ピラゾール－5－イル}－1 H－インダゾール，

24) 1－{4－[5－（1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール－6－イル）－1 H－ピラゾール－1－イル] フェニル} エタノン，

25) 4－[5－（1－シクロペンチル－3－エチル－1 H－インダゾール－6－イル）－1 H－ピラゾール－1－イル]－N， N－ジエチルベンズアミド，

26) 1－シクロペンチル－6－{1－[4－（ジフルオロメトキシ）フェニル]－1 H－ピラゾール－5－イル}－3－エチル－1 H－インダゾール，

27) 4－[4－（5－{4－メトキシ－3－[(3 R)－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ] フェニル}－1 H－ピラゾール－1－イル）フェニル] モルホリン， 40

28) 4－{[5－（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）－1 H－ピラゾール－1－イル] メチル} 安息香酸，

30) 5－{4－メトキシ－3－[(3 R)－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ] フェニル}－1－[4－（メチルスルホニル）フェニル]－1 H－ピラゾール，

31) 2－（5－{4－メトキシ－3－[(3 R)－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ] フェニル}－1 H－ピラゾール－1－イル）－1， 3－チアゾール，

32) 1－ベンジル－5－（3， 4－ジメトキシフェニル）－1 H－ピラゾール，

33) 2－（5－{4－メトキシ－3－[(3 R)－テトラヒドロフラン－3－イルオキシ] フェニル}－1 H－ピラゾール－1－イル）安息香酸， 50

- 34) 3- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸,
- 35) 1- [4- (3-フリル) フェニル] -5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール,
- 36) 4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] -N- (フェニルスルホニル) ベンズアミド,
- 37) N- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンズアミド, 10
- 38) N- [(4-フルオロフェニル) スルホニル] -4- [(5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) メチル] ベンズアミド,
- 39) 4- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル,
- 40) 4- [5- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン,
- 41) 4- [5- (4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン, 20
- 42) 4- [5- (4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン,
- 43) 1- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピペラジン,
- 44) 1- (4-フルオロベンジル) -5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -4-メチル-1H-ピラゾール,
- 45) 5- (3-プロモ-4-メトキシフェニル) -1- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール,
- 46) 5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1- [4- (1H-ピロール-2-イル) フェニル] -1H-ピラゾール 30
- ,
- 47) 3- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,
- 48) (4-フルオロフェニル) カルバミン酸2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル
- 49) ベンジルカルバミン酸2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- 50) 1-メチルプロピルカルバミン酸2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル, 40
- 51) 1-イソブチル-5- (4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール,
- 52) 5- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- (4-メトキシフェニル) -1H-ピラゾール,
- 53) フェニルカルバミン酸2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} -1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,
- 54) プロピルカルバミン酸2- (5- {4-メトキシ-3- [(3R) -テトラヒ 50

ドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

55) (2-フルオロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

56) 5- [4- (ジフルオロメトキシ) - 3-メトキシフェニル] - 1- (4-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾール,

57) (4-メトキシフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

58) (3-フルオロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

59) (4-クロロフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

60) 1-ベンジル-4- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] - 1 H-ピラゾール,

62) 5- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリミジン,

63) N- [4'- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-2-イル] アセタミド,

64) 4'- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-2-カルボキサミド,

65) N- [4'- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ビフェニル-3-イル] アセタミド,

66) 3-フルオロ-4- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,

67) 2-メトキシ-5- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] ピリジン,

68) 4- [4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル] - 3, 5-ジメチルイソオキサゾール,

69) (2-フリルメチル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

70) (4-メチルフェニル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル,

71) 4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド,

72) 4- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1 H-ピラゾール-1-イル) ベンズニトリル,

73) (シクロペンチル) カルバミン酸 2- (5- {4-メトキシ-3- [(3 R)

10

20

30

40

50

ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

74) 4ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) アニリン,

75) 2ーチエニルカルバミン酸2ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

76) 5ー[4ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) フェニル]ー1Hーテトラゾール,

77) (4ーシアノフェニル) カルバミン酸2ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

78) [2ー(2ーチエニル) エチル] カルバミン酸2ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

79) (3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル) カルバミン酸2ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

80) 3ーチエニルカルバミン酸2ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

81) 5ー[1ー(4ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾールー5ーイル]ー2ーメトキシフェノール,

83) (3, 4ージクロロフェニル) カルバミン酸2ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

84) (3, 4ージフルオロフェニル) カルバミン酸2ー(5ー{4ーメトキシー3ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイルオキシ] フェニル}ー1Hーピラゾールー1ーイル) エチルエステル,

85) 5ー(3, 4ージメトキシフェニル)ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾール,

86) 5ー(3ーエトキシー4ーメトキシフェニル)ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾール,

87) 5ー[3ー(シクロプロピルメトキシ)ー4ーメトキシフェニル]ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾール,

88) 5ー[3ー(シクロペンチルオキシ)ー4ーメトキシフェニル]ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー1Hーピラゾール,

89) 5ー[3, 4ービス(ジフルオロメトキシ) フェニル]ー1ー[4ー(ジフルオロメトキシ) フェニル]ー1Hーピラゾール,

及び、それらの薬剤学的に許容し得る塩であって、

ここに、上に掲げた化合物は(遊離塩基の形又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩の形の何れでも)、また溶媒和物(水和物等のような)の形であることもでき、

ここに、上に掲げた化合物は(遊離塩基の形又はそれらの溶媒和物、又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物の形の何れでも)、また多形であることもでき、そして

化合物がキラリティを示す場合には、ラセミ体のようなエナンチオマーの混合物、又はジアステレオマーの混合物等の形であることができ、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーであることができる。

【0154】

10

20

30

40

50

本発明の更なる好ましい化合物及び／又は方法面によれば、式 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII 及び IX の化合物は、以下のものから選ばれる：

90) 4-[5-(3-エチル-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸、

91) 1,3-ジエチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

92) 1-(シクロペンチルメチル)-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

93) 3-エチル-1-イソプロピル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

94) 3-エチル-1-(2-メトキシエチル)-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

95) 6-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール、

96) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド、

97) 1-(エトキシメチル)-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

98) 3-エチル-1-(1-エチルプロピル)-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール、

99) 3-エチル-2-(1-エチルプロピル)-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-2H-インダゾール、

100) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-1H-インダゾール、

101) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-2H-インダゾール、

102) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-2H-インダゾール

,

103) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル、

104) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1H-インダゾール

,

105) N-(sec-ブチル)-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-カルボキサミド、

106) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール、

107) N-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-カルボキサミド

,

108) N,3-ジエチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-カルボキサミド、

109) 3-エチル-N-(2-フリルメチル)-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-カルボキサミド、

110) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピ

10

20

30

40

50

- ラゾール-5-イル} - 1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール,
 111) 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピ
 ラゾール-5-イル} - 1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール,
 112) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル)
 フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 113) 2- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-
 イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] キノキサリン,
 114) 1- {4- [5- (1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール
 -6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - N-メチルメタンスルホンア
 ミド,
 115) 1- (3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1
 H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-イル) - 2-メチルプロパン-
 2-オール,
 116) 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピ
 ラゾール-5-イル} - 1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 1H-インダ
 ザール,
 117) 1- (ジフルオロメチル) - 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホ
 ニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール,
 118) 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピ
 ラゾール-5-イル} - 1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール,
 119) 1- (5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) - 3
 -エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-
 イル} - 1H-インダゾール,
 120) 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1H-ピ
 ラゾール-5-イル} - 1- (テトラヒドロフラン-3-イル) - 1H-インダゾール,
 121) 3- (3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 1
 H-ピラゾール-5-イル} - 1H-インダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボ
 ン酸tert-ブチルエステル,
 122) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-イソプロピル-1H-ピラゾ
 ール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 123) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-
 5-イル) - 1H-インダゾール,
 124) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-ピラゾール-5-イル) - 1
 H-インダゾール,
 125) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-エチル-1H-ピラゾール-
 5-イル) - 1H-インダゾール,
 126) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- (1-ピリジン-4-イル-1H-
 ピラゾール-5-イル) - 1H-インダゾール,
 127) 2- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-
 イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] キノキサリン,
 128) {4- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-
 イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} メタノール,
 129) 2- {4- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール
 -6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} プロパン-2-オール,
 130) 1- {4- (5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール
 -6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - N-メチルメタンスルホンア
 ミド,
 131) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラ
 ン-4-イル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1H-インダゾール,
 132) 1-シクロプロピル-3-エチル-6- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラ

10

20

30

40

50

- ン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1H-インダゾール,
 133) 1-シクロプロピル-6-[1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-3-
 チェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-エチル-1H-インダゾール,
 134) 6-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-シクロプロ
 ピル-3-エチル-1H-インダゾール,
 135) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-{4-[(2-メトキシエト
 キシ)メチル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール,
 136) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(2,2,6,6-テトラメ
 チルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
 137) 6-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-
 イル}-1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール,
 138) 3-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-
 イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノール,
 139) 3-エチル-1-イソプロピル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フ
 ェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン,
 140) 2-{3-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール
 -6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}エタノール,
 141) 6-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-
 イル}-1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール,
 142) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピ
 ラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾ
 ロ[3,4-b]ピリジン,
 143) 4-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-
 イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノール,
 144) (4-{5-(3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル
 }フェニル)メタノール,
 145) 2-(4-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-
 イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-
 イル}フェニル)プロパン-2-オール,
 146) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-{1-[3-(2-メトキシエトキ
 シ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール,
 147) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(3-メトキシフェニル)-
 1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
 148) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-{1-[4-(2-メトキシエトキ
 シ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール,
 149) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-
 1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
 150) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-(1-ピリミジン-2-イル-1H
 -ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール,
 151) 3-エチル-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6-(1-ピリミ
 ジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール,
 152) 1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{4-メトキシ-3-
 [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル-1H-ピラゾール,
 153) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(ピリジン-4-イルメチル
)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール,
 154) 4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-
 イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン,
 155) 4-[5-(3-エチル-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-
 1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸,

10

20

30

40

50

- 1 5 6) 4 - [5 - (3 - エチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド,
- 1 5 7) 3 - エチル - 1 - メチル - 6 - { 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - 1 H - インダゾール,
- 1 5 8) 4 - [5 - (3 - エチル - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル,
- 1 5 9) 4 - [5 - (3 - エチル - 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド,
- 1 6 0) 3 - エチル - 2 - メチル - 6 - { 1 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - 2 H - インダゾール, 10
- 1 6 1) 4 - [5 - (3 - エチル - 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル,
- 1 6 2) 6 - { 1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - 3 - エチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン,
- 1 6 3) 3 - エチル - 6 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン,
- 1 6 4) 3 - エチル - 6 - (1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン, 20
- 1 6 5) 3 - エチル - 6 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン,
- 1 6 6) 3 - エチル - 6 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン,
- 1 6 7) 3 - エチル - 6 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン,
- 1 6 8) 3 - エチル - 6 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン, 30
- 1 6 9) 3 - エチル - 6 - [1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン,
- 1 7 0) 6 - { 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - 3 - エチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン,
- 1 7 1) 6 - { 1 - [3 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - 3 - エチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン, 40
- 1 7 2) 4 - { 5 - [3 - エチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾロ - 1 - イル } フェノール,
- 1 7 3) 3 - { 5 - [3 - エチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] フェノール,
- 1 7 4) 3 - エチル - 6 - { 1 - [3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - インダゾール,
- 1 7 5) 3 - エチル - 6 - { 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H 50

ーピラゾールー5ーイル}ー1ー(テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル)ー1Hーインダゾール,

176) 2ー(3ー{5ー[3ーエチルー1ー(テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル)ー1Hーインダゾールー6ーイル]ー1Hーピラゾールー1ーイル}フェノキシ)エタノール,

177) 2ー(4ー{5ー[3ーエチルー1ー(テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル)ー1Hーインダゾールー6ーイル]ー1Hーピラゾールー1ーイル}フェノキシ)エタノール,

及び、それらの薬剤学的に許容し得る塩であって、

ここに、上に掲げた化合物は(遊離塩基の形又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩の形の何れでも)、また溶媒和物(水和物等のような)の形であることもでき、

ここに、上に掲げた化合物は(遊離塩基の形又はそれらの溶媒和物、又はそれらの薬剤学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物の形の何れでも)、また多形であることもでき、そして

化合物がキラリティを示す場合には、ラセミ体のようなエナンチオマーの混合物、又はジアステレオマーの混合物等の形であることができ、又は単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーであることができる。

【0155】

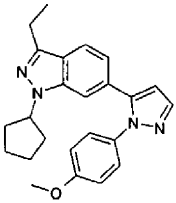
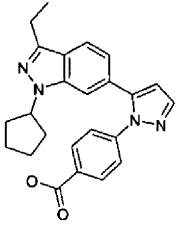
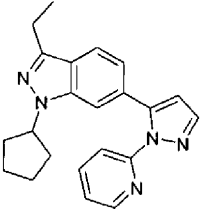
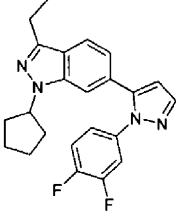
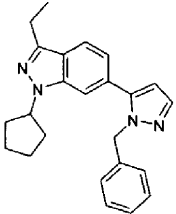
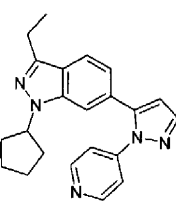
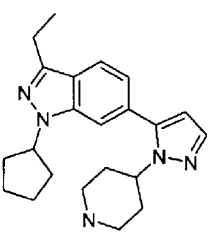
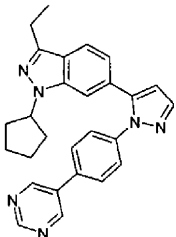
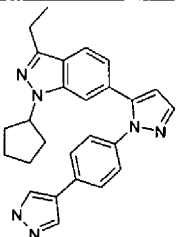
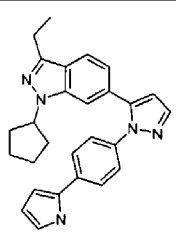
以下の表は、本発明による式I～IXの選ばれた化合物の構造を示すものである。

【0156】

10

20

【表 1】

1)		2)	
3)		4)	
5)		6)	
7)		8)	
9)		10)	

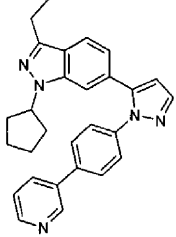
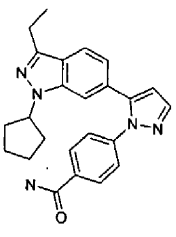
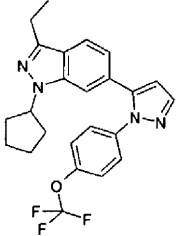
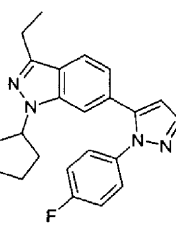
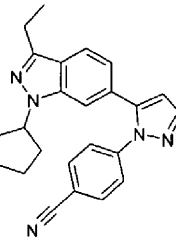
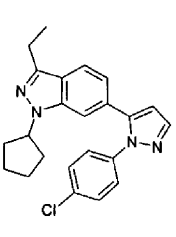
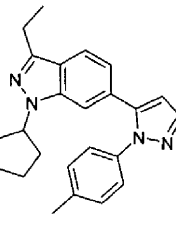
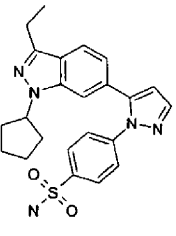
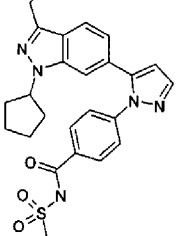
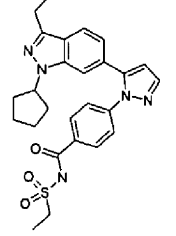
10

20

30

【 0 1 5 7 】

【表 2】

11)		12)	
13)		14)	
15)		16)	
17)		18)	
19)		20)	

【 0 1 5 8 】

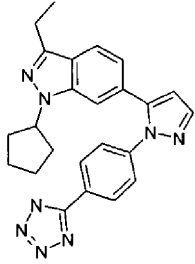
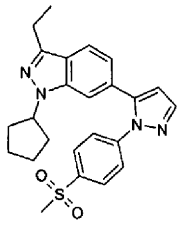
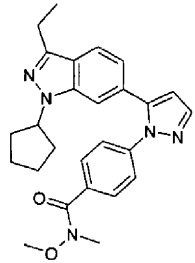
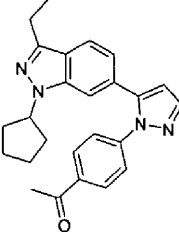
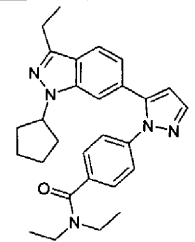
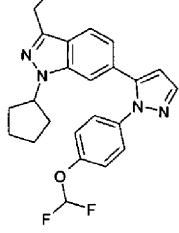
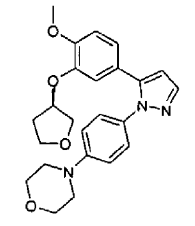
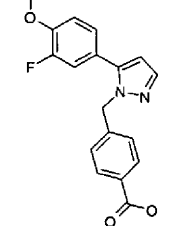
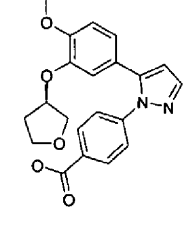
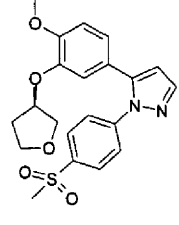
10

20

30

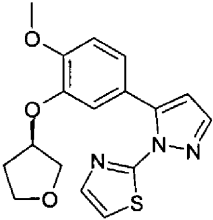
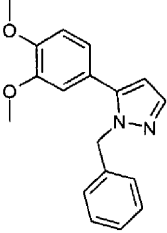
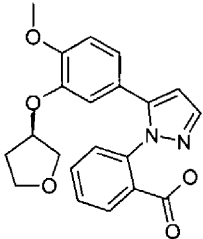
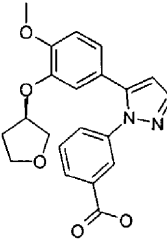
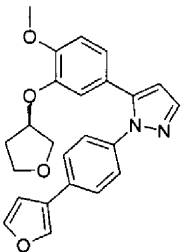
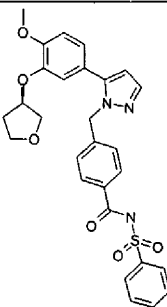
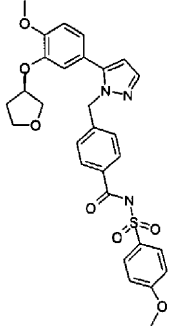
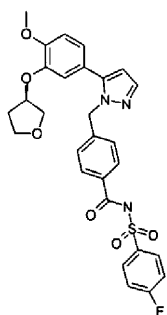
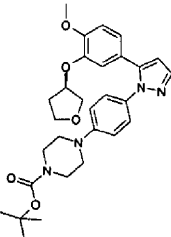
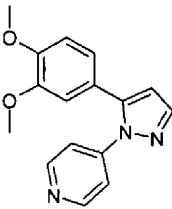
40

【表 3】

21)		22)	
23)		24)	
25)		26)	
27)		28)	
29)		30)	

【 0 1 5 9 】

【表 4】

31)		32)	
33)		34)	
35)		36)	
37)		38)	
39)		40)	

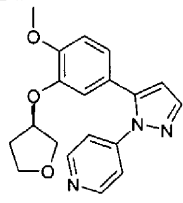
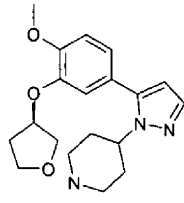
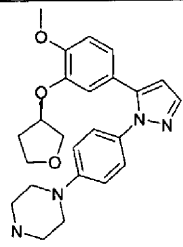
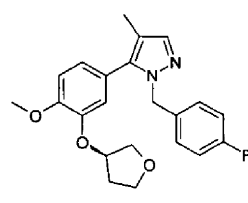
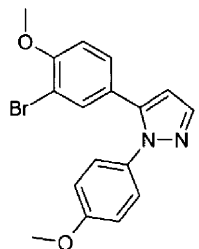
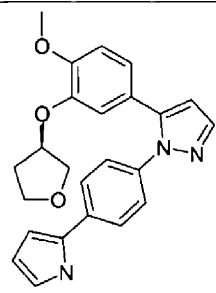
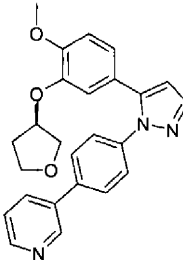
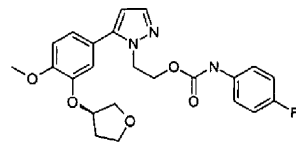
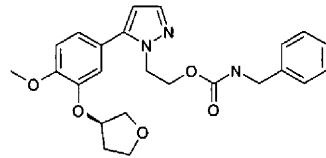
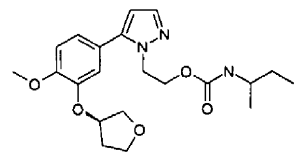
10

20

30

40

【表 5】

41)		42)	
43)		44)	
45)		46)	
47)		48)	
49)		50)	

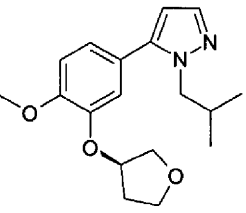
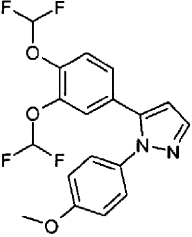
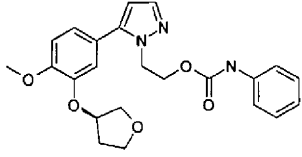
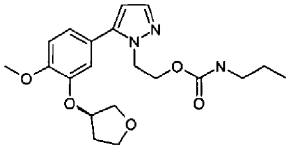
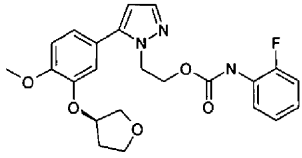
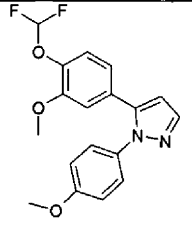
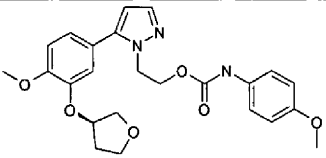
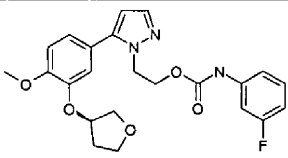
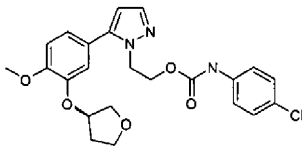
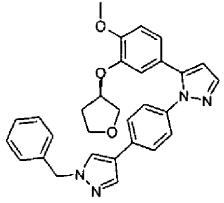
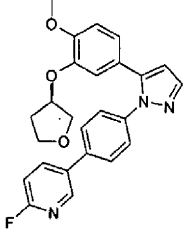
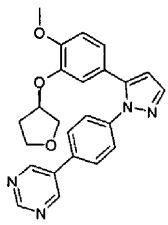
10

20

30

【 0 1 6 1 】

【表 6】

51)		52)	
53)		54)	
55)		56)	
57)		58)	
59)		60)	
61)		62)	

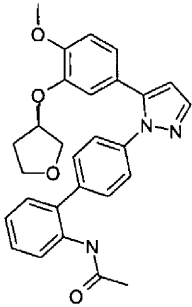
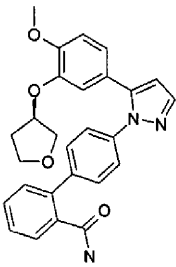
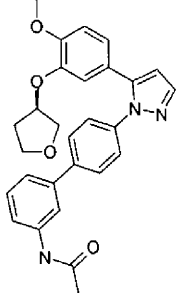
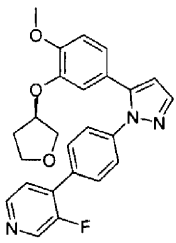
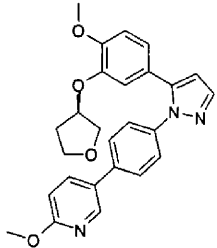
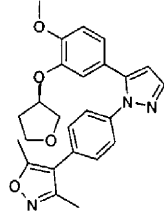
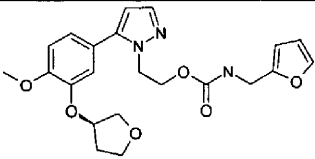
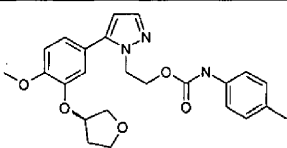
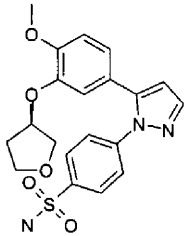
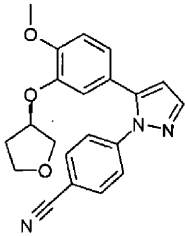
10

20

30

40

【表 7】

63)		64)	
65)		66)	
67)		68)	
69)		70)	
71)		72)	

10

20

30

40

【 0 1 6 3 】

【表 8】

73)		74)	
75)		76)	
77)		78)	
79)		80)	
81)		82)	
83)		84)	

10

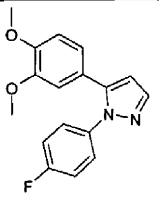
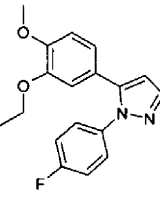
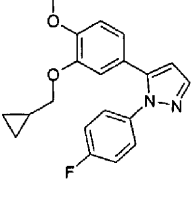
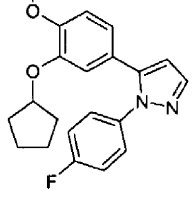
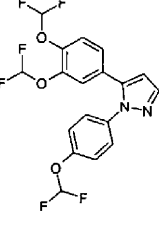
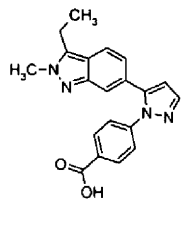
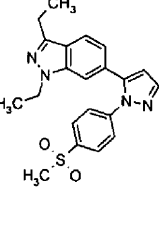
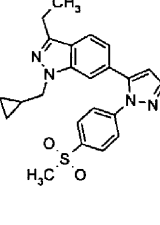
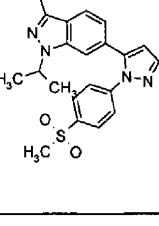
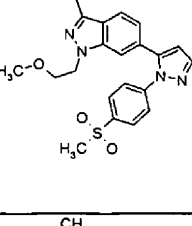
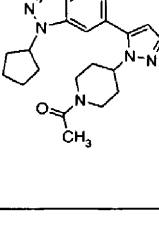
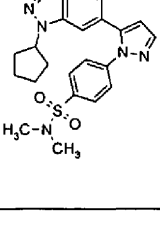
20

30

40

【 0 1 6 4 】

【表 9】

85)		86)	
87)		88)	
89)		90)	
91)		92)	
93)		94)	
95)		96)	

10

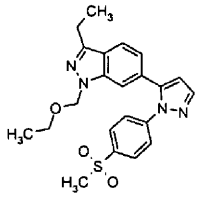
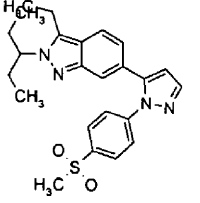
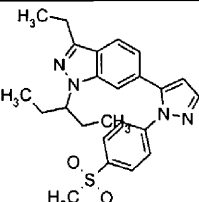
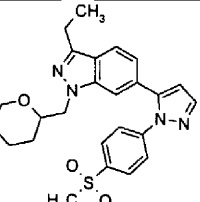
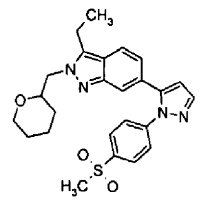
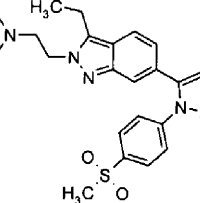
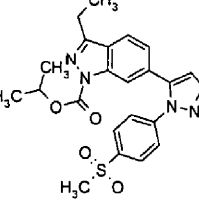
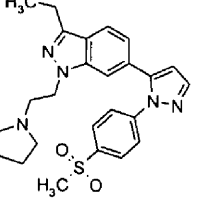
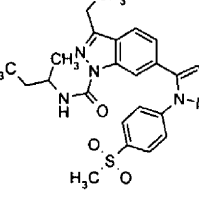
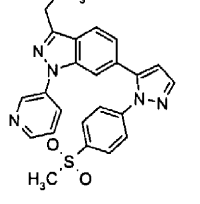
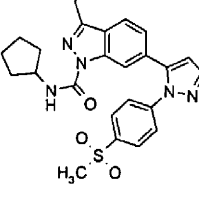
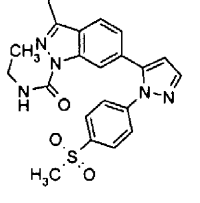
20

30

40

【 0 1 6 5 】

【表 10】

97)		98)	
99)		100)	
101)		102)	
103)		104)	
105)		106)	
107)		108)	

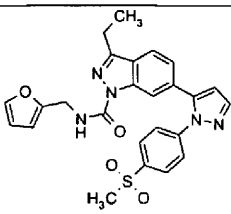
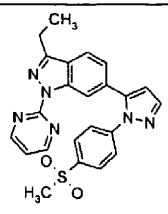
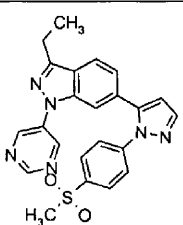
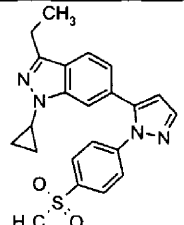
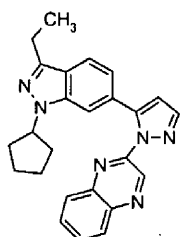
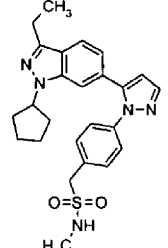
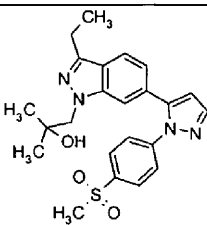
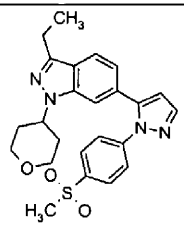
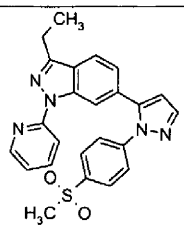
10

20

30

40

【表 1 1】

109)		110)	
111)		112)	
113)		114)	
115)		116)	
117)		118)	

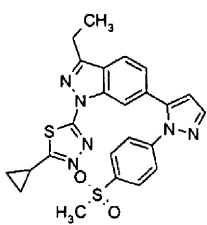
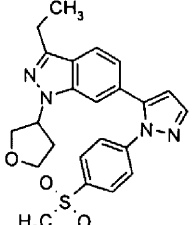
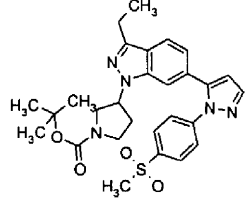
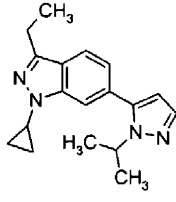
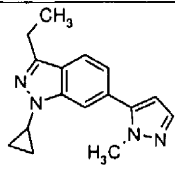
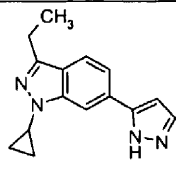
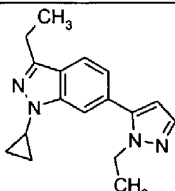
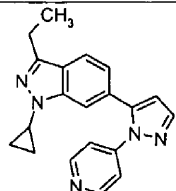
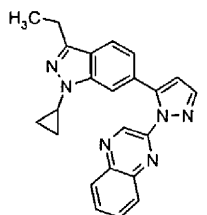
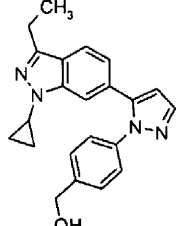
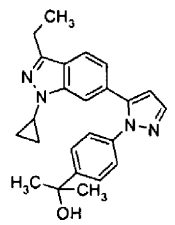
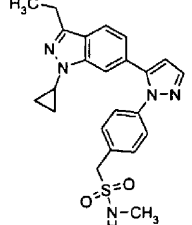
10

20

30

【0 1 6 7】

【表 1 2】

119)		120)	
121)		122)	
123)		124)	
125)		126)	
127)		128)	
129)		130)	

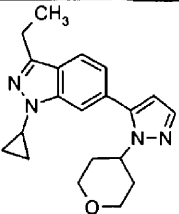
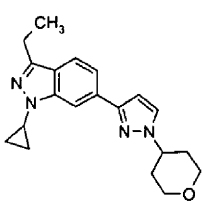
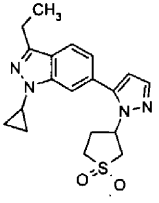
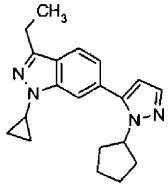
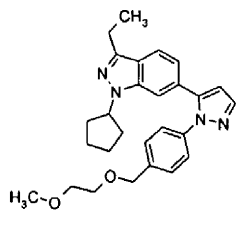
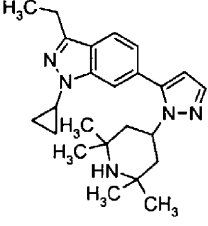
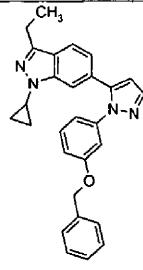
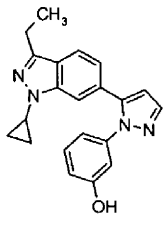
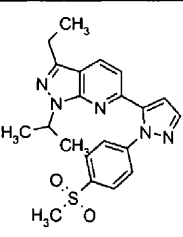
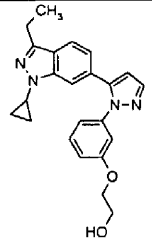
10

20

30

40

【表 1 3】

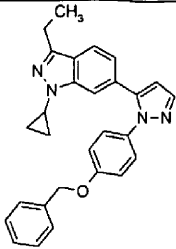
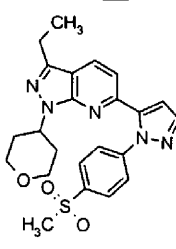
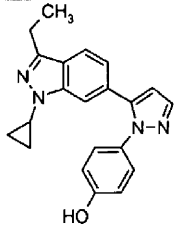
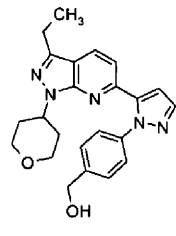
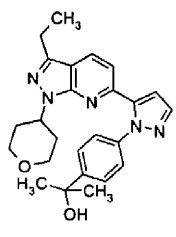
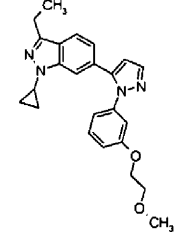
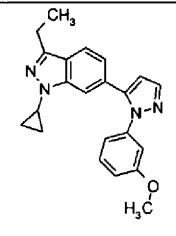
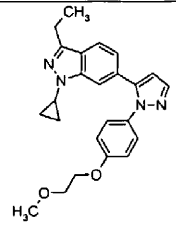
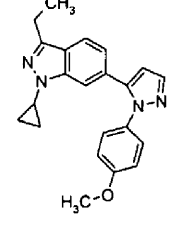
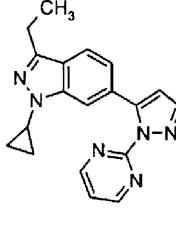
131)		132)	
133)		134)	
135)		136)	
137)		138)	
139)		140)	

10

20

30

【表 1 4】

141)		142)	
143)		144)	
145)		146)	
147)		148)	
149)		150)	

10

20

30

【 0 1 7 0 】

【表 15】

151)		152)	
153)		154)	
155)		156)	
157)		158)	
159)		160)	
161)		162)	

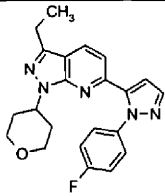
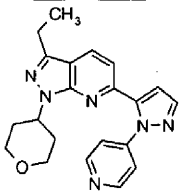
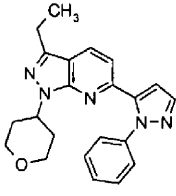
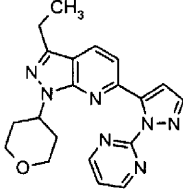
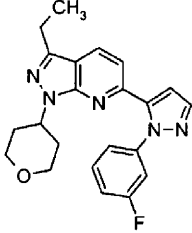
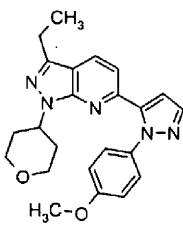
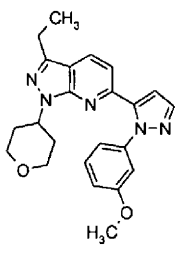
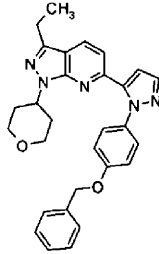
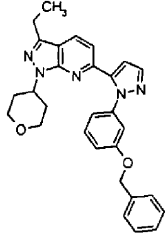
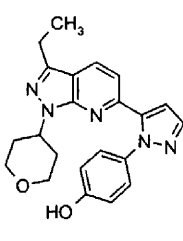
10

20

30

40

【表 1 6】

163)		164)	
165)		166)	
167)		168)	
169)		170)	
171)		172)	

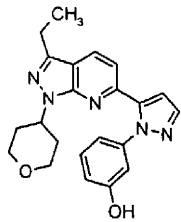
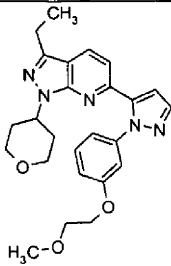
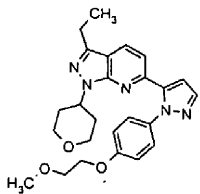
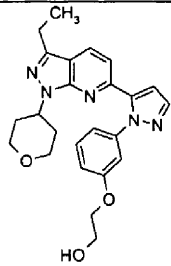
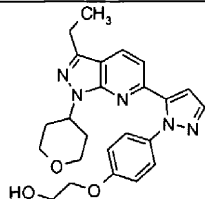
10

20

30

【 0 1 7 2 】

【表 17】

173)		174)	
175)		176)	
177)			

10

20

【0173】

好ましい面としては、本発明の化合物及び薬剤学的に許容し得る担体及び、所望により、以下に論ずる他の活性剤を含んでなる、薬剤組成物が挙げられる。更なる好ましい面としては、慣用のアッセイによって又は本明細書に記載したアッセイによって、*in vitro*又は*in vivo*で（動物、例えば動物モデル、又は哺乳類又はヒトにおいて）判定されるものである、PDE4酵素、特にイソ酵素を阻害する方法；精神科的又は神経学的症候群、例えば鬱病及び記憶喪失、特に大鬱病及び長期記憶及び認知の障害又は減退、記憶障害等を治療する方法；動物、例えばヒト、例えばここに述べる疾患状態にあるヒトにおいて、PDE4活性により調節されている疾患状態を治療する方法が挙げられる。

30

【0174】

本発明の方法としては、限定するものではないが、認知を向上させることが望ましい患者における認知を向上させる方法、認知の障害や減退に罹っている患者を治療する方法、cAMPレベルの低下を伴う疾患を有する患者を治療する方法、患者におけるPDE4酵素活性を阻害する方法、神経変性性の疾患のために記憶障害にかかっている患者を治療する方法、鬱病に掛かっている患者を治療する方法、アレルギー性又は炎症性の疾患に罹っている患者を治療する方法、が挙げられる。全ての方法は、本発明の化合物の有効量を患者に投与することを含んでなる。好ましくは、患者はヒトである。

40

【0175】

本発明の化合物は、慣用の方法で製造することができる。使用することのできる既知の方法の幾つかが、以下に記述されている。全ての出発物質は既知のものであるか、又は既知の材料から慣用の方法で製造できるものである。

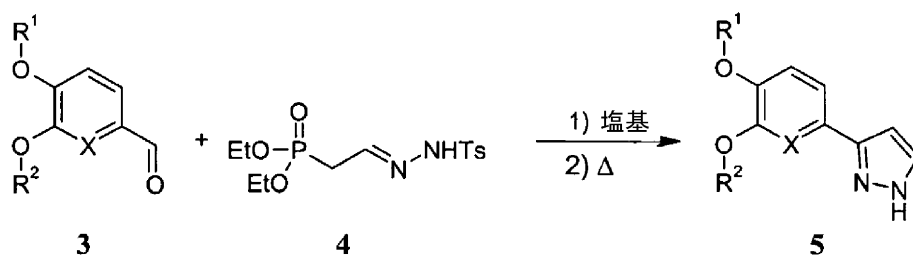
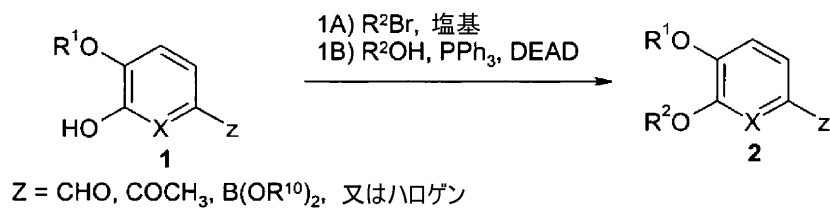
【0176】

出発材料の調製：

【0177】

【化 5】

スキーム 1



10

【0178】

式 I 及び I V のための出発材料はスキーム 1 に示すようにして調製される。このように、適宜置換されたベンズアルデヒド 3 (X = CH、N) を、ホスホネート 2 を用いるホーナー・ワズワース・エモンズ条件に供する。得られるオレフィン単離せず、加熱して環化を誘導し [Almirante, N.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 3287-3290]、対応するピラゾール 5 を得る。

20

【0179】

あるいは、3-置換ピラゾールは、β-ケトアルデヒド及びヒドラジンから [Murray, W.; Wachter, M.; Barton, D.; Forenro-Kelly, Y. *Synthesis*, 1991, 18]、又は例えば、臭素又はホウ素により 3 位が適切に置換されたピラゾールを用い、種々のパラジウムカップリングにより [Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Carnaio, A. *Syn. Lett.* 1997, 959-961] 製造できる。

30

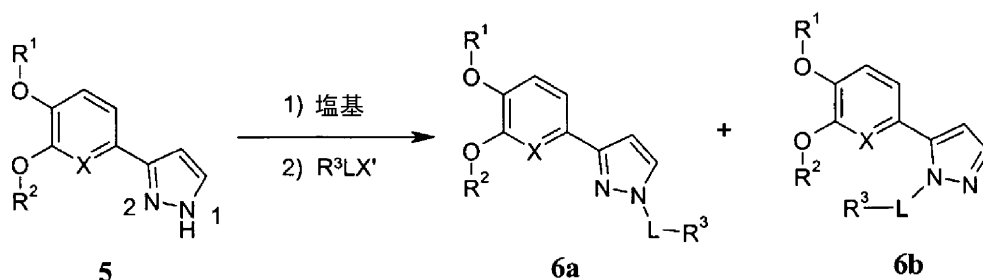
【0180】

該ピラゾール窒素における置換は、極性非プロトン性溶媒中での適切な塩基（例えば、NaH、LDA 又は K₂CO₃ など）によるピラゾール 5 の処理によってなされる。この後、求電子剤 R³-L-X'（式中、X' は、適当な脱離基、例えば、ハロゲン又はスルホネート (Cl、Br、メタンスルホニルなど) である）の添加を行う。置換ピラゾール 6 a 及び 6 b の混合物が得られ、異性体の大部分は 1, 3-二置換ピラゾール (6 a) である。これらの異性体は HPLC によって分離できる。

【0181】

【化 6】

スキーム 2



40

50

【0182】

ピラゾール5とプロモ酢酸アルキル（好ましくは、プロモ酢酸t-ブチル）との反応により、ピラゾール置換された酢酸エステルが得られる。このエステルを、トリフルオロ酢酸などの酸、又は水酸化ナトリウムなどの塩基の使用のいずれかによる処理によって、酢酸誘導体6a及び6b（ $L = CH_2CO$ 、 $R^3 = H$ ）にケン化する。得られた酢酸生成物を塩化チオニル又は塩化オキサリルで処理すると、対応する酸塩化物が生成される。続いて、アミン（例えば、アニリン）などの求核剤と反応させることにより、アセトアミド誘導体6a及び6b（例えば、 $L = CH_2CONH$ 、 $R^3 = \text{フェニル}$ ）が得られる。同様に、酢酸誘導体（ $L = CH_2CO_2$ 、 $R^3 = H$ ）を、HBTU又は適当なカップリング試薬（すなわち、DCC、HOBtなど）及びアミン化合物で処理し、目的とするアセトアミド類縁化合物6a及び6bを得ることができる。

10

【0183】

あるいは、（スキーム3）6aのタイプ（式中、 $R^2 = \text{アリールアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環又はヘテロ環-アルキル基}$ ）の化合物は、フェノール7bと適切なアルコール（ R^2OH ）間での光延反応、又は適当な求電子剤 R^2-X' （ X' は、適当な脱離基、例えば、ハロゲンもしくはスルホネート（Cl、Br、メタンスルホニルなど）である）及び適当な塩基（すなわち、 K_2CO_3 、NaH、NaOH）を用いるアルキル化のいずれかによって調製できる。（ $R^2 = \text{アリールアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロ環及びヘテロ環-アルキル基}$ ）。

20

【0184】

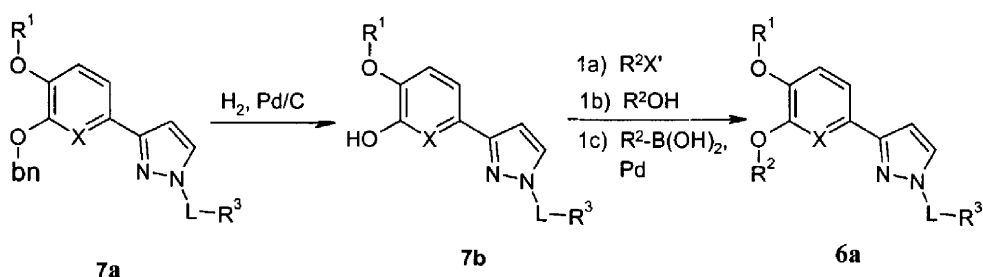
6aタイプの3-アリールオキシ及び3-ヘテロアリールオキシピラゾール誘導体（すなわち、式中、 R^2 は、アリール又はヘテロアリールである）は、アミン塩基の存在下で銅触媒を用い、フェノール7bとボロン酸アリールとの交差カップリング反応によって調製される。好適な銅触媒としては、二酢酸銅、塩化銅（II）などが挙げられる。一般的に、ハロゲン化された溶媒、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどが用いられる。一般に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及びピロリジンが挙げられる。あるいは、3-アリールオキシ及び3-ヘテロアリールオキシピラゾール化合物は、ヨードベンゼン及び3-ヒドロキシロリブラムを出発材料としてウルマン型カップリング反応に用いた3-フェニルオキシロリブラムに関して既報の方法〔Schmiechen, R.ら, 米国特許第4,193,926号〕と同様の方法で合成することができる。他方の位置異性体6bは、同様にして形成できる。

30

【0185】

【化7】

スキーム 3



40

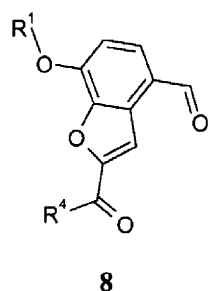
【0186】

式II及びVの化合物は、アルデヒド8を出発材料として同様にして合成される。これらの反応のために、ケトンは、ピラゾール形成前に保護しなければならないが、その後、脱保護してもよい。好適な保護基としては、限定されないが、ケタール及び環状ケタールが挙げられる。

50

【0187】

【化8】



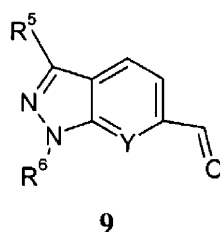
10

【0188】

式III及びVIの化合物は、アルデヒド9を出発材料として同様に合成される [Marfat, A., ら, 米国特許第号6,262,040号]。

【0189】

【化9】



20

【0190】

1, 5-ピラゾールの合成

A. 交差カップリング反応

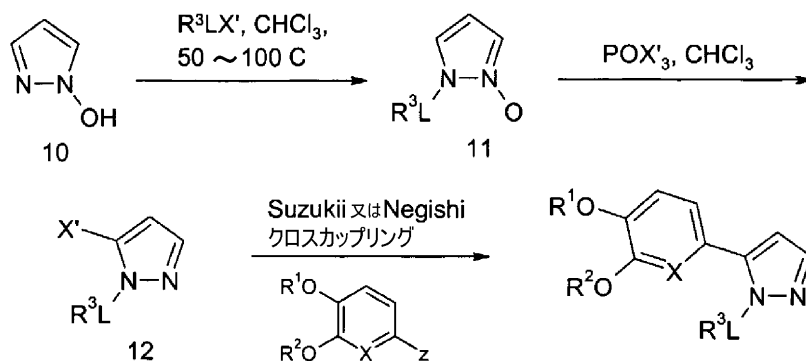
あるいは、式IV～VIIの1, 5-二置換化合物は、1-ヒドロキシピラゾール10から調製できる (スキーム4) (Eskildsen, J., Vedso, P., Begtrup, M., Synthesis, 2001, 1053-1056. Eskildsen, J., Kristensen, J., Vedso, P., Begtrup, M., J. Org. Chem., 2001, 66, 8654-8656. Paulson, A.S., Eskildsen J., Vedso, P., Begtrup, M., J. Org. Chem., 2002, 67, 3904-3907)。従って、1-ヒドロキシピラゾール10の溶液を求電子剤 (例えば、臭化ベンジル又はα-ブロモ酢酸塩など) と共に、CHCl₃中で60～100℃まで昇温させると、2-置換-ピラゾール-1-オキシド11が得られる。続いて、ハロゲン化された溶媒 (例えば、CHCl₃など) 中においてPOCl₃又はPOBr₃で処置することにより、5-ハロー-1-置換ピラゾール12が得られる。かかる5-ハロー-1-置換ピラゾールは、ボロン酸アリール2 (Z=B(OH)₂) を用いた交差カップリング型反応に供することができ、又はハロゲン化アリール2 (Z=ハロゲン) を用いるネギシ (Negishi) 型反応のためにメタル化 (metalated) (例えば、ハロゲン-マグネシウム交換、ZnCl₂とのトランスメタル化) させることができる。

40

【0191】

【化 10】

スキーム 4



10

【0192】

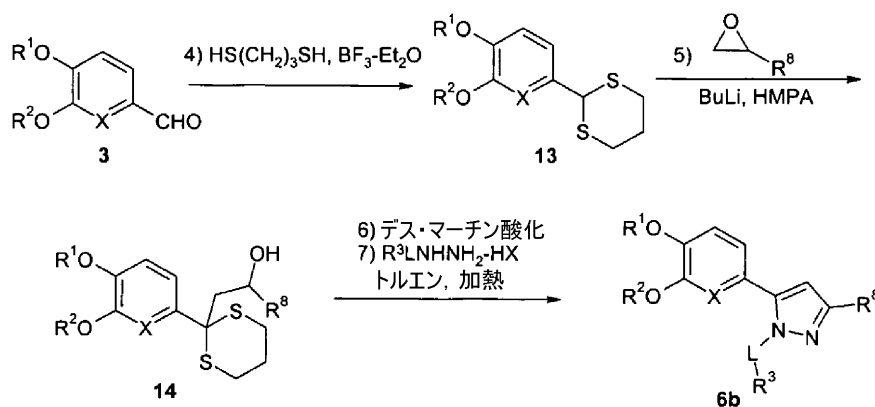
あるいは、1, 5-二置換ピラゾール 6b は、2-アリールジチアン 13 から、3工程の合成にて調製できる。従って、ジチアン中間体 13 は、アルデヒド 3 とプロパンジチオール及びルイス酸触媒（例えば、 $BF_3 \cdot Et_2O$ など）との反応によって、非プロトン性溶媒中で調製できる（Hatch, R.P., Shringarpure, J., Weinreb, S.M., J. Org. Chem., 1978, 43, 4172-4177）。続いて、アルキルリチウムによって生成されたジチアンアニオンと適宜置換されたエポキシドとの反応により、2, 2-二置換ジチアン 14 が得られる。アルコール 14 を酸化して保護された β -ケトジチアンにした後、適宜置換されたヒドラジン塩での処理により、1, 5-二置換ピラゾール 6b が得られる。

20

【0193】

【化 11】

スキーム 5



30

【0194】

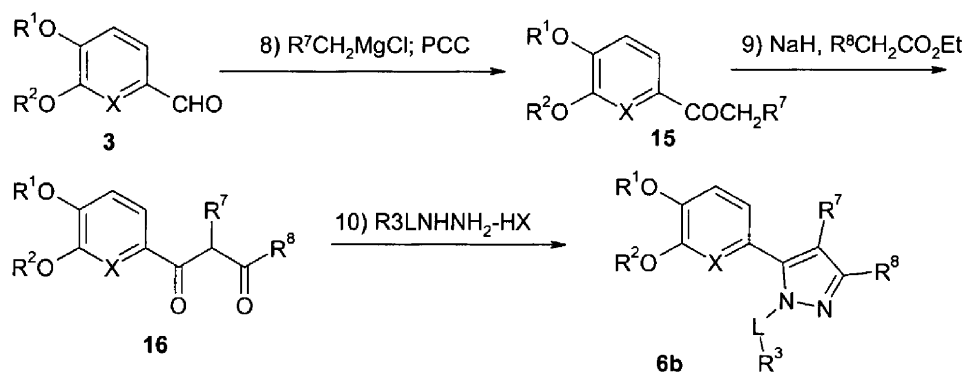
40

6b タイプの 1, 5-二置換ピラゾールを調製するための別の方法は、1, 3-ジケト誘導体 16 と置換ヒドラジン間の縮合反応によるものである（Nakamura, Toshio ら, J. Med. Chem, 2003, 46, 5416; Penning, T.D. ら, J. Med. Chem., 1997, 40, 1347-1365）。1, 5-二置換ピラゾール対 1, 3-二置換ピラゾールに関するこの反応の選択性は、 R^8 における置換に依存して異なる。1, 5-二置換ピラゾールの形成は、 R^8 が、カルボン酸根もしくはトリフルオロメチルなどの電子吸引基、又は水素などの小さな基である場合に有利である。出発材料の 1, 3-ジケト誘導体 16 は、アセトフェノン誘導体 15 から、水素化ナトリウム及び適宜置換された酢酸エチルとの反応によって調製される。

【0195】

【化 1 2】

スキーム 6



10

【0 1 9 6】

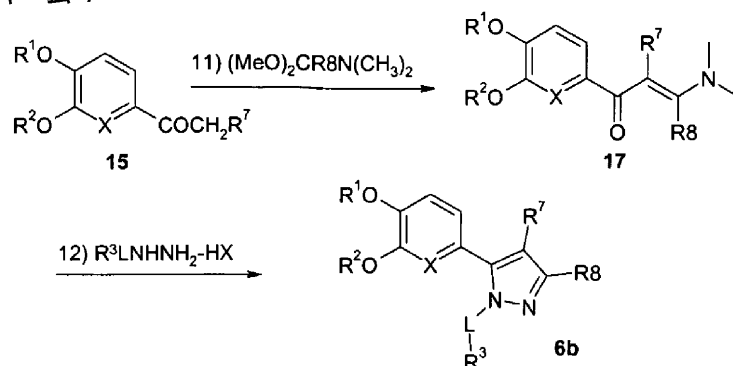
同様にして、17のタイプのエナミンを適宜置換されたヒドラジンとの反応に供すると、目的物ピラゾール6bが得られる (Yang, Ji, ら, J. Med. Chem. 2004, 47(6), 1547)。

【0 1 9 7】

【化 1 3】

20

スキーム 7



30

【0 1 9 8】

式VIIIの化合物はまた、上記の一般的な手順を用いて調製できる。

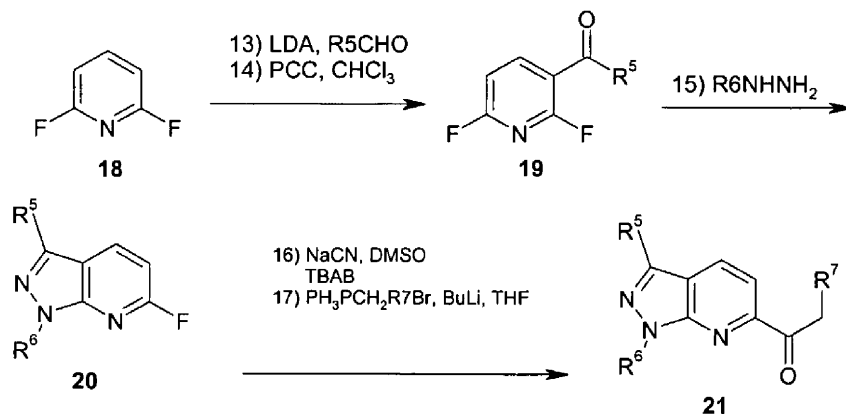
【0 1 9 9】

続いて、ハロゲン化され溶媒中で、適宜置換されたイソシアネートと反応させることにより、所望のカルバメートが得られる。式I~VIII (式中、Lは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCONHR}^3$ である) の化合物は、ヒドロキシエチルヒドラジンと17のタイプのエナミンとの反応によってエタノール誘導体6b (L = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) を形成することにより調製できる。

40

【0 2 0 0】

【化 1 4】
スキーム 8



10

【 0 2 0 1】

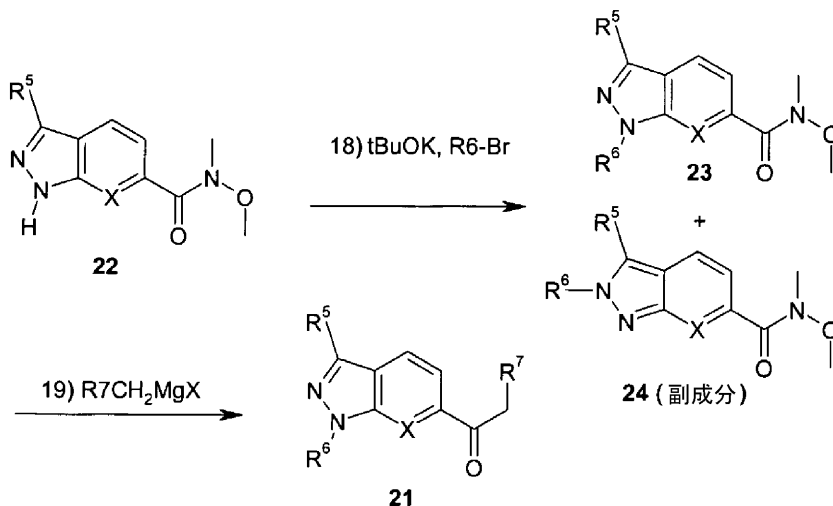
式VI（式中、X = N）のアザインダゾール類縁化合物は、スキーム7で上記のものと同様にして、6-ケトアザインダゾール類縁化合物 21 を出発物質として調製される。この出発材料は、タイプ 18 の 2, 6-ジハロゲン化ピリジンから、立体障害非求核性塩基（例えば、LDA など）による 3 位での選択的リチオ化の後、適切な置換アルデヒド（例えば、プロピオンアルデヒドなど）での処理によって対応する第二級を生成させることにより調製される（Radinov, R.; Chaney, C; Haimova, M., Lithiation of polychloropyrimidines and dichloropyridines. J. Org. Chem. 1991, 5, 4793-4796）。対応するケトンへの酸化は、いくつかの方法で行われ得、例えば、クロロホルム中で PCC を用いて 3-ケト置換されたピリジン 19 を生成させる。ピリジン 19 と置換ヒドラジンの反応により、6-ハローアザインダゾール 20 が得られる。NaCN での処理により 6-シアノ誘導体が生成し、次いで、これを、ホスホランとの反応によって目的物 21 に変換させることができる（Reference: Taber, D.F.; Cai, L., Preparation of ketones from nitriles and phosphoranes. J. Org. Chem. 2005, 70, 4887-4888）。

20

【 0 2 0 2】

30

【化 1 5】
スキーム 9



40

【 0 2 0 3】

あるいは、式VI又はIXの目的化合物は、スキーム7に示すタイプ 21 又は 24 の 6-ケ

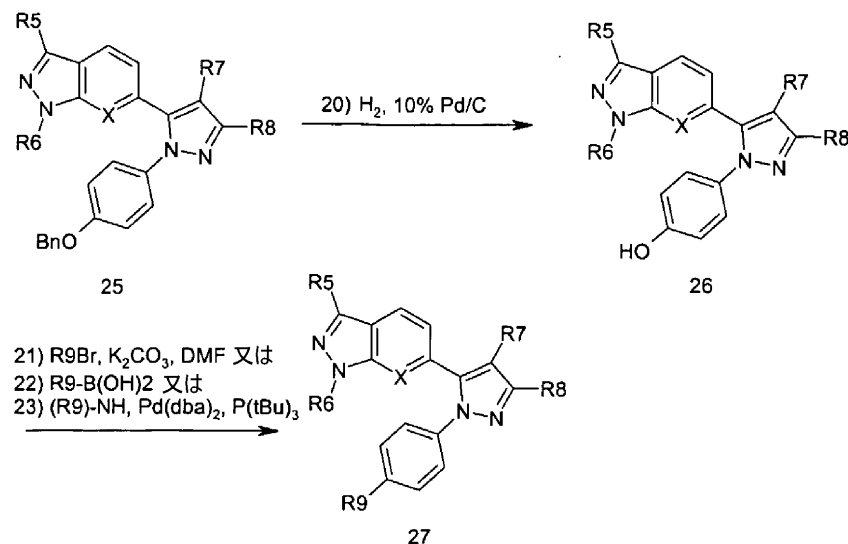
50

トーインダゾール中間体から調製できる。したがって、ワインレブアミド類縁化合物 22 は、慣用的な方法によって先に記載のカルボン酸から調製される。カリウムtert-ブトキシドなどの強塩基での 22 の処理の後、適当な R⁶-臭化物の添加により、主として 1-置換インダゾール 23 と少量の 2-置換類縁化合物 24 が得られる。グリニャール試薬でのワインレブアミド類縁化合物 23 の処理により、重要な中間体 21 が得られる。

【0204】

【化16】

スキーム 10



10

20

【0205】

また、目的物 27 を得るために、多様なエーテルが、種々の臭化アルキルを用いる反応によってフェノール系類縁化合物 26 をアルキル化することにより合成できる。また、これらのフェノールを、適切なアルコールを用いた光延反応によって官能性化 (functionalize) すると、式中 R⁹=O アルキルである化合物を得ることができる。なお更に、塩化トリフルオロメチルスルホニルとの反応により、トリフレート (R⁹=CF₃SO₃-) が得られ、これは、容易にボロン酸を用いるスズキ型反応又はアミンを用いるブッフバルト反応に供され、それぞれ、ビアリール (R⁹=アリール又はヘテロアリール) 及びアミノ置換化合物 (R⁹=N(R)₂) が生成できる。

30

【0206】

当業者には、一部の式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX 及び X の化合物は、異なる幾何異性体の形で存在し得ることが認識されよう。また、一部の本発明の化合物は、1 つ又はそれ以上の不斉原子を有し、したがって、光学異性体の形態ならびにそのラセミ混合物又は非ラセミ混合物の形態、及びジアステレオマー、特にジアステレオマー混合物の形態で存在し得る。このような化合物はすべて (例えば、シス異性体、トランス異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ化合物、エナンチオマーの非ラセミ混合物、実質的に純粋な又は純粋なエナンチオマー) は本発明の範囲に含まれる。実質的に純粋なエナンチオマーは、5 % w/w 以下、好ましくは、2 % 以下、最も好ましくは 1 % 以下の対応する反対のエナンチオマーしか含まない。

40

【0207】

光学異性体は、慣用的なプロセスに従って、例えば、光学的に活性な酸もしくは塩基を用いたジアステレオマー塩の形成、又は共有結合性ジアステレオマーの形成によるラセミ混合物の分離によって得ることができる。

【0208】

適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及び樟脳スルホン酸である。ジアステレオマーの混合物は個々のジアステレオマーに、

50

その物理的及び／又は化学的な違いに基づいて、当業者に知られた方法によって（例えば、クロマトグラフィー又は分別結晶によって）分離できる。次いで、光学的に活性な塩基又は酸を、分離されたジアステレオマーの塩から遊離させる。

【0209】

光学異性体の分離のための別の方法では、エナンチオマーの分離を最大限にするために最適に選択される慣用的な誘導体化を伴うか又は伴わない、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラルHPLCカラム）の使用を含むものである。好適なキラルHPLCカラムは、Diacelによって製造されたもの、例えば、数多くある中でもChiracel OD及びChiracel OJであるが、あらゆるものが常套的に選択可能である。誘導体化を伴うか、又は伴わない酵素的分離もまた有用である。光学的に活性な式I～Xの化合物は、ラセミ化を引き起こさない反応条件下でのキラル合成プロセスにおいて、光学的に活性な出発材料を用いることにより同様に得られ得る。

10

【0210】

また、当業者には、該化合物は、種々の同位体富化形態（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び／又は ^{14}C の含量が富化されている）で 사용할ことが認識されよう。特定の一実施形態では、該化合物を重水素化する。かかる重水素化形態は、米国特許第5,846,514号及び同第6,334,997号に記載された手順によって作製できる。米国特許第5,846,514号及び同第6,334,997号に記載のように、重水素化により、薬物の作用の有効性が改善され、持続時間が延長できる。

20

【0211】

重水素置換化合物は、種々の方法、例えば、Dean, Dennis C; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)](2000), 110 pp. CAN 133:688 95 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN: 0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990: 20527 CAPLUS; 及び Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN: 0022-4081, CAN 95: 76229 AN 1981: 476229 CAPLUSに記載のものなどを用いて合成できる。

30

【0212】

本発明はまた、本明細書に開示した化合物の有用な形態、例えば、塩又はプロドラッグが調製できるあらゆる本発明の化合物の薬剤学的に許容し得る塩又はプロドラッグなどに関する。薬学的に許容し得る塩としては、塩基としての機能を果たす主化合物を無機酸又は有機酸と反応させ、塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、樟脳スルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸の塩を形成することにより得られるものが挙げられる。また、薬学的に許容し得る塩としては、主化合物が酸としての機能を果たし、適切な塩基と反応させて例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びコリンの塩を形成させたものが挙げられる。当業者には、特許請求の範囲に記載の化合物の酸付加塩が、任意のいくつかの公知の方法による該化合物と適切な無機酸又は有機酸との反応によって調製できることがさらに認識されよう。あるいは、アルカリ及びアルカリ土類金属塩が、本発明の化合物と適切な塩基とを多様な公知の方法によって反応させることにより調製される。

40

【0213】

以下のものは、無機酸又は有機酸との反応によって得られ得る酸塩の更なる例である：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート（

50

palmoate)、ペクチニン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩及びウンデカン酸塩。

【0214】

例えば、薬学的に許容し得る塩は、塩酸塩、ヒドロホルメート (hydroformate)、臭化水素酸塩、又はマレイン酸塩であってよい。

【0215】

好ましくは、形成された塩は、哺乳動物への投与に対して薬学的に許容し得る。しかしながら、該化合物の薬学的に許容され得ない塩は、例えば、該化合物を塩として単離し、次いで、アルカリ性試薬での処理によって該塩を遊離塩基化合物に戻し変換するための中間体として適当である。次いで、遊離塩基を、所望により、薬学的に許容し得る酸付加塩に変換させることができる。

【0216】

当業者にはまた、一部の式 I ~ X の化合物が、種々の多形形態で存在し得ることが認識されよう。当該技術分野で知られているように、多形は、化合物が1つより多い明白に異なる結晶性すなわち「多形性」の種として結晶化する能力である。多形体は、少なくとも2つの異なる配列を有する結晶質の固相の化合物、すなわち固体状態の該化合物の分子の多形形態である。任意の所与の化合物の多形形態は、同じ化学式又は組成によって規定されるが、2つの異なる化合物の結晶構造と同様、化学構造が異なる。

【0217】

当業者には、式 I ~ X の化合物は、異なる溶媒和物形態で存在し得ることがさらに認識されよう。また、本発明の化合物の溶媒和物は、溶媒分子が、結晶化プロセス中に該化合物の分子の結晶質格子構造内に組み込まれた場合に形成できる。例えば、適当な溶媒和物としては、水和物 (例えば、一水和物、二水和物、1.5水和物及び1/2水和物) が挙げられる。

【0218】

本発明の化合物は、単独、又は製剤の活性成分として投与できる。したがって、本発明はまた、例えば、1種類又はそれ以上の薬学的に許容し得る担体を含む式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX及びXの化合物の1つ又はそれ以上の医薬組成物を含む。

【0219】

本発明による化合物を投与するのに適した種々の製剤を調製するための手順が記載された数多くの標準的な参考文献が利用可能である。可能性のある製剤及び調製物の例は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (現行版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman及びSchwartz編) 現行版、Marcel Dekker, Inc.により出版、ならびにRemington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol編), 1553-1593 (現行版) に示されている。

【0220】

選択的PDE4阻害の程度が高いことに鑑みて、本発明の化合物は、PDE4阻害を必要とする任意の人に投与できる。投与は、患者の要件に応じて、例えば、経口、経鼻、非経口 (皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内 (intrasternally) 及び注入により)、吸入、経直腸、経膈、局所及び眼投与によって行うことができる。

【0221】

種々の固形経口投薬形態が本発明の化合物の投与に使用でき、錠剤、ゲルキャップ、カプセル剤、カプレット剤、顆粒剤、ロゼンジ剤及び原料粉末などの固形形態が挙げられる。本発明の化合物は、単独、又は種々の薬剤学的に許容し得る当該技術分野で知られた担体、希釈剤 (例えば、ショ糖、マンニトール、乳糖、デンプンなど) 及び賦形剤、例えば、限定されないが、懸濁剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、保存料、着色料、香料、滑沢剤などとの組合せで投与することができる。徐放性のカプセル剤、錠剤及びゲル剤もまた、本発明の化合物の投与に好都合である。

【0222】

種々の液状経口投薬形態もまた、本発明の化合物の投与に使用でき、水性及び非水性の液剤、乳剤、懸濁液、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。また、かかる投薬形態は、当該技術分野で知られた適当な不活性希釈剤（例えば、水など）及び当該技術分野で知られた適当な賦形剤（例えば、保存料、湿潤剤、甘味料、香料、ならびに本発明の化合物を乳化及び／又は懸濁するための薬剤）などを含有することができる。本発明の化合物は、例えば、静脈内に、等張性生理食塩水溶液の形態で注射できる。他の調製物もまた可能である。

【0223】

本発明の化合物の経直腸投与のための坐剤は、該化合物を適当な賦形剤、例えば、ココアバター、サリチル酸エステル及びポリエチレングリコールと混合することにより調製できる。経膣投与のための製剤は、活性成分に加えて、当該技術分野で知られたものなどの適当な担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡状物、又はスプレー製剤の形態であってよい。

10

【0224】

局所投与用では、医薬組成物は、皮膚、目、耳又は鼻への投与に適したクリーム、軟膏、リニメント剤、ローション剤、乳剤、懸濁剤、ジェル剤、液剤、ペースト剤、粉末剤、スプレー剤、及び滴剤の形態であり得る。また、局所投与も、経皮パッチなどの手段による経皮投与を伴うものであり得る。

【0225】

吸入による投与に適したエアロゾル製剤もまた作製できる。例えば、気道の障害の処置のために、本発明による化合物は、吸入によって、粉末の形態（例えば、微粉化された）、又は霧化された液剤もしくは懸濁剤の形態で投与できる。エアロゾル製剤は、加圧された許容し得るスプレー用高圧ガス内に内包させることができる。

20

【0226】

該化合物は、単独の活性剤として、又は他の医薬用薬剤、例えば、認知障害の処置及び／又は精神障害の処置に用いられる他の薬剤、例えば、他のPDE4阻害薬、カルシウムチャンネル遮断薬、コリン作動薬、アデノシン受容体モジュレーター、アンパカイン、NMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、ならびにコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネペジル、リバスチジミン（rivastigimine）、及びガランタミン）などとの組合せで投与できる。かかる組合せにおいて、各活性成分は、その通常の投薬量範囲に従って、又はその通常の投薬量範囲未満の用量のいずれかで投与できる。

30

【0227】

本発明は、PDE4酵素の阻害を伴う処置方法を更に含む。従って、本発明は、患者、例えば動物（例えば哺乳動物、特にヒト）におけるPDE4酵素の選択的阻害方法であって、かかる阻害が神経障害症候群、例えば、記憶（特に長期記憶）の喪失を伴う状態を軽減し得るなどの治療効果を有する方法を含む。かかる方法は、本明細書に開示された阻害量の化合物を単独又は製剤の一部として、それを必要とする患者、例えば動物、特に哺乳動物、最も特別にはヒトに投与することを含む。

【0228】

記憶障害の状態は、新しい情報を覚える能力の障害及び／又は以前に覚えた情報思い出せないことによって発現される。記憶障害は、痴呆の主な症状であり、また、アルツハイマー病、精神分裂病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、HIV、心臓血管疾患、頭部外傷ならびに加齢性認知低下などの疾患と関連する症状であり得る。

40

【0229】

痴呆は、記憶欠損及び記憶とは独立した付加的な知的障害を含む疾患である。本発明は、あらゆる形態の痴呆における記憶障害に罹っている患者を処置するための方法を含む。痴呆は、その原因に従って分類され、神経変性痴呆（アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病）、血管性（梗塞、出血、心疾患）、血管性とアルツハイマー病、細菌性髄膜

50

炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、多発性硬化症、外傷性（硬膜下血腫又は外傷性脳損傷）との混合型、感染性（H I V）、毒性（重金属、アルコール、薬物治療）、代謝性（ビタミンB₁₂又は葉酸欠乏）、C N S低酸素症、クッシング病、精神科的（鬱病及び精神分裂病）疾患ならびに水頭症が挙げられる。

【0230】

本発明はまた、痴呆とは独立した記憶欠損（軽度の認知障害（M C I）及び加齢性認知低下を含む）を処置するための方法を含む。本発明は、ハンチントン病及びダウン症候群などの疾患の結果としての記憶障害の処置のための方法を含む。別の態様によれば、本発明は、麻酔薬、化学療法、放射線処置、術後外傷、心的外傷後ストレス障害（P T S D）、肥満、及び糖尿病に起因する記憶欠損を処置するための方法を含む。

10

【0231】

本発明の化合物はまた、精神分裂病、双極性鬱病又は躁鬱病、大鬱病、及び薬物中毒を処置するために使用できる。P D E 4阻害薬は、c A M Pレベルを上昇させるため、及びニューロンがアポトーシスを行うのを妨げるために使用できる。P D E 4阻害薬はまた、抗炎症性であることが知られている。ニューロンのアポトーシス抑制と炎症性応答の阻害の組合せにより、これらの化合物は、任意の疾患又は損傷、例えば、脳卒中、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、及び多系統萎縮症（M S A）、ならびに脊椎損傷に起因する神経変性の処置に有用となる。

【0232】

P D E 4阻害薬は、ヒトにおいて抗鬱効果を、鬱病の動物モデルにおいて抗鬱様効果をもたらすことが示された。大鬱病に苦しむヒトにおける臨床試験では、P D E 4阻害薬であるロリプラムの有効性が示され、これらの試験の一部では、デシプラミンに匹敵する結果であった [Bobon D, Breulet M, Gerard-Vandenhove MA, Guito-Goffioul F, Plomteux G, Satre-Hernandez M, Schratzer M, Troisfontaines B, von Freneckell R, Wachtel H (1988) Is Phosphodiesterase Inhibition a New Mechanism of Antidepressant Action? Eur Arch Psychiatr Neurol Sci, 238: 2-6; Meya U, Wachtel H, Sastre-Hernandez M (1991) Inhibition of Phosphodiesterase as an Antidepressive Mechanism: Clinical Properties of Rolipram. In Ansseau M, von Freneckell, Franck G (編) Biological Markers of Depression: State of the art, Elsevier Science Publishers B.V., Pp. 209-213; Zhu J, Mix E, Winblad B (2001) The Antidepressant and Anti-inflammatory Effects of Rolipram in the Central Nervous System. CNS Drug Reviews, 7: 387-398]。ロリプラムは、抗鬱活性の生化学的及び行動的前臨床モデルの幾つかにおいて活性であった [Wachtel H (1983) Potential Antidepressant Activity of Rolipram and other Selective Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate Phosphodiesterase Inhibitors. Neuropharmacology, 22: 267-272; 及び Wachtel H., Schneider HH (1986) Rolipram, a novel antidepressant drug, reverses the hypothermia and hypokinesia of monoamine-depleted mice by an action beyond postsynaptic monoamine receptors. Neuropharmacology, 25: 1119-1126]。より最近では、ロリプラムを用いた試験により、この化合物の有効性が抗鬱活性の尾部懸垂及び強制水泳モデルにおいて示された。このような効果は、P D E 4 Dサブタイプを欠くように遺伝子組み換えにより改変された動物では排除され、これは、ロリプラムの抗鬱効果が、そのP D E 4酵素（具体的にはP D E 4 Dサブタイプ）の阻害によって媒介されることを示す [Zhang H-T, Huang Y, Jin S-L, Frith SA, Suvarna N, Conti M, O'Donnell JM (2002) Antidepressant-like Profile and Reduced Sensitivity to Rolipram in Mice Deficient in PDE4D Phosphodiesterase Enzyme, Neuropsychopharmacology, 27: 587-595]。

20

30

40

【0233】

従って、好ましい実施形態によれば、本発明は、例えば、加齢、アルツハイマー病、精神分裂病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、鬱病、加齢、頭部外傷、脳卒中、C N S低酸素症、大脳老化、多発脳梗塞性痴呆及び他の神経障害状態、ならびにH I V及び心臓血管疾患による軽度の認知障害による記憶障害に

50

苦しむ患者の処置方法であって、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX及びXによる化合物又はその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物（例えば、水和物）、又はその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物の有効量を投与することを含む方法を含む。

【0234】

治療用化合物の投与が有効な治療レジメンである被験体又は患者は、好ましくはヒトであるが、任意の動物（臨床試験又はスクリーニング又は活性実験の状況での実験動物を含む）であってよい。従って、当業者には容易に認識できるように、本発明の方法、化合物及び組成物は、任意の動物、特に哺乳動物、例えばなんら限定されないが、ヒト、愛玩動物（例えば、ネコ又はイヌ被験体など）、家畜（例えば、限定されないが、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、及びブタ被験体など）、野生動物（野生であれ、動物園であれ）、研究用動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコなど）、鳥類種（例えば、トリ、シチメンチョウ、鳴鳥類など）への投与、すなわち、獣医学的使用に特に好適である。

【0235】

述べたように、本発明の化合物はまた、抗炎症活性を示す。その結果、本発明の化合物は、多様なアレルギー性及び炎症性の疾患、特に、サイクリックAMPレベルの減少及び／又はホスホジエステラーゼ4レベルの上昇を特徴とする疾患状態の処置に有用である。従って、本発明のさらなる実施形態によれば、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX及びXによる化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物（例えば、水和物）、又はその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物の有効量の投与することを含む、アレルギー性及び炎症性の疾患状態の処置方法が得られる。かかる疾患状態としては、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、好酸球性肉芽腫、乾癬、炎症性関節炎、関節リウマチ、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋層及び脳の再灌流障害、慢性糸球体腎炎、内毒素性ショック、成人呼吸促進症候群、嚢胞性線維症、気腫、動脈再狭窄、動脈硬化、角化症、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、胸焼け、真性糖尿病、塵肺症、慢性閉塞性気道疾患、慢性閉塞性肺疾患、毒性及びアレルギー性接触湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、ピダール苔癬、日焼け、肛門性器部の搔痒、円形脱毛症、過形成性癬痕、円板状エリテマトーデス、濾胞性及び広範性膿皮症、内因性及び外因性座瘡、しゅさ性座瘡、ベーチェット疾患、アナフィラキシー性紫斑病性腎炎、炎症性腸疾患、白血病、多発性硬化症、胃腸疾患、自己免疫疾患、骨粗鬆症などが挙げられる。該化合物はまた、NMDA機能の低下を特徴とする疾患状態、例えば、精神分裂病などに苦しむ患者を処置する方法に使用できる。該化合物はまた、ニューロンの再生のために使用できる。該化合物はまた、PDE4レベルの上昇を特徴とする精神病、例えば、躁鬱病、大鬱病、精神医学的及び神経学的障害と関連する及び鬱病などの種々の形態の鬱病を処置するために使用できる。さらに、該化合物は神経発生のために使用できる。

【0236】

喘息、慢性気管支炎、乾癬、アレルギー性鼻炎、and他の炎症性疾患を処置するため、及び腫瘍壊死因子を阻害するために三置換フェニル誘導体を使用することが当該技術分野において知られている。例えば、WO 98/58901、JP 11-189577、JP 10-072415、WO 93/25517、WO 94/14742、US 5,814,651及びUS 5,935,978を参照のこと。これらの参考文献には、1, 3, 4-三置換フェニル化合物は、PDE4阻害活性を示すと言えると記載されている。また、これらには、PDE4阻害活性を測定するためのアッセイ、及びかかる化合物を合成するための方法が記載されている。これらの文献の全開示は、引用により本明細書に組み込まれる。

【0237】

また、PDE4阻害薬は、骨粗鬆症を予防又は改善するため、抗生物質として、アテローム性動脈硬化病巣からコレステロールを動員させることにより心臓血管疾患の処置のため、関節リウマチ（RA）を処置するため、移植後の間葉細胞増殖の長期阻害のため、良性前立腺増殖症に続発する尿路閉塞の処置のため、結腸癌細胞の化学走性の抑制及び浸潤

の低減のため、B細胞慢性リンパ性白血病（B-C L L）の処置のため、子宮収縮の阻害のため、肺血管の虚血-再灌流障害（I R I）を減衰させるため、角膜水分補給のため、I L-2 R発現を阻害し、それにより記憶T細胞内へのH I V-1 D N A核移入を排除するため、グルコース誘導型インスリン分泌の増大のため、大腸炎の予防及び処置の両方において、ならびにマスト細胞脱顆粒を抑制するために使用できる。

【0238】

本発明はまた、ポリグルタミンリピート病として知られる一類型の障害の処置における使用に適する。この疾患は、共通の病原性変異を共有する。ゲノム内でのアミノ酸グルタミンをコードするC A Gリピートの伸長により、伸長されたポリグルタミン領域を有する変異型タンパク質の産生がもたらされる。例えば、ハンチントン病は、タンパク質ハンチンチンの変異と関連している。ハンチントン病でない個体において、ハンチンチンは、約8～31個のグルタミン残基を含有するポリグルタミン領域を有する。ハンチントン病を有する個体では、ハンチンチンは、37個を超えるグルタミン残基を有するポリグルタミン領域を有する。ハンチントン病（H D）以外に、他に知られたポリグルタミンリピート病及びその関連タンパク質は、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、D R P L A（アトロフィン-1）；脊髄小脳性運動失調1型（アタキシン-1）；脊髄小脳性運動失調2型（アタキシン-2）；脊髄小脳性運動失調3型（マチャド-ジョセフ病、M J Dとも呼ばれる）（アタキシン-3）；脊髄小脳性運動失調6型（ $\alpha 1 a$ -電位依存性カルシウムチャンネル）；脊髄小脳性運動失調7型（アタキシン-7）；ならびに脊髄性及び延髄性筋萎縮、S B M A（ケネディ病としても知られる）（アンドロゲン受容体）である。

【0239】

従って、本発明のさらなる態様によれば、患者、特にヒトに、式I～Xによる化合物又はその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物（例えば、水和物）、又はその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、ポリグルタミンリピート病又はC A Gリピート伸長疾患を処置する方法が得られる。さらなる実施形態によれば、患者、特にヒトに、式I～Xによる化合物又はその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物（例えば、水和物）、又はその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物の治療有効量を投与することを含む、ハンチントン病（H D）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（D R P L A）、脊髄小脳性運動失調1型、脊髄小脳性運動失調2型、脊髄小脳性運動失調3型（マチャド-ジョセフ病）、脊髄小脳性運動失調6型、脊髄小脳性運動失調7型、又は脊髄性及び延髄性筋萎縮を処置する方法が得られる。

【0240】

本発明の化合物は、単独の活性剤として、又は他の医薬用薬剤、例えば、認知障害の処置及び／又は精神障害の処置に用いられる他の薬剤、例えば、他のP D E 4阻害薬、P D E 1 0阻害薬、カルシウムチャンネル遮断薬、コリン作動薬、アデノシン受容体モジュレーター、アンパカイン、N M D A-Rモジュレーター、m G l u Rモジュレーター、ならびにコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネペジル、リバスチジミン、及びガランタミン）との組合せで投与できる。かかる組合せにおいて、各活性成分は、その通常の投薬量範囲に従って、又はその通常の投薬量範囲未満の用量のいずれかで投与できる。

【0241】

式I～Xの化合物は、単独の活性剤として、又は他の医薬用薬剤、例えば、アレルギー性及び／又は炎症性の症状（例えば、呼吸器系の症状）の処置に用いられる他の薬剤との組合せで投与できる。本発明の化合物との組合せで使用できる他の医薬用薬剤の好適な例としては、限定されないが、他のP D E-4阻害薬、5-リボキシゲナーゼ（5-L O）阻害薬又は5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質（F L A P）拮抗薬（例えば、ジレウトン、フェンレウトン）、ロイコトリエン拮抗薬（L T R A）、例えば、L T B₄、L T C₄、L T D₄及びL T E₄拮抗薬（例えば、オンタゾラスト、アブルカスト、ブランルカスト、ベルルカスト、ザリフルカスト（zariflukast）、モンテルカスト、ジレウトン）、ヒスタミン性受容体拮抗薬、例えば、H 1及びH 3拮抗薬（例えば、セチリジン、ロラチジン、デスロラチジン（desloratidine）、フェキソフェナジン、アステミゾール、ア

ゼラスチン、クロルフェニラミン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン）、うっ血除去使用のための α_1 及び α_2 アドレナリン受容体作動性血管収縮性交感神経様作用剤（例えば、プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩）、ムスカリン性受容体（M1、M2及びM3）拮抗薬（例えば、イプラトロピウム塩、すなわち臭化物、チオトロピウム塩、すなわち臭化物、オキシトロピウム塩、すなわち臭化物、ペレンゼピン、及びテレンゼピン）、抗コリン作用剤、 $\beta_1 \sim \beta_4$ （例えば、 β_2 ）アドレナリン受容体作動薬（例えば、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール）、COX-1阻害薬（NSAID）、COX-2選択的阻害薬、一酸化窒素NSAID、経口又は吸入用グルココルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、アリセプト）、ならびにアデノシンA2a受容体作動薬が挙げられる。本発明の化合物との組合せで使用できる適当な他の医薬用薬剤のさらなる例は、米国特許第6,559,168号及び同第6,756,392号（これらは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）に開示されている。かかる組合せにおいて、各活性成分は、その通常の投薬量範囲に従って、又はその通常の投薬量範囲未満の用量のいずれかで投与できる。

10

【0242】

本発明の化合物はまた、アスベスト関連の疾患又は障害の処置における使用に適する。例えば、米国特許出願公開公報第2005/0142104号（これは、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる）を参照のこと。

20

【0243】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、患者、例えば哺乳動物（例えばヒト）に、本発明の化合物（例えば、その薬学的に許容し得る塩又は溶媒和物（例えば、水和物）の形態で）の治療有効量を投与することを含む、アスベスト関連の疾患又は障害を処置する方法が得られる。さらなる実施形態によれば、患者、例えば哺乳動物（例えばヒト）に、本発明の化合物（例えば、その薬学的に許容し得る塩又は溶媒和物（例えば、水和物）の形態で）の治療有効量を投与することを含む、例えば、中皮腫、石綿症、胸水、胸膜プラーク、胸腔石灰化、びまん性胸腔肥厚、円型無気肺、及び気管支原性癌を処置する方法が得られる。

30

【0244】

本発明の化合物はまた、アスベスト関連の疾患又は障害の処置のための他の公知の治療薬、例えば、限定されないが、他のPDE-4阻害薬、抗癌剤、抗生物質、抗炎症性剤、サイトカイン、ステロイド、免疫調節剤、免疫抑制剤、及びその組合せとの組み合わせで投与できる。また、本発明の化合物は、アスベスト関連の疾患又は障害を処置、予防又は管理するために用いられる慣用的な治療法、例えば、限定されないが、化学療法、手術、放射線療法、光ダイナミック療法、及びその組合せとの組合せで使用できる。

【0245】

アスベスト関連の疾患又は障害の処置のための1種類又はそれ以上の更なる医薬用薬剤（1種類又は複数）と組み合わせて用いる場合、本発明の化合物は、該更なる医薬用薬剤（1種類又は複数）の投与の前、同時又は後に投与できる。アスベスト関連の疾患又は障害の処置のための1つ又はそれ以上の慣用的な治療法と組み合わせて用いる場合、本発明の化合物は、該慣用的な治療法の前、同時又は後に投与できる。

40

【0246】

本発明の化合物の投薬量は、多様な要素、例えば、諸考慮事項のうち特に、処置対象の具体的な症候群、症状の重篤度、投与経路、投薬間隔の頻度、用いる具体的な化合物、該化合物の有効性、毒性学プロファイル、薬物動態プロファイル、及び有害な副作用が何かに存在するかに依存する。

【0247】

本発明の化合物は、典型的には、哺乳動物においてPDE4インヒビター（上記の公知

50

の化合物など) について慣用的な投薬量レベルで投与される。例えば、該化合物は、単回用量又は反復用量で、経口投与により、一般的に0.001~100mg/kg/日、例えば0.01~100mg/kg/日、好ましくは0.1~70mg/kg/日、特に0.5~10mg/kg/日の投薬量レベルで投与できる。単位投薬形態は、一般的に、0.01~1000mgの活性化合物、例えば、0.1~50mgの活性化合物を含有し得る。静脈内投与では、該化合物は、単回用量又は反復用量で、例えば0.001~50mg/kg/日、好ましくは0.001~10mg/kg/日、特に0.01~1mg/kg/日の投薬量レベルで投与できる。単位投薬形態は、例えば、0.1~10mgの活性化合物を含有し得る。

【0248】

10

本発明の手順の実施において、もちろん、特定のバッファー、培地、試薬、細胞、培養条件などに対する言及は、限定的であることを意図するのではなく、論考を提示した具体的な本文脈において当業者なら重要で価値のあると認識するであろうあらゆる関連の物質を包含するように解釈されるべきであることを理解されたい。例えば、多くの場合、一例のバッファー系又は培養培地を別のものに置き換えることが可能であり、それでもやはり、同一ではなくても同様の結果が得られる。当業者は、過度に実験することなく、かかる置き換えを行い、本明細書に開示された方法及び手順の使用においてその目的を最適に果たすことができるような、かかる系及び方法論の十分な知識を有し得る。

【0249】

20

以下に、本発明を、以下の非限定的な実施例によりさらに説明する。これらの実施例の開示の適用において、本発明による開示の方法の他の異なる実施形態は、疑いなく当業者に示唆されることに充分留意されたい。

前述及び以下の実施例において、全ての温度は、そのまま摂氏で示す。特に記載のない限り、すべての部及びパーセントは重量基準である。

上記及び下記に挙げたすべての出願種類、特許及び公開公報の全開示内容は、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0250】

30

すべてのスペクトルは、特に記載のない限り、Bruker Instruments NMRにより300MHzで記録した。カップリング定数(J)はヘルツ(Hz)であり、ピークは、TMS(δ 0.00ppm)に対して示したものである。スルホン酸イオン交換樹脂(SCX)は、Varian Technologiesから購入した。分析用HPLCは、4.6mm×100mm Waters Sunfire RP C18 5 μ mカラムにおいて、(i) 6分間で20/80から80/20のアセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)の勾配(方法A)、(ii) 8分間で20/80から80/20のアセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)の勾配(方法B)、(iii) 6分間で40/60から80/20のアセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)の勾配(方法C)、(iv) 8分間で40/60から80/20のアセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)の勾配(方法D)、(v) 8分間で80/20 アセトニトリル/水(0.1%ギ酸)の定組成溶離液(方法E)、又は(vi) 6分間で10/90から90/10のアセトニトリル(0.1%ギ酸)/水(0.1%ギ酸)の勾配(方法F)を用いて行った。分取用HPLCは、30mm×100mm Xterra Prep RP₁₈ 5 μ mカラム8分間で水(0.1%ギ酸)/アセトニトリル(0.1%ギ酸)を95/5から20/80の勾配を用いて行った。

40

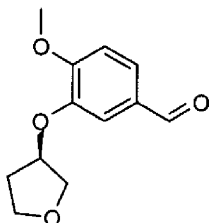
【0251】

実施例1

実施例1A: 4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシベンズアルデヒドの合成

【0252】

【化 17】



【0253】

10

3-ヒドロキシ4-メトキシベンズアルデヒド (7.6 g; 50 mmol) を THF (200 mL) に溶解した後、(S)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン (6.0 mL; 75 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (19.7 g; 75 mmol) を添加した。得られた溶液を 5℃ まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (14.8 mL; 75 mmol) を 10 分間で滴下した。この透明な橙色溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。ヘキサン/酢酸エチルの 1:1 混合物を用いた薄層クロマトグラフィー分析により、反応が完了したと判定した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (60 mL) に溶解し、20% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL/抽出) で 2 回抽出した。抽出物をプールし、酢酸エチル (75 mL) で洗浄した。水層を固形水酸化ナトリウム (26 g) で塩基性化し、次いで、3 × 150 mL の酢酸エチル (150 mL/抽出) で抽出した。有機抽出物をプールし、40 mL の食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、7.4 g (66%) の淡黄色油状物を得た。¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 2.2-2.4 (m, 2H); 3.8-4.1 (m, 7H); 5.0 (m, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.5 (d, 1H); 9.9 (s, 1H). ES-MS [M+H]⁺=223.2

20

【0254】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。

- ・ 1-ブロモ-4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフランオキシベンゼン
- ・ 4-メトキシ-3-(3S)-テトラヒドロフリルオキシベンズアルデヒド

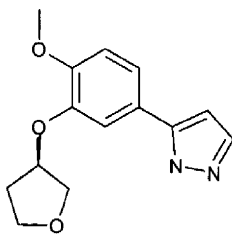
【0255】

実施例 1B: 3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフランオキシフェニル]-1H-ピラゾールの合成

30

【0256】

【化 18】



40

【0257】

水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 1.51 g, 37.7 mmol) を THF (20 mL) 中に懸濁し、5℃ まで冷却した後、ジエトキシホスホリルアセトアルデヒドトシルヒドラゾン (6.51 g, 18.7 mmol) を含む THF (20 mL) を 10 分間で添加した。30 分間 5℃ で攪拌後、この黄色懸濁液を、4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフリルオキシベンズアルデヒド (2.84 g, 12.8 mmol) を含む THF (20 mL) の溶液で処理し、1 時間、室温で、及び 16 時間 80℃ で油浴中にて攪拌した。室温まで冷却後、反応液を 5% NaH₂PO₄ 水溶液中に注入し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、黄色固形物を得た

50

。酢酸エチルからの再結晶により、2回 (crop) で 1.9 g (57%) の 3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールを薄黄色固形物として得た。(融点 149-151°C); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.23 (m, 2H), 3.85-4.10 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 5.02 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.60 (m, 1H); MS $[\text{M}+\text{H}] = 261$

【0258】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。

- ・ 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール
- ・ 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール
- ・ 3-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール
- ・ 3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール
- ・ 3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ピラゾール
- ・ 3-[3-(2, 3-ジフルオロベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]ピラゾール

10

【0259】

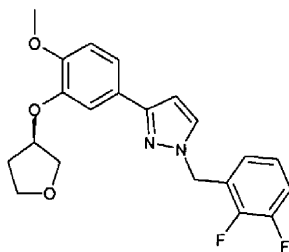
実施例 2

1-(2, 3-ジフルオロベンジル)-3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールの合成

【0260】

20

【化19】



【0261】

30

3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール (243 mg, 0.96 mmol) を DMF (8 mL) に室温で溶解し、攪拌下で水素化ナトリウム (75 mg, 1.86 mmol) で 3 時間処理した。反応混合物を、2, 3-ジフルオロ臭化ベンジル (0.35 mL, 2.79 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液で処理し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で 3 回及び食塩水で 1 回で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して油状物とし、これをシリカゲルカラム上で、ヘキサン/酢酸エチル勾配を用いて精製した。該化合物を含む管をプールし、真空下でエバポレートし、327 mg (90%) の 1-(2, 3-ジフルオロベンジル)-3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールを無色の油状物として得た。MS $[\text{M}+\text{H}] = 387$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.23 (m, 2H), 3.8-4.1 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 5.1 (m, 1H), 5.4 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.95-7.11 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.45 (s, 1H). 1-(2, 3-ジフルオロベンジル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールからなる少量の生成物もまた形成され、これは、分取用 HPLC (例えば、実施例 3 を参照) によって分離及び単離できる。

40

【0262】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。(場合によっては、5-位置異性体もまた形成されるが、分取用 HPLC などの当該技術分野で知られた方法によって分離できる) :

50

- ・ 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチルベン
ジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2, 3 - ジフル
オロベンジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - ニトロベン
ジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -
(2 - メチルベンジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェ
ニル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -
(4 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフ
ラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニ
ル] - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニ
ル] - 1 - (2 - メチルベンジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 3 - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - (3 R
) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - (4 - アミノベンジル) - 3 - [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - (3 R) - テト
ラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 S) - テトラ
ヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - シクロヘキシルメチル - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラ
ニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -
(3 - フェンプロピル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -
(4 - ピリジルメチル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - エチルスルホニル - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニル
オキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -
(1 - プロピル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - ベンジルスルホニル - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニ
ルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -
(2 - ピリジルメチル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2, 3 - ジフルオロベ
ンジル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -
[N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル) カルボニルメチル] - 1 H - ピラ
ゾール、
- ・ 1 - [N - (7 - アザインドリル) カルボニルメチル] - 3 - [4 - メトキシ - 3 -
(3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 3 - [3 - (2, 3 - ジフルオロベンジルオ
キシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 H - ピラゾール、
- ・ 1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニ
ル) - 1 H - ピラゾール、
- ・ 3 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 -

10

20

30

40

50

- (2-フェネチル)-1H-ピラゾール、
- ・2-{3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-ピラゾール-1-イル}-1-フェニル-1-エタノン、
 - ・1-ベンジル-3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール、
 - ・1-シクロペンチル-3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール、
 - ・3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-[2-(6-メチルピリジル)]-1H-ピラゾール、
 - ・1-シクロヘキシルメチル-3-(4-メトキシ-3-(3S)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-1H-ピラゾール、
 - ・3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-(メチルスルホニルベンジル)-1H-ピラゾール、
 - ・3-(2-アセチル-7-メトキシベンゾフラン-4-イル)-1-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール、
 - ・3-(2-アセチル-7-メトキシベンゾフラン-4-イル)-1-(4-メチルスルホニルベンジル)-1H-ピラゾール、
 - ・3-(2-アセチル-7-メトキシベンゾフラン-4-イル)-1-(2-メチルベンジル)-1H-ピラゾール、
 - ・1-(2-メトキシエチル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール、
 - ・1-(2-シクロプロピルメトキシエチル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール

10

20

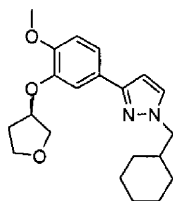
【0263】

実施例 3

1-シクロヘキシルメチル-3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール

【0264】

【化20】

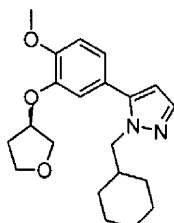


30

【0265】

及び、1-シクロヘキシルメチル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール

【化21】



40

【0266】

3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-

50

ピラゾール（78 mg, 0.3 mmol）を含むDMF（2 mL）の溶液を、水素化ナトリウム（油中60%, 24 mg, 0.6 mmol）で処理し、室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を、（ブロモメチル）シクロヘキサン（0.13 mL, 0.9 mmol）を含むDMF（0.8 mL）の溶液で処理し、周囲温度で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（60 mL）で希釈し、水（2×20 mL）及び食塩水（1×15 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）し、250 mgの油状物に濃縮し、これを、10から30%の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。画分の濃縮により、3.5:1の比（LCMSにより測定）の位置異性体の混合物からなる92 mgの油状物が得られた。位置異性体の混合物を1 mLのアセトニトリル／水（3:2、0.1%ギ酸含有）に溶解し、Waters C18, 5 μm , 30×100 mmカラムを用いた分取用hplcによって45 mL／分の流速で分離した。6分間で35から80%のアセトニトリル／水の勾配（0.1%ギ酸）を用い、Waters 2996 PDA検出器を使用して、248 nmでのを開始した。ベースライン分解能は、7.61分での溶出ピークA及び8.15分での溶出ピークBで得られた。各位置異性体を含む管をGenevac HT4 Series II Evaporatorにおいて濃縮し、14 mg（ピークA； 保持時間＝7.61分間）の1-シクロヘキシルメチル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール及び54 mg（ピークB； 保持時間＝8.15分間）の1-シクロヘキシルメチル-3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールを、各々、無色の油状物として得た。両方のピークは、 $[\text{M}+\text{H}] = 357$ を示す。

10

20

^1H NMR for peak A (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.80 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 3H), 1.4-1.7 (m, 5H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 3.8-4.2 (m, 9H), 4.97 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.55 (s, 1H). ^1H NMR of peak B (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.80 (m, 2H), 1.1-1.3 (m, 3H), 1.4-1.7 (m, 5H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 3.8-4.2 (m, 9H), 5.08 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.35 (m, 3H)

【0267】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。

- ・ 1-シクロヘキシルメチル-5-[4-メトキシ-3-(3S)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール、
- ・ イソプロピル 2-{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルフェニル]-ピラゾール-1-イル} 酢酸塩、
- ・ 1-(2,3-ジフルオロベンジル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルフェニル]-1H-ピラゾール、
- ・ 1-(4-フルオロベンジル)-2-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピロール

30

【0268】

実施例 4

中間体 B: 2-アセチル-4-ブロモ-7-メトキシベンゾフランの合成

2-アセチル-7-メトキシベンゾフラン（1.0 g, 5.3 mmol）を氷酢酸（29 mL）に溶解した後、酢酸ナトリウム（1.3 g, 15.8 mmol）を添加した。反応液を、臭素（0.26 mL, 5.26 mmol）を含む氷酢酸（10 mL）の溶液の滴下により室温で処理した後、1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を水に溶解し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機抽出物を2%重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、50から100%のジクロロメタン／ヘキサン勾配を用いてシリカゲルにて精製し、1.00 g（75%）の生成物を白色固形物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

40

【0269】

中間体 C: 4-ブロモ-7-メトキシ-2-[2-メチル-(1,3-ジオキサラン)-2-イル]ベンゾフランの合成

50

2-アセチル-4-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン (0.50 g, 1.86 mmol)、5 mL のエチレングリコール及び PPTS (46 mg, 0.186 mmol) の溶液を、一晚ベンゼン (37 mL) 中で、Dean Stark 装置を用いて還流した。反応液を室温まで冷却し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下でエバポレートし、293 mg (50%) の 4-ブロモ-7-メトキシ-2-[2-メチル-(1,3-ジオキサラン)-2-イル]ベンゾフランを油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.04 (m, 4H), 1.84 (s, 3H)

【0270】

中間体 D: 7-メトキシ-2-[2-メチル-(1,3-ジオキサラン)-2-イル]ベンゾフラン-4-カルボキシアルデヒドの合成 10

4-ブロモ-7-メトキシ-2-[2-メチル-(1,3-ジオキサラン)-2-イル]ベンゾフラン (666 mg, 2.1 mmol) を THF (21 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下で -60 °C まで冷却し、t-ブチルリチウム (2.6 mL, 1.7 M) を攪拌下にて -60 °C で添加した。混合物を -60 °C で 1 時間攪拌し、DMF (0.82 mL, 10.6 mmol) を含む THF (20 mL) を添加し、反応液を周囲温度で一晩攪拌した。反応液を重炭酸ナトリウム水溶液中に注入し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を水で 1 回、食塩水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下での溶媒のエバポレーション後、シリカゲルにて 10 から 50 % の酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いて精製し、7-メトキシ-2-[2-メチル-(1,3-ジオキサラン)-2-イル]ベンゾフラン-4-カルボキシアルデヒド (399 mg; 72%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.01 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.08 (m, 7H), 1.84 (s, 3H) 20

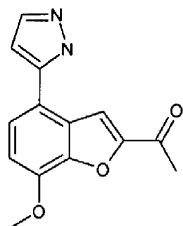
【0271】

実施例 5

3-(2-アセチル-7-メトキシベンゾフラン-4-イル)ピラゾールの合成

【0272】

【化22】



30

【0273】

水素化ナトリウム (油中 60%, 174 mg, 4.36 mmol) を含む THF (5 mL) の懸濁液を 0 °C までアルゴン下で冷却し、次いで、ジエトキシホスホリルアセトアルデヒドトシルヒドラゾン (759 mg, 2.2 mmol) を含む THF (7 mL) の溶液で処理した。0 °C で 30 分間攪拌後、7-メトキシ-2-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)ベンゾフラン-4-カルボキシアルデヒド (381 mg, 1.45 mmol) を含む THF (5 mL) の溶液を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した後、65 °C で 5 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を 5 % NaH₂PO₄ 水溶液中に注入し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、25 から 50 % の酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いてシリカゲルにてクロマトグラフィー処理し、ジオキサラン保護ピラゾール (306 mg, 70%) を得た。マスクしたケトン (306 mg) を 3 M HCl を含む THF (10 mL) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。この溶液を重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル (1:1; v/v) を用いてシリカゲル 40

50

ルにて精製し、3-(2-アセチル-7-メトキシベンゾフラン-4-イル)ピラゾール(192 mg, 74%)を黄色固形物として単離した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)

【0274】

実施例 6

中間体 E: 4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(20 g, 145 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム塩(55.19 g, 362 mmol)及び水酸化ナトリウム(5.50 g, 138 mmol)を、DMF(1200 mL)中、55℃にて窒素下で16時間攪拌した。10% HCl 水溶液の添加によって pH を 1.0 に調整した後、酢酸エチル(3×500 mL)で抽出した。合わせた抽出物を真空下でエバポレートした。残留物を、10 から 20% の酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いてシリカゲルにて精製した。4-ジフルオロメトキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒドを 24% 収率(6.62 g)で単離した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.1 (br s, 1H), 6.48-6.85 (t, 1H OCHF₂), 7.26 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)

【0275】

中間体 F: 2-{3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]ピラゾール-1-イル}酢酸tert-ブチルエステルの合成

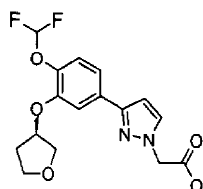
3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール(199 mg, 0.67 mmol)を DMF (9 mL) に溶解した。水素化ナトリウム(油中 60%, 54 mg, 1.34 mmol)を室温で添加し、1 時間攪拌した後、tert-ブチルプロモ酢酸塩(0.30 mL, 2.01 mmol)を含む DMF (1 mL) を添加した。反応液を 16 時間室温で攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回及び食塩水で 1 回洗浄した。溶媒を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して 500 mg の淡黄色油状物とし、これを、20 から 50% の酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いてシリカゲルにて精製し、2-{3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]ピラゾール-1-イル}酢酸tert-ブチルエステルを無色の油状物(145 mg, 53%)として得た。MS [M+H] = 411。¹H NMR (DMSO 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.05 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 5.18 (br s, 1H), 6.78-7.28 (t, 1H OCHF₂), 6.80 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)

【0276】

2-{3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]ピラゾール-1-イル}酢酸の合成

【0277】

【化23】



【0278】

2-{3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]ピラゾール-1-イル}酢酸tert-ブチルエステル(762 mg, 1.85 mmol)をジクロロメタン(11 mL)中で攪拌し、攪拌下で90分間、トリフルオロ酢酸(11 mL)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチル/水間に分配した。有機層を水で3回及び食塩水で1回洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒をストリッピン

グシ、2- { 3- [4-ジフルオロメトキシ-3- (テトラヒドロフリルオキシ) フェニル] ピラゾール-1-イル } 酢酸を半固形物として得た (657 mg, 100%)。MS [M+H] = 355。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 2.25 (m, 2H), 4.02 (m, 4H), 5.07 (m, 2H), 5.2 (br s, 1H), 6.31-6.81 (t, 1H OCHF₂), 6.61 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.52 (s, 1H)

【0279】

2- { 3- (4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル) ピラゾール-1-イル } 酢酸を、異なる出発材料を用いて同様にして合成した。

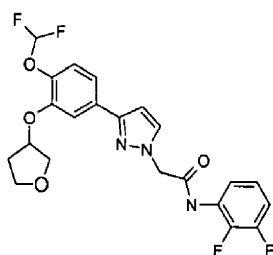
【0280】

実施例 7

2- { 3- [4-ジフルオロメトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル] -ピラゾール-1-イル } -N- (2, 3-ジフルオロフェニル) アセトアミドの合成

【0281】

【化24】



【0282】

2- { 3- [4-ジフルオロメトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル] ピラゾール-1-イル } 酢酸 (84 mg, 0.23 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、5℃まで冷却し、塩化オキサリル (ジクロロメタン中 2 M, 0.13 mL, 0.26 mmol) で処理し、90分間攪拌した。別のフラスコで、2, 3-ジフルオロアニリン (0.35 mL, 0.35 mmol) を含む THF (2 mL) を水素化ナトリウム (油中 60%, 22 mg, 0.56 mmol) で処理し、90分間攪拌した。最初のフラスコの溶媒を減圧下で除去した。残留物を THF (2 mL) に溶解し、5℃まで冷却し、ジフルオロアニリン/ヒドリド懸濁液で処理した後、周囲温度で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチル/水間に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、エバポレートし、57 mg の褐色油状物を得た。これを、溶離するのに酢酸エチル/ヘキサン (1:1 v/v) を使い、分取用薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレート (20×20 cm, 2000 ミクロン) 上に吸着させた。生成物を、シリカゲルをかき取り、酢酸エチル中に懸濁させた後、セライト床を通して濾過することによりプレートから単離した。溶媒のエバポレーションにより、2- { 3- [4-ジフルオロメトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル] -ピラゾール-1-イル } -N- (2, 3-ジフルオロフェニル) アセトアミドを白色泡状物 (15 mg, 14%) として得た。MS [M+H] = 446; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.28 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 5.1 (s, 1H), 6.3-6.7 (t, 1H OCHF₂), 6.65 (s, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 8.3 (t, 1H), 9.8 (s, 1H)

【0283】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。

・ 2- { 3- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) -フェニル] ピラゾール-1-イル } -N- (2-メチルフェニル) アセトアミド、

・ 2- { 3- [3, 4-ビス (ジフルオロメトキシ) -フェニル] -ピラゾール-1-イル } -N- (2, 3-ジフルオロフェニル) アセトアミド、

・ 1-N-(2-シアノフェニル)-2-{3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]ピラゾール-1-イル}アセトアミド、
 ・ 2-{3-[4-ジフルオロメトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-ピラゾール-1-イル}-N-[2-(6-メチルピリジル)]アセトアミド

【0284】

実施例 8

中間体 G： 3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボン酸メチルエステル
 1. 35 g (7.1 mmol) の 3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボン酸 [Marfat, A., ら, 米国特許第6,262,040号]、2. 9 mL (71 mmol) のメタノール及び 0.95 g (7.8 mmol) の DMA P を含む 60 mL の CH_2Cl_2 の溶液に、1.5 g (7.8 mmol) の EDCI-HCl を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、残留物を 50 mL の酢酸エチルに溶解した。有機層を、逐次、40 mL の 1N HCl、40 mL の水及び 40 mL の食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を、溶出液として 20 分間でヘキサン中 35% から 50% の酢酸エチルの勾配を用いたシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製し、860 mg (4.2 mmol) の 3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボン酸メチルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.7 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (apparent q, 9.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.03 (q, 7.5 Hz, 2H), 1.42 (t, 7.5 Hz, 3H)

【0285】

中間体 H： 1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボン酸メチルエステル

337 mg (8.4 mmol) の NaH (鉱油中 60%)、1.7 mL (8.4 mmol) の 15-クラウン-5 及び 42 mL の DMF を入れたフラスコに、860 mg (4.2 mmol) の 3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボン酸メチルエステルを添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、1.35 mL (12.6 mmol) のシクロペンチルブロミドを添加し、反応液を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残留物を 40 mL の酢酸エチルに溶解し、30 mL の水及び 30 mL の食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を、第 1 の化合物が溶出されるまではヘキサン中 10% の酢酸エチルの一工程の勾配を用い、次いで、ヘキサン中 50% の酢酸エチルを用いた SiO_2 でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、662 mg (2.4 mmol) の 1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボン酸メチルエステルを透明な油状物として、それとともに、144 mg (0.53 mmol) の 2-(シクロペンチル-3-エチル)-2H-インダゾール-6-イル-カルボン酸メチルエステルも黄色油状物として得た。 ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 2H), 5.0 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.00 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)

【0286】

中間体 I： 1-シクロペンチル-3-エチル-6-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール

DIBAL (10 mL, トルエン中 1M) を、攪拌下、 -50°C で、886 mg (3.25 mmol) の 1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボン酸メチルを含む 32 mL の CH_2Cl_2 の溶液にゆっくり添加した。反応液を -50°C で 1 時間攪拌し、4 mL の MeOH の低速添加によってクエンチし、次いで、攪拌下、飽和ロシエル塩/酢酸エチル混合物 (各々、60 mL) 中に注入した。両方の層が透明になるまで室温で攪拌を継続した。有機層を分離し、水層を 3×40 mL の酢酸エチルで抽出した。有機画分を合わせ、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。化合物を、溶出液として EtOAc：ヘキサンが 1：4 溶液を用い、 SiO_2 でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、427 mg (1.75 mmol) の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-ヒドロキシメタノール-1H-インダゾールを透明な油状物として得た。 ^1H -NMR (CDCl_3)

δ 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz), 4.92 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.99 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)

【0287】

中間体 J: 1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール- β -イル-カルボキサルデヒド

427 mg (1.75 mmol) の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-ヒドロキシメタノール-1H-インダゾールを含む 58 mL の CHCl_3 の溶液に、2.1 g (24.1 mmol) の MnO_2 を添加した。反応液を室温で 6 時間攪拌し、固形物を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。残留物を、溶出液としてヘキサン中 3% の酢酸エチルを用い、 SiO_2 でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、332 mg (1.37 mmol) の 1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボキサルデヒドを透明な油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.02 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.02 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.19 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

【0288】

3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインダゾール)-6-イル J-1H-ピラゾール

165 mg (4.12 mmol) の NaH (鉱油中 60%) 及び 4 mL の THF を入れたフラスコを Ar 下に置き、 0°C まで冷却した。716 mg (2.06 mmol) のジエトキシホスホリルアセトアルデヒドトシルヒドラゾンを含む 7 mL の THF の溶液を 5 分間で添加した。反応液を 0°C で 30 分間攪拌した後、332 mg (1.37 mmol) の 1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル-カルボキサルデヒドを含む 4.5 mL の THF の溶液を添加した。氷浴を外し、溶液を室温で 4 時間攪拌し、次いで、 65°C まで一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、50 mL の 5% NaH_2PO_4 中に注入し、 3×25 mL の酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、20 分間でヘキサン中 10% から 50% の酢酸エチル勾配を用いた SiO_2 でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、185 mg (0.66 mmol) の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-インダゾールを白色泡状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.5 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.7 (s, 1H) 4.90 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.00 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.5$, 3H)

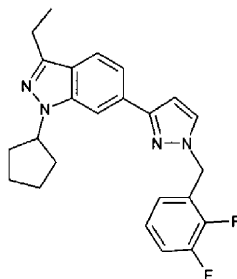
【0289】

実施例 9

3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインダゾール)-6-イル]-1-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール

【0290】

【化25】



【0291】

31. 8 mg (0.11 mmol) の 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインドゾール)-6-イル]-1H-ピラゾールを 1 mL の DMF の溶液を、12.9 mg (0.32 mmol) の NaH (鉱油中 60%) 及び 1 mL の DMF を入れたフラスコに添加した。これを室温で 3 時間攪拌した。次いで、43 µL (0.33 mmol) の 2,3-ジフルオロ臭化ベンジルを含む 1 mL の DMF の溶液を添加し、反応液を室温で一晩攪拌した。混合物を、10 mL の水と 10 mL の酢酸エチルの混合物中に注入した。有機層を 2 × 10 mL の水及び 1 × 10 mL の食塩水で洗浄した。次いで、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。10 分間でヘキサン中 5% の酢酸エチルからヘキサン中 10% の酢酸エチルへの勾配を用いた 4 g のシリカでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、24 mg (0.06 mmol, 52% 収率) の 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインドゾール)-6-イル]-1-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールを透明な油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.99 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 4H), 1.98 (s, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.40 (t, 7.4 Hz, 3H)

10

【0292】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

・ 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインドゾール)-6-イル]-1-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

・ 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインドゾール)-6-イル]-1-(2-メチルベンジル)-1H-ピラゾール

20

・ 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインドゾール)-6-イル]-1-(4-メチルスルホニルベンジル)-1H-ピラゾール

・ 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインドゾール)-6-イル]-1-(2-ピリジルメチル)-1H-ピラゾール

【0293】

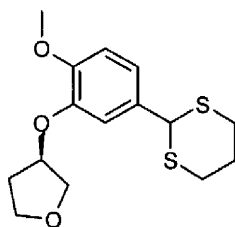
実施例 10

2-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1,3-ジチアンの合成

【0294】

30

【化26】



【0295】

40

4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシベンズアルデヒド (8.37 g; 37.6 mmol) をジクロロメタン (120 mL) に溶解した後、1,3-プロパンジチオール (11.3 mL; 113 mmol) 及び三フッ化ホウ素エーテル化合物 (0.6 mL) を添加した。反応混合物は中程度に発熱し、混濁した。LC-MS による反応のモニタリングにより、90 分間で完全な変換が起こったことが示された。反応液を 30 mL の水及び 30 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。エーテルでの残留物の磨砕 (trituration) により白色固形物を得、これを濾過によって回収し、乾燥し、9.09 g (77%) の 2-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1,3-ジチアンを得た。¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 1.85-2.25 (m, 4H); 2.85-2.95 (m, 2H); 3.0-3.1 (m, 2H); 3.85 (s, 3

50

H); 3.9-4.1 (m, 4H); 4.95-5.00 (m, 1H); 5.1 (s, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.05 (d, 1H) ES-MS [M+H]⁺= 313.2

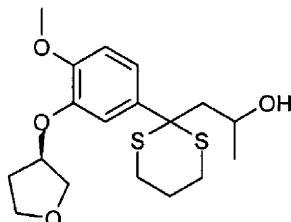
【0296】

実施例 11

2- {2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル] -1, 3-ジチアン-2-イル} プロパノールの合成

【0297】

【化27】



10

【0298】

固形の 2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル] -1, 3-ジチアン (2.5 g; 8 mmol) を、攪拌バー、セプタム及び不活性ガスラインを取り付けた、オープン乾燥フラスコに加えた。乾燥テトラヒドロフラン (40 mL) を添加し、アセトニトリル/ドライアイス浴を用いて -40 °C で攪拌した。得られた溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M; 4.2 mL; 10.4 mmol) をシリンジにより 15 分間で添加した。-40 °C で 30 分間攪拌後、HMPA (1.4 mL; 8 mmol) を 2 分間でインジェクトし、10 分間攪拌した後、プロピレンオキシド (0.62 mL; 8.8 mmol) を急速添加した。-40 °C で 1 時間攪拌後、反応液を塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) でクエンチし、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (70 mL) で抽出した。有機層を 25 mL の水及び 25 mL の食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、エバポレートし、3.5 g の粘性の黄色油状物を得た。粗製アルコールを、20 から 60 % の酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、生成物を無色の粘性の油状物 (2.7 g; 91 %) として得た。¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 1.1 (d, 3H); 2.0-2.5 (m, 7H); 2.75 (m, 4H); 3.8 (s, 3H); 3.9-4.1 (m, 5H); 5.0 (m, 1H) 6.9 (d, 1H); 7.5 (m, 2H) ES-MS [M+H]⁺= 371.2

20

30

【0299】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

1- {2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル] -1, 3-ジチアン-2-イル} ブタン-2-オール

【0300】

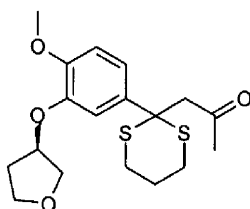
実施例 12

1- {2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフランオキシフェニル] -1, 3-ジチアン-2-イル} プロパン-2-オンの合成

40

【0301】

【化28】



50

【0302】

1- {2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -1, 3-ジチアン-2-イル} プロパン-2-オール (158 mg; 0.42 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中で攪拌し、デス・マーチン過ヨウ化物 (ジクロロメタン中15%溶液; 356 mg; 0.84 mmol) で処理し、室温で15分間攪拌した。減圧下で溶媒を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム上に負荷し、20から60%の酢酸エチル/ヘキサン勾配により溶出した。生成物を油状物 (23 mg; 15%) として単離した。¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 2.0(s, 3H); 2.1-2.5 (m, 4H); 2.8 (m, 4H); 3.2 (s, 2H); 3.8-4.2 (m, 7H); 5.0 (m, 1H); 6.9 (m, 1H); 7.5 (m, 2H). ES-MS [M+H]⁺=369.1

10

【0303】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

1- {2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -1, 3-ジチアン-2-イル} ブタン-2-オン

【0304】

実施例12の代替方法

1- {2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -1, 3-ジチアン-2-イル} プロパン-2-オール (119 mg; 0.32 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中で攪拌し、デス・マーチン過ヨウ化物 (ジクロロメタン中15%溶液; 173 mg; 0.41 mmol) で処理し、室温で10分間攪拌した。沈殿物が形成されたら、ヘキサン/酢酸エチル (1:1 v/v) を用いた薄層クロマトグラフィー分析により、反応が完了したことを判定した。反応液をジクロロメタン (40 mL) で希釈し、一部 (20 mL) の重炭酸ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、エバポレートして粗製固形物とし、これを、そのまま実施例7で使用した。

20

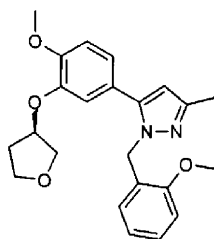
【0305】

実施例13

1- (2-メトキシベンジル) -5- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -3-メチル-1H-ピラゾールの合成

【0306】

【化29】



30

【0307】

1- {2- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -1, 3-ジチアン-2-イル} プロパン-2-オン (115 mg, 0.32 mmol) をトルエン (5 mL) 中で再構成し、2-メトキシベンジルヒドラジン二塩酸塩 (144 mg; 0.64 mmol) 及びモレキュラーシーブス (4A; 500 mg) で処理した。反応液を100℃で2時間加熱し、室温まで冷却した。モレキュラーシーブスを濾過によって除去し、濾液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、一部 (20 mL) の水及び食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して油状物とした。生成物を、20から50%の酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって単離し、57 mg (45%) の1- (2-メトキシベンジル) -5- [4-メトキシ-3- (3R) -テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -3-メチ

40

50

ル-1 H-ピラゾールを黄色泡状物として得た。¹H NMR (CDCl₃; 300 MHz) δ 1.7-2.0 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 3.6-4.0 (m, 10H); 4.5 (m, 1H); 5.3 (s, 2H); 6.2 (s, 1H); 6.6 (m, 1H); 6.7 (d, 1H); 6.8-7.0 (m, 4H); 7.2 (d, 1H). ES-MS [M+H]⁺= 395.3

【0308】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- ・ 1-ベンジル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1-フェニル-1 H-ピラゾール;
- ・ 1-シクロヘキシル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール; 10
- ・ 1-(1-ブチル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 1-(4-クロロフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 3-エチル-1-(2-メトキシベンジル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1 H-ピラゾール;
- ・ 1-シクロヘキシル-3-エチル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1 H-ピラゾール; 20
- ・ 1-ベンジル-3-エチル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1 H-ピラゾール;
- ・ 3-エチル-[5-(4-メトキシ-3-(3R)-tetraヒドロフラニルオキシフェニル)-1 H-ピラゾール-1-イル] 酢酸エチルエステル;
- ・ 1-(2,3-ジメチルフェニル)-3-エチル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1 H-ピラゾール;
- ・ 1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-エチル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1 H-ピラゾール;
- ・ 3-エチル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-(2-メチルフェニル)-1 H-ピラゾール; 30
- ・ 1-(2-ベンゾチアゾリル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 1-(2,3-ジメチルフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-1 H-ピラゾール;
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1 H-ピラゾール; 40
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-1 H-ピラゾール;
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1 H-ピラゾール;
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-メチル-1-(2-キノキサリニル)-1 H-ピラゾール;
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1 H-ピラゾール;
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1- 50

- (2-メトキシカルボニル-3-チエニル) - 3-メチル-1H-ピラゾール；
- ・ 1 - [2 - (6-フルオロピリジル)] - 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 3-メチル-1H-ピラゾール；
 - ・ 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 3-メチル-1 - (2-ピリジル) - 1H-ピラゾール；
 - ・ 1 - [2 - (6-クロロピリジル)] - 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 3-メチル-1H-ピラゾール

【0309】

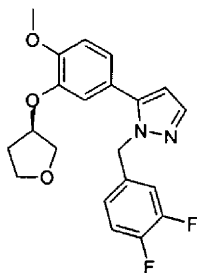
実施例14

1 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾールの合成

10

【0310】

【化30】



20

【0311】

2 - {4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル} - 5, 5-ジメチル- [1, 3, 2] ジオキサボリナン (87 mg, 0.28 mmol)、5-ブromo-1 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 1H-ピラゾール (65 mg, 0.23 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (37 mg, 0.004 mmol)、2 M Na₂CO₃水溶液 (0.2 mL) 及び 3 mL の溶媒混合物 (7:3:2::DME:H₂O:EtOHからなる) を、2.0~5.0 mL 容のSmith Processバイアル内に入れた。これを密封し、Personal Chemistry Emrys Optimizer内に入れ、30秒間攪拌し、次いで、140℃まで120秒間加熱した。次いで、この溶液を10 mLの水及び10 mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。ヘキサン中10%から50%の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、72 mg (79%) の1 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾールを透明な油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.6 (d, 1H), 7.1-6.8 (m, 5H), 6.7 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 7H), 2.1-2.0 (m, 2H). (M+1) = 387.2

30

【0312】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

40

- ・ 1 - (2, 3-ジフルオロベンジル) - 5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1H-ピラゾール；
- ・ 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 - (4-メチルベンジル) - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (4-tert-ブチルベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 - (4-トリフルオロメチルベンジル) - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3 - (3R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；

50

- ・ 1 - (2-フルオロベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 - (3-ニトロベンジル) - 1H-ピラゾール；
- ・ 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 - (4-メトキシカルボニルベンジル) - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (3-フルオロベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 1-ベンジル-5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (3-メトキシベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (4-フルオロベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (3, 4-ジフルオロベンジル) - 5 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール；
- ・ 5 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) 1 - (4-メトキシカルボニルベンジル) - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 5 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1H-ピラゾール；
- ・ 1 - (4-フルオロベンジル) - 5 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール；及び

10

20

44) 1 - (4-フルオロベンジル) - 5 - {4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 4-メチル-1H-ピラゾール LC/MS (EI) t_R 4.2 (方法C)、 m/z 383.1 ($M^+ + 1$)

【0313】

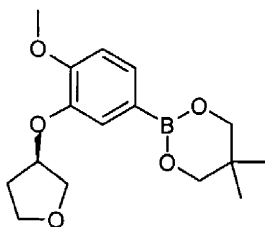
実施例15

2 - [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 5, 5-ジメチル- [1, 3, 2] ジオキサボリナンの合成

30

【0314】

【化31】



40

【0315】

1-ブロモ-4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシベンゼン (500 mg, 1.83 mmol) を、10 mL の THF を入れたフラスコに加えた。これを、アルゴン下で -78°C まで冷却し、ブチルリチウム (1.5 mL, 2.5 M) をゆっくり添加した。 -78°C で 1.5 時間攪拌後、ホウ酸トリメチル (0.41 mL, 3.7 mmol) を含む 10 mL の THF を添加し、混合物を室温まで一晩昇温させた。反応液を 20 mL の NH_4Cl 飽和溶液水溶液及び 20 mL のジエチルエーテルの添加によってクエンチした。有機層を 10 mL の水、10 mL の食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物を 18 mL のトルエンに溶解し、270 mg (2.6 mmol) の

50

2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジオールを添加した。これを、4時間加熱還流し、濃縮し、ヘキサンで希釈した。不溶性物質をヘキサンで3回洗浄した。合わせた有機層を取り出し、生成物を、ヘキサン中10%から100%の酢酸エチルの勾配溶出を用いたカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、198mg (35%) の2-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-5, 5-ジメチル- [1, 3, 2] ジオキサボリナンを透明な油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.0 (m, 3H), 3.9-3.8 (m, 4H), 3.7 (s, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.0 (s, 6H)

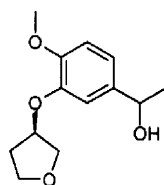
【0316】

実施例16

1-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] エタノールの合成

【0317】

【化32】



10

20

【0318】

1. 7g (7.5mmol) の4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシベンズアルデヒド及び75mLのTHFを入れたフラスコを、アルゴン下で-78℃まで冷却し、5.0mL (3M) のMeMgClをゆっくり添加した。反応液を室温で12時間攪拌し、100mLのNH₄Cl飽和水溶液の添加によってクエンチした。水層を3×50mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中50%から100%の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1.46g (80%) の1-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] エタノールを白色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.9 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.0-3.8 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.4 (d, 3H). (M-H₂CH-I)= 221.2

30

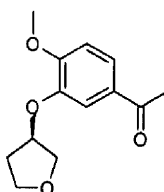
【0319】

実施例17

1-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] エタノンの合成

【0320】

【化33】



40

【0321】

塩化クロム酸ピリジウム (2.8g; 12.3mmol) を、1.46g (6.1mmol) の1-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] エタノール及び65mLのCH₂Cl₂を入れたフラスコに加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、固形物をシリカゲルに通して濾過し、200mL酢酸エチルでリンス処理した。溶媒を除去し、残留物を、ヘキサン中20%から50%の酢酸エチルの勾配溶出を用いた

50

カラムクロマトグラフィーによって精製し、1.2 g (83%) の 1- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] エタノンを白色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 3H), 3.8 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.1 (m, 2H). (M+1)= 237.2

【0322】

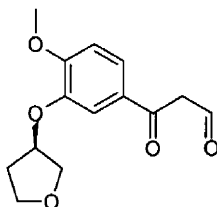
実施例 18

3- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -3-オキソプロピオンアルデヒドの合成

【0323】

【化34】

10



【0324】

水素化ナトリウム（鉱油中60%懸濁液, 210 mg, 5.25 mmol）を含む4 mLのTHFの懸濁液を、アルゴン下、逐次、0.4 mL (4.77 mmol) のギ酸エチルと、939 mg (3.98 mmol) の 1- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] エタノンを含む2 mLのTHFの溶液とで処理した。得られた混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、0.5 N HClによりpH2に酸性化し、3×10 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。ヘキサン中20%から50%の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、218 mg (21%) の 3- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -3-オキソプロピオンアルデヒドを黄色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.0 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 6.1 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.0 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.2 (m, 2H). (M+1)= 265.

20

30

【0325】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

・ 4, 4, 4-トリフルオロ-1- {4-メトキシ-3- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ] フェニル} ブタン-1, 3-ジオン;

・ 1- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] -1, 3-ジオンブタン酸エチルエステル

【0326】

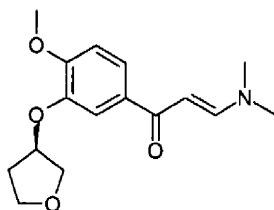
実施例 19

3-ジメチルアミノ-1- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] プロペノンの合成

40

【0327】

【化35】



【0328】

50

440 mg (1.86 mmol) の 1- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-エタノンを含む 15 mL の DMF の溶液に、0.30 mL (2.24 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを添加した。得られた混合物を 140 °C に 16 時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、25 mL の水の添加によってクエンチした。混合物を、4 × 25 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。100% CH₂Cl₂ から 90:10:5::CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH の勾配溶出を用いたシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによる精製によって、257 mg (56%) の 3-ジメチルアミノ-1- [4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル] プロペノンを黄色油状物として、及び 115 mg の出発物質ケトン得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.0 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 6.9 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.0 (m, 3H), 3.9 (s, 4H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.2 (m, 2H). (M+1)=292.1

10

【0329】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- ・ (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン;
- ・ (2E)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オン;
- ・ (E)-1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-3-ジメチルアミノプロペノン;
- ・ (2E)-1-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オン;
- ・ (2E)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オン

20

【0330】

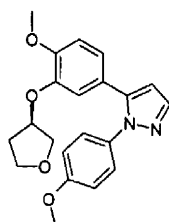
実施例 20

1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールの合成

【0331】

【化36】

30



【0332】

3-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-オキソプロピオンアルデヒド (45 mg, 0.17 mmol)、4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (36 mg, 0.20 mmol) 及び 1.7 mL のエタノールを、0.5 ~ 2.0 mL 容の Smith Process Vial 内で合わせた。バイアルを密封し、140 °C まで 300 秒間、Personal Chemistry Emrys Optimize を用いて加熱した。溶媒を除去し、ヘキサン中 20% から 100% の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、40 mg (65%) の 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールを褐色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.6 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 4H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 10H), 1.9 (m, 2H). (M+1)=367.2

40

【0333】

50

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- ・ 1-ベンジル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル；
- ・ 1-ベンジル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール；
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール；
- ・ [5-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸エチルエステル；
- ・ [5-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸； 10
- ・ [5-(4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸イソプロピルエステル；
- ・ 1-(3-フルオロベンジル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール；
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール；
- ・ 1-シクロヘキシル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 1-ベンジル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル； 20
- ・ 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール；
- ・ 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 1-(4-プロモフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール； 30
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 1-(2-ベンゾチアゾリル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール；
- ・ 1-(2-メトキシフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 1-[2-(6-フルオロピリジル)]-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール 40

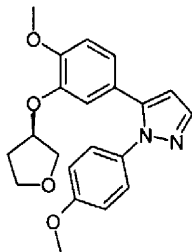
【0334】

実施例 21

1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールの合成

【0335】

【化 3 7】



【0336】

10

3-ジメチルアミノ-1-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]プロペノン、(461mg, 1.6mmol)、4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(304mg, 1.74mmol)及び5mLのエタノールを、2.0~5.0mL容のSmith Processバイアル内で合わせた。バイアルを密封し、140℃まで300秒間加熱し、10mLの水でクエンチし、水層を3×10mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機画分をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中20%から100%の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、436mg(75%)の1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾールを褐色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.6 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (m, 4H), 6.5 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 10H), 1.9 (m, 2H). (M+1)=367.2

20

【0337】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- ・ 1-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール；
- ・ 2-{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]ピラゾール-1-イル}酢酸エチルエステル；
- ・ 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール；
- ・ 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインダゾール)-6-イル]-1-(4-カルボキシフェニル)-1H-ピラゾール；
- ・ 3-[(1-シクロペンチル-3-エチルインダゾール)-6-イル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 1-(4-カルボキシフェニル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；

30

1) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール； LC/MS (EI) t_R 5.55 (方法C), m/z 387.3 (M⁺+1)

40

2) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸； LC/MS (EI) t_R 4.82 (方法C), m/z 401.2 (M⁺+1)

3) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール； LC/MS (EI) t_R 4.79 (方法C), m/z 358.3 (M⁺+1)

4) 1-シクロペンチル-6-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-エチル-1H-インダゾール； LC/MS (EI) t_R 5.

50

95 (方法C), m/z 393. 3 ($M^+ + 1$)

5) 6-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-シクロペンチル3-エチル-1H-インダゾール; LC/MS (EI) t_R 5. 92 (方法C), m/z 371. 3 ($M^+ + 1$)

6) 1-シクロペンチル3-エチル-6-(1-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール; LC/MS (EI) t_R 3. 81 (方法C), m/z 358. 2 ($M^+ + 1$)

7) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール; LC/MS (EI) t_R 2. 24 (方法C), m/z 364. 2 ($M^+ + 1$)

13) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール; LC/MS (EI) t_R 7. 99 (方法E), m/z 441. 2 ($M^+ + 1$)

14) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール; LC/MS (EI) t_R 6. 65 (方法E), m/z 375. 2 ($M^+ + 1$)

15) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル; LC/MS (EI) t_R 6. 32 (方法E), m/z 382. 2 ($M^+ + 1$)

16) 6-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール; LC/MS (EI) t_R 391. 2/393. 1 (方法E), m/z 7. 76 ($M^+ + 1$)

17) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 7. 14 (方法E), m/z 371. 2 ($M^+ + 1$)

18) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド, LC/MS (EI) t_R 4. 31 (方法C), m/z 436. 1 ($M^+ + 1$)

22) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール; LC/MS (EI) t_R 4. 83 (方法C), m/z 435. 2 ($M^+ + 1$) 及び

26) 1-シクロペンチル-6-{1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1H-インダゾール LC/MS (EI) t_R 4. 94 (方法C), m/z 423. 1 ($M^+ + 1$)

29) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸

30) 5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール; LC/MS (EI) t_R 3. 2 (方法C), m/z 415. 2 ($M^+ + 1$)

31) 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)-1, 3-チアゾール; LC/MS (EI) t_R 3. 39 (方法C), m/z 344. 2 ($M^+ + 1$)

32) 1-ベンジル-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール; LC/MS (EI) t_R 3. 81 (方法C), m/z 295. 3 ($M^+ + 1$)

33) 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸; LC/MS (EI) t_R 2. 85 (方法C), m/z 381. 1 ($M^+ + 1$)

34) 3-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸; LC/MS (EI) t_R 3. 18 (方法C), m/z 381. 2 ($M^+ + 1$)

10

20

30

40

50

- 40) 4-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン; LC/MS (EI) t_R 2.11 (方法C), m/z 282.2 (M^++1)
- 41) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン; LC/MS (EI) t_R 2.2 (方法C), m/z 338.1 (M^++1)
- 42) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン; LC/MS (EI) t_R 2.07 (方法C), m/z 344.2 (M^++1)
- 45) 5-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール; LC/MS (EI) t_R 4.51 (方法C), m/z 359.0/361.0 (M^++1) 10
- 51) 1-イソブチル-5-(4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル)-1H-ピラゾール; LC/MS (EI) t_R 3.8, m/z 317.2 (M^++1)
- 52) 5-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール; LC/MS (EI) t_R 4.28 (方法C), m/z 383 (M^++1)
- 56) 5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール; LC/MS (EI) t_R 4.31, m/z 347.1 (M^++1) 20
- 71) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド, LC/MS (EI) t_R 3.29, m/z 416.1 (M^++1)
- 72) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル, LC/MS (EI) t_R 3.98, m/z 362.1 (M^++1)
- 82) 5-[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (94%収率で調製),
- 89) 5-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール; LC/MS (EI) t_R 4.79 (方法C), m/z 419.1 (M^++1) 30
- 90) 4-[5-(3-エチル-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸, LC/MS (EI) t_R 3.24 (方法C), m/z 347.2 (M^++1)
- 91) 1,3-ジエチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3.99 (方法C), m/z 395.2 (M^++1)
- 92) 1-(シクロプロピルメチル)-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.24 (方法C), m/z 421.2 (M^++1) 40
- 93) 3-エチル-1-イソプロピル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.31 (方法C), m/z 409.2 (M^++1)
- 94) 3-エチル-1-(2-メトキシエチル)-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3.81 (方法C), m/z 425.2 (M^++1)
- 96) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド, LC/MS (EI) t_R 5.63 (方法C), m/z 464.2 (M^++1) 50

- 97) 1-(エトキシメチル)-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.29 (方法C), m/z 425.1 (M^++1)
- 113) 2-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]キノキサリン, LC/MS (EI) t_R 4.78 (方法E), m/z 409.2 (M^++1)
- 114) 1-{4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-N-メチルメタンスルホンアミド, LC/MS (EI) t_R 3.12 (方法E), m/z 464.2 (M^++1)
- 115) 1-(3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール, LC/MS (EI) t_R 3.67 (方法A), m/z 439.2 (M^++1) 10
- 122) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.64 (方法A), m/z 295.2 (M^++1)
- 123) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.04 (方法A), m/z 267.1 (M^++1)
- 124) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3.78 (方法A), m/z 253.2 (M^++1) 20
- 125) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.36 (方法A), m/z 281.2 (M^++1)
- 126) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-(1-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3.27 (方法A), m/z 330.2 (M^++1)
- 127) 2-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]キノキサリン, LC/MS (EI) t_R 5.18 (方法A), m/z 381.1 (M^++1) 30
- 130) 1-{4-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-N-メチルメタンスルホンアミド, LC/MS (EI) t_R 3.98 (方法A), m/z 436.1 (M^++1)
- 131) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.15 (方法A), m/z 337.2 (M^++1)
- 132) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.34 (方法A), m/z 337.2 (M^++1) 40
- 133) 1-シクロプロピル-6-[1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-エチル-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.45 (方法A), m/z 371.2 (M^++1)
- 134) 6-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 5.30 (方法A), m/z 371.2 (M^++1)
- 136) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.86 (方法A), m/z 392.3 (M^++1)
- 137) 6-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5- 50

- イル} - 1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 7.0 (方法E), m/z 435.2 ($M^+ + 1$)
- 139) 3-エチル-1-イソプロピル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン, LC/MS (EI) t_R 5.09 (方法A), m/z 410.2 ($M^+ + 1$)
- 140) 2-{3-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}エタノール, LC/MS (EI) t_R 2.99 (方法E), m/z 389.3 ($M^+ + 1$)
- 141) 6-{1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 6.74 (方法E), m/z 435.3 ($M^+ + 1$) 10
- 142) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン, LC/MS (EI) t_R 4.42 (方法A), m/z 452.2 ($M^+ + 1$)
- 144) (4-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)メタノール, LC/MS (EI) t_R 4.09 (方法A), m/z 404.2 ($M^+ + 1$)
- 147) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.38 (方法E), m/z 359.2 ($M^+ + 1$) 20
- 149) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.5 (方法E), m/z 359.2 ($M^+ + 1$)
- 150) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-(1-ピリミジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3.97 (方法A), m/z 331.2 ($M^+ + 1$)
- 151) 3-エチル-1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6-(1-ピリミジン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール LC/MS (EI) t_R 4.67 (方法A), m/z 398.2 ($M^+ + 1$) 30
- 152) 1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール, LC/MS (EI) t_R 3.94 (方法C), m/z 419.1 ($M^+ + 1$)
- 153) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3.17 (方法C), m/z 372.3 ($M^+ + 1$)
- 154) 4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン, LC/MS (EI) t_R 1.84 (方法C), m/z 352.2 ($M^+ - M$) 40
- 155) 4-[5-(3-エチル-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸, LC/MS (EI) t_R 3.56 (方法C), m/z 3417.2 ($M^+ + 1$)
- 156) 4-[5-(3-エチル-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド, LC/MS (EI) t_R 3.27 (方法C), m/z 382.2 ($M^+ + 1$)
- 157) 3-エチル-1-メチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3.56 (方法C), m/z 381.3 ($M^+ + 1$)
- 158) 4-[5-(3-エチル-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)- 50

1 H-ピラゾール-1-イル] ベンゾニトリル, LC/MS (EI) t_R 4. 15 (方法C), m/z 328. 2 (M^++1)

159) 4-[5-(3-エチル-2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド, LC/MS (EI) t_R 2. 97 (方法C), m/z 382. 2 (M^++1)

160) 3-エチル-2-メチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-1 H-ピラゾール-5-イル}-2 H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 3. 22 (方法C), m/z 381. 3 (M^++1)

161) 4-[5-(3-エチル-2-メチル-2 H-インダゾール-6-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル] ベンゾニトリル, LC/MS (EI) t_R 3. 65 (方法C), m/z 328. 2 (M^++1)

162) 6-{1-[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1 H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 440. 2 (方法E), m/z 4. 56 (M^++1)

163) 3-エチル-6-[1-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 4. 26 (方法E), m/z 392. 2 (M^++1)

164) 3-エチル-6-(1-ピリジン-4-イル-1 H-ピラゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R x2. 57 (方法E), m/z 375. 2 (M^++1)

165) 3-エチル-6-(1-フェニル-1 H-ピラゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 4. 2 (方法E), m/z 374. 3 (M^++1)

166) 3-エチル-6-(1-ピリミジン-2-イル-1 H-ピラゾール-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 2. 55 (方法E), m/z 376. 2 (M^++1)

167) 3-エチル-6-[1-(3-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 4. 65 (方法E), m/z 392. 2 (M^++1)

168) 3-エチル-6-[1-(4-メトキシフェニル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 4. 07 (方法E), m/z 404. 2 (M^++1)

169) 3-エチル-6-[1-(3-メトキシフェニル)-1 H-ピラゾール-5-イル]-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 4. 17 (方法E), m/z 404. 2 (M^++1)

170) 6-{1-[4-(ベンジルオキシ) フェニル]-1 H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 6. 59 (方法E), m/z 480. 3 (M^++1)

171) 6-{1-[3-(ベンジルオキシ) フェニル]-1 H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン, LC/MS (EI) t_R 6. 5 (方法E), m/z 480. 3 (M^++1)

10

20

30

40

50

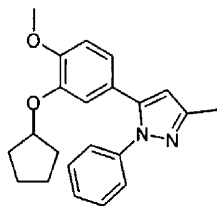
【0338】

実施例 22

5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾールの合成

【0339】

【化38】



10

【0340】

5-クロロ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール (61.8 mg, 0.32 mmol) を含む 5 mL の THF の溶液を -78 °C まで冷却し、t-ブチルリチウム (0.47 mL, ヘプタン中 1.7 M) をゆっくり添加した。混合物を -78 °C で 1.5 時間攪拌し、次いで、塩化亜鉛 (1.56 mL, 0.5 M) を添加し、-78 °C で 15 分間攪拌後、室温まで昇温させた。4-ブロモ-2-シクロペンチルオキシ-1-メトキシベンゼン (148 mg, 0.54 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) を 1 mL の THF 中に含有する溶液を添加し、反応液を 60 °C まで 12 時間加熱した。混合物を 20 mL の酢酸エチルで希釈し、有機層を 10 mL の飽和塩化アンモニウム溶液、20 mL の水及び 20 mL の食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 20% から 50% の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、31 mg の 5-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾールを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.3 (m, 5H), 6.8 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.7-1.5 (m, 8H). (M+)=349.1

20

【0341】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

30

5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール

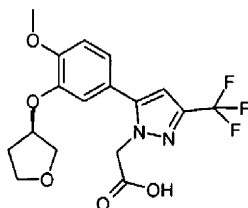
【0342】

実施例 23

{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル} 酢酸の合成

【0343】

【化39】



40

【0344】

{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル} 酢酸エチルエステル (239 mg, 0.58 mmol) を、25 mL 水中に 35 g の KOH で作製された溶液 5 mL に溶解した。反応混合物を 100 mL のメタノールで希釈し、100 °C まで 1 時間加熱し室温まで冷却

50

した。1 N HClでの酸性化により、白色固形物の形成がもたらされ、これを濾過によって単離し、100 mgの{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル} 酢酸を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.9 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.9 (m, 4H), 4.0 (s, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.2 (s, 2H). (M+1)

【0345】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- ・ 1-ベンジル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸；
- ・ 1-(4-カルボキシベンジル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-1H-ピラゾール；
- ・ 1-(4-カルボキシベンジル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

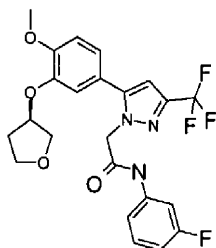
【0346】

実施例 24

N-3-(フルオロフェニル)-2-{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル} アセトアミドの合成

【0347】

【化40】



【0348】

{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル} 酢酸 (50 mg, 0.13 mmol) を含む 2 mL の DMF の溶液を、HOBt (33 mg, 0.22 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (38 μL, 0.22 mmol)、3-フルオロアニリン (21 μL, 0.22 mmol) 及び EDCI (38 μL, 0.22 mmol) で処理し、次いで、室温で 16 時間攪拌した。反応液を 10 mL の酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、逐次、10 mL の水、10 mL の 1 N HCl、10 mL の飽和 NaHCO₃ 及び 10 mL の食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。ヘキサン中 10% の酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、21 mg の N-(3-フルオロフェニル)-2-{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル} アセトアミドを白色固形物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 3H), 7.0-6.8 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.0-3.9 (m, 7H), 2.2 (m, 2H)

【0349】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- ・ N-シクロプロピル-2-{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-ピラゾール-1-イル} アセトアミド；
- ・ N-イソプロピル-2-{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオキシフェニル]-ピラゾール-1-イル} アセトアミド；
- ・ N-フェニル-2-{5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフラニルオ

キシフェニル] - ピラゾール - 1 - イル} アセトアミド ;

・ N, N - ジエチル - 2 - { 5 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - ピラゾール - 1 - イル} アセトアミド

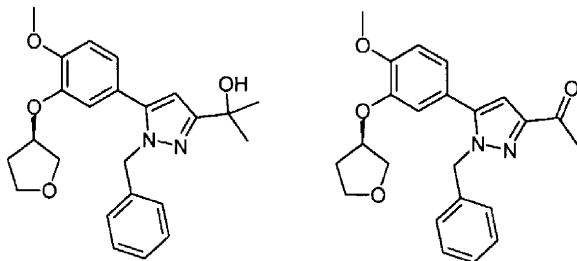
【 0 3 5 0 】

実施例 2 5

2 - { 1 - ベンジル - 5 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} プロパン - 2 - オール (A) 及び 1 - { 1 - ベンジル - 5 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} エタノン (B) の合成

【 0 3 5 1 】

【 化 4 1 】



10

20

【 0 3 5 2 】

1 - ベンジル - 5 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (1 4 4 m g , 0 . 3 4 m m o l) を含む 3 m L の T H F の溶液を、アルゴン下で -78°C まで冷却し、 MeMgCl (0 . 3 4 m L , 3 . 0 M) をゆっくりと添加した。この溶液を室温まで 2 時間で昇温させ、次いで、1 0 m L の NH_4Cl 飽和水溶液を添加した。混合物を、 $3 \times 10\text{ mL}$ の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 2 0 % から 5 0 % の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、5 5 m g の 2 - { 1 - ベンジル - 5 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} プロパン - 2 - オール A を透明な油状物として、及び 2 0 m g の 1 - { 1 - ベンジル - 5 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} エタノン B を透明な油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) A δ 7.3 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.0-3.7 (m, 7H), 2.0 (m, 2H), 1.6 (s, 6H). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) B δ 7.3 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.0-3.7 (m, 7H), 2.6 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), (M+1) A 409.2 B 393.2

30

【 0 3 5 3 】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

1 4 5) 2 - (4 - { 5 - [3 - エチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) プロパン - 2 - オール, LC / MS (EI) t_R 4 . 7 3 (方法 A) , m / z 4 3 2 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

40

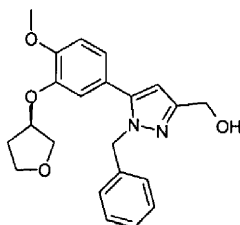
【 0 3 5 4 】

実施例 2 6

{ 1 - ベンジル - 5 - [4 - メトキシ - 3 - (3 R) - テトラヒドロフラニルオキシフェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メタノールの合成

【 0 3 5 5 】

【化 4 2】



【0356】

10

1-ベンジル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフランオキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(62mg, 0.15mmol)を含む3mLのTHFの溶液を、アルゴン下で0℃まで冷却した。LAH(0.25mL, 1M)を添加し、1時間攪拌後、反応液を、5mLのメタノール及び5mLの0.1N HClの低速添加によってクエンチした。水層を2×10mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を濃縮した。ヘキサン中50%から100%の酢酸エチルの勾配溶出を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、20mgの{1-ベンジル-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフランオキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メタノールを透明な油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.3 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 7H), 2.5 (s, 1H), 2.0-1.4 (m, 2H). (M+1)= 381.2

20

【0357】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-[4-メトキシ-3-(3R)-テトラヒドロフランオキシフェニル]-1H-ピラゾール

【0358】

実施例 27

5-ブロモ-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールの合成

工程1: 2-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1-ヒドロキシ-1H-ピラゾール

30

1-ヒドロキシピラゾール(49.3mg, 0.59mmol, 1.0当量)を、165.8mg(0.80mmol, 1.36当量)の2, 6-ジフルオロ臭化ベンジルを含む約1~2mLの無水CHCl₃とアルゴン下で混合した。混合物を80℃で18時間、不活性雰囲気下で、濃縮器なしの密封フラスコ内で加熱した。残留物を、37重量パーセントHCl水溶液とトルエン間に分配した。水層を回収し、トルエン画分を。再度37重量パーセントHCl水溶液を用いて抽出した。合わせたHCl水溶液画分を5N NaOH水溶液でpH約11~12まで中和し、次いで、3×30mLのCHCl₃で逆抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮し、86.3mg(70.1%収率)の2-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1-ヒドロキシ-1H-ピラゾールを黄褐色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 7.37 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.11 (t, 1H), 5.43 (s, 2.00 H). LC/MS (ES) M+1=211.2

40

【0359】

工程2: 5-ブロモ-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール

2-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1-ヒドロキシ-1H-ピラゾール(81.2mg, 0.386mmol, 1.0当量)及び5mLの無水CHCl₃を、アルゴン下、火炎乾燥させた25mL容の丸底フラスコ内で合わせ、氷/水浴中で冷却した。POBr₃(398.1mg, 1.39mmol, 3.60当量)を含む3mLのCHCl₃の溶液を、攪拌下、シリンジを用いて少量ずつ1時間で添加した。反応溶液を室温まで昇温させ、16時間攪拌した。CHCl₃を真空で除去し、得られた橙色混合物を飽和NaHCO₃

50

水溶液で中和し、 $3 \times 30 \text{ mL}$ のジエチルエーテルで抽出した。合わせたエーテル画分を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空で濃縮し、 101.5 mg (96.7% 収率) の 5-ブロモ-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾールを吸湿性の橙色から黄褐色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.94 (t, 2H), 6.29 (d, 1H), 5.50 (s, 2H). LC/MS (ES) $M+1 = 273.1, 275.1$

【0360】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- ・ 5-ブロモ-1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(4-メチルベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(4-tert-ブチルベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(3-ニトロベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(3, 5-ジメトキシベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 1-ベンジル-5-ブロモ-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール；
- ・ 5-ブロモ-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-1H-ピラゾール

10

20

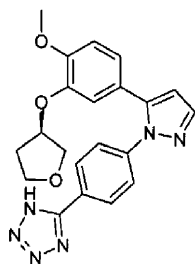
【0361】

実施例 28

76) 5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-1H-テトラゾール

【0362】

【化43】



30

【0363】

4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズニトリル (40.0 mg , 0.111 mmol)、アジ化ナトリウム (35.82 mg , 0.5510 mmol)、塩化アンモニウム (29.5 mg , 0.552 mmol) 及び 1 mL の N , N -ジメチルホルムアミドを、 500 mL 容のフラスコ内で混合し、 N_2 雰囲気下、 110°C で 6 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、 5 mL の氷冷 3.0 M HCl 水溶液中に注入した。沈殿物を真空濾過によって回収し、水で数回洗浄した。固形物を真空で一晩乾燥し、 20 mg (0.044 mmol , 40%) の 5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-1H-テトラゾールを黄色固形物として得た。LC/MS (EI) t_R 3.52, m/z 405.1 ($M^+ + 1$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.0 (m, 2H); 3.7-3.9 (m, 4H); 3.9 (s, 3H); 4.8 (m, 1H); 6.6 (s, 2H); 7.0 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.4 (d

40

50

, 2H); 7.8 (d, 2H); 7.8 (s, 1H)

【0364】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

21) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール(49%収率で調製)

【0365】

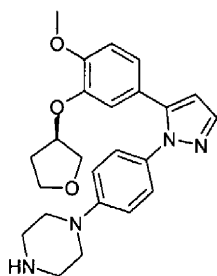
実施例29

43) 1-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジン

10

【0366】

【化44】



20

【0367】

バイアル内に、4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(20.0mg, 0.0384mmol)及びCH₂Cl₂中TFAの20%(v/v)溶液1mLを添加した。反応液を室温で1時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。残留物を10mLの酢酸エチルに溶解し、10mLの飽和NaHCO₃水溶液で1回洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、13mg(0.0309mmol, 80%)の1-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジンを黄色油状物として得た。LC/MS(EI) t_R 2.02(方法C), m/z 421.2(M⁺+1)。¹H NMR(CDCl₃ 300 MHz) δ 1.9(m, 4H); 3.0(d, 4H); 3.1(d, 4H); 3.7-3.9(m, 3H); 3.8(s, 3H); 4.6(m, 1H); 6.4(s, 1H); 6.5(s, 1H); 6.8(m, 3H); 7.0(d, 1H); 7.2(d, 2H); 7.7(s, 1H)

30

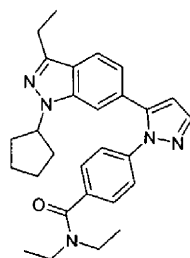
【0368】

実施例30

25) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジエチルベンズアミド

【0369】

【化45】



40

【0370】

1ッ口丸底フラスコ内に、4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-イン

50

ダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸(50.0mg, 0.125mmol)、2mLのN,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルアミン(0.00913g, 0.125mmol)、HATU(47.4mg, 0.125mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(43.5μL, 0.250mmol)を添加した。反応液を3日間、室温で攪拌し、減圧下で濃縮し、分取用HPLC(UV検出)によって精製し、33mg(0.0725mmol, 58%)の4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジエチルベンズアミドを透明な油状物として得た。LC/MS(EI) t_R 5.26(方法C), m/z 456.1 (M^++1)。 ^1H NMR($CDCl_3$ 300 MHz) δ 1.0-1.2(m, 5H); 1.3(t, 3H); 1.7-1.9(m, 5H); 2.0(m, 4H); 3.0(q, 2H); 3.1(br s, 2H); 3.4(br s, 2H); 4.8(m, 1H); 6.6(s, 1H); 6.9(d, 1H); 7.2(m, 5H); 7.5(d, 1H); 7.7(s, 1H)

10

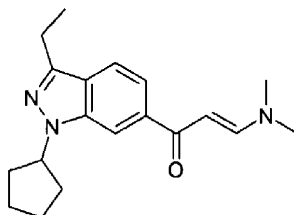
【0371】

実施例31

(2E)-1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オンの合成

【0372】

【化46】



20

【0373】

アルゴン下、1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)エタノン(815mg, 3.18mmol)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.634mL, 4.77mmol)及び30mLのN,N-ジメチルホルムアミドを合わせ、140℃まで一晩昇温させた。反応混合物を50mLの水中に注入し、3×75mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル上で CH_2Cl_2 により10分間、次いで、30分間で100%の $[CH_2Cl_2$ 中10%MeOHに0.1% NH_4OH 含有]までの直線勾配により溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、954mg(3.18mmol, 96%)の(2E)-1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オンを黄色油状物として得た。LCMS m/z 312.2 (M^++1)。

30

【0374】

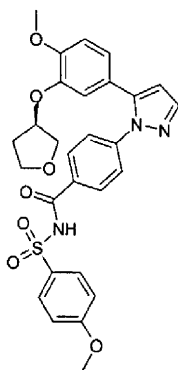
実施例32

37) N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド

40

【0375】

【化 47】



10

【0376】

バイアル内に、4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸(50.0mg, 0.127mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(30.2mg, 0.158mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(19.3mg, 0.158mmol)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(29.5mg, 0.158mmol)及び2mLの塩化メチレンを添加した。反応液を一晩、室温で攪拌し、10mLの水及び10mLの酢酸エチル中に注入し、水層のpHを、飽和NaHCO₃水溶液を添加することによりpH約6に調整した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、およそ1gのシリカゲルを添加し、混合物をエバポレータで減圧乾固した。残留物を、20分間でジクロロメタン中0%から10%メタノールにする勾配溶出を用いてシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド(53mg, 74%)を黄色泡状物として得た。LC/MS(EI) t_R 5.22(方法C), m/z 564.2(M⁴H-I)。¹H NMR(CDCl₃ 300 MHz) δ 1.8-2.0(m, 2H); 2.6(br s, 2H); 3.6(m, 2H); 3.8(m, 2H); 3.9(s, 3H); 4.4(br s, 1H); 5.2(s, 2H); 6.3(s, 1H); 6.4(s, 1H); 6.9(m, 3H); 7.2-7.6(m, 3H); 7.7(t, 2H); 7.8(d, 2H); 7.9(d, 2H)

20

30

【0377】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

36) 4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-N-(フェニルスルホニル)ベンズアミド; LC/MS(EI) t_R 5.34.5(方法C), m/z 2.7(M⁺+1)

38) N-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド; LC/MS(EI) t_R 5.45(方法C), m/z 552.1(M⁺+1)

40

19) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド; LC/MS(EI) t_R 5.04, m/z 478.2(M⁺+1)

20) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(エチルスルホニル)ベンズアミド LC/MS(EI) t_R 5.19, m/z 492.2(M⁺+1)

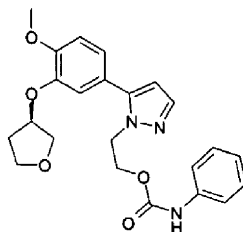
【0378】

実施例 33

53) フェニルカルバミン酸 2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒド

50

ロフラン-3-イルオキシ] フェニル} - 1H-ピラゾール-1-イル) エチルエステル
【0379】
【化48】



10

【0380】

2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(20mg, 0.066mmol)、0.50mLの塩化メチレン、フェニルイソシアネート(30μL, 0.28mmol)を、試験管内で合わせ、3日間、室温で攪拌した。トリスアミンスカベンジャー樹脂(Argonaut P/N 800228、約3~5当量)を添加し、混合物を2~3時間攪拌し、Acro Disc(0.45μm)フィルターに通して濾過し、濃縮し、29.3mgの薄黄色固形物を得た。この粗製生成物を0.5mLのメタノールから再結晶させ、フェニルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル(14.5mg, 52%)を白色針状結晶として得た。LC/MS(EI) t_R 4.6(方法C), m/z 424.2(M^++1)。 ^1H NMR($CDCl_3$ 300 MHz) δ 2.1-2.2 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 3.8-4.0 (m, 2H); 4.0-4.2 (m, 2H); 4.5 (m, 2H); 4.6 (m, 2H); 4.9 (m, 1H); 6.3 (s, 1H); 6.7 (m, 1H); 6.9 (s, 2H); 7.0-7.1 (m, 2H); 7.3 (m, 3H); 7.6 (s, 1H)

20

【0381】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

- 48) (4-フルオロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル; LC/MS(EI) t_R 4.0, m/z 442.1(M^++1)
- 49) ベンジルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル; LC/MS(EI) t_R 3.9, m/z 438.1(M^++1)
- 50) 1-メチルプロピルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル; LC/MS(EI) t_R 3.5, m/z 404.2(M^++1)
- 54) プロピルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル; LC/MS(EI) t_R 3.4(方法C), m/z 390.2(M^++1)
- 55) (2-フルオロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル; LC/MS(EI) t_R 3.6, m/z 440.2(M^++1)
- 57) (4-メトキシフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル; LC/MS(EI) t_R 3.6, m/z 454.2(M^++1)
- 58) (3-フルオロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル; LC/MS(EI) t_R 3.8, m/z 442.1(M^+-M)
- 59) (4-クロロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)

30

40

50

- エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 4.1, m/z 458.1 ($M^+ + 1$)
 69) (2-フリルメチル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 3.4, m/z 428.2 ($M^+ + 1$)
 70) (4-メチルフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 3.9, m/z 438.2 ($M^+ + 1$)
 73) (シクロペンチル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 3.7, m/z 416.2 ($M^+ + 1$)
 77) (4-シアノフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 3.6, m/z 449.1 ($M^+ + 1$)
 78) [2-(2-チエニル)エチル]カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 3.6, m/z 458.1 ($M^+ + 1$)
 79) (3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 3.1, m/z 443.1 ($M^+ + 1$)
 80) 3-チエニルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 3.7, m/z 430.1 ($M^+ + 1$)
 75) 2-チエニルカルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル LC/MS (EI) t_R 3.11 (方法C), m/z 430.1 ($M^+ + 1$)
 83) (3,4-ジクロロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル； LC/MS (EI) t_R 4.5, m/z 492.1 ($M^+ + 1$) 及び
 84) (3,4-ジフルオロフェニル)カルバミン酸2-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)エチルエステル LC/MS (EI) t_R 4.0, m/z 460.2 ($M^+ + 1$)

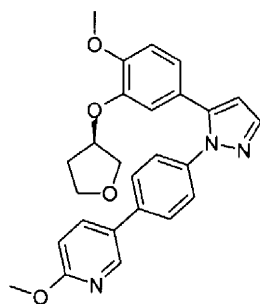
【0382】

実施例34

- 67) 2-メトキシ-5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリジン

【0383】

【化49】



10

20

30

40

50

【0384】

1-(4-ブロモフェニル)-5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール(52.0mg, 0.125mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(20mg, 0.02mmol)、0.1mLの2.00M炭酸ナトリウム水溶液、DME、水及びエタノールが7:3:2比の混合液2mL、及び2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸(21.1mg, 0.138mmol)を、2.0~5.0mL容のSmith Processバイアル内で合わせた。これを密封し、Personal Chemistry Emrys Optimizer内に入れ、30秒間攪拌し、次いで、140℃まで300秒間加熱した。冷却したら、10mLの水及び10mLの酢酸エチルを添加して有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、およそ1gのシリカゲルを添加して混合物をエバポレータで減圧乾固した。残留物を、ヘキサン中10%の酢酸エチルで3分間、次いで18分間で100%の酢酸エチルまでの直線勾配により、次いで100%酢酸エチルでさらに10分間溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、2-メトキシ-5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリジン(45mg, 82%)を黄色油状物として得た。LC/MS(EI) t_R 4.3(方法C), m/z 444.1(M^++1)。 ^1H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 1.9(m, 2H); 3.7-3.9(m, 4H); 3.9(s, 3H); 4.0(s, 3H); 4.8(m, 1H) 6.5(s, 1H); 6.6(s, 1H); 6.9(m, 2H); 7.0(d, 2H); 7.4(d, 2H); 7.5(d, 2H); 7.8(t, 2H); 8.3(2, 1H)

10

20

【0385】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

8) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール; LC/MS(EI) t_R 4.98(方法C), m/z 435.2(M^++1)

9) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール; LC/MS(EI) t_R 4.71(方法C), m/z 423.1(M^++1)

10) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{1-[4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール; LC/MS(EI) t_R 6.0(方法C), m/z 422.2(M^++1)

30

11) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-[1-(4-ピリジン-3-イルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インダゾール; LC/MS(EI) t_R 4.56(方法C), m/z 434.2(M^++1)

35) 1-[4-(3-フリル)フェニル]-5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール; LC/MS(EI) t_R 4.07(方法C), m/z 403.2(M^++1)

46) 5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1-[4-(1H-ピロール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール; LC/MS(EI) t_R 4.03(方法C), m/z 402.1(M^++1)

40

47) 3-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリジン; LC/MS(EI) t_R 2.57(方法C), m/z 414.1(M^++1)

60) 1-ベンジル-4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-1H-ピラゾール; LC/MS(EI) t_R 4.39(方法C), m/z 493.2(M^++1)

61) 2-フルオロ-5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリ

50

ジン,

62) 5-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン; LC/MS(EI) t_R 3.29(方法C), m/z 415.1(M^++1)

63) N-[4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ビフェニル-2-イル]アセトアミド; LC/MS(EI) t_R 3.61(方法C), m/z 470.1(M^++1)

64) 4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ビフェニル-2-カルボキサミド; LC/MS(EI) t_R 3.36(方法C), m/z 456.1(M^++1)

10

65) N-[4'-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)ビフェニル-3-イル]アセトアミド; LC/MS(EI) t_R 3.89(方法C), m/z 470.1(M^++1)

66) 3-フルオロ-4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピリジン; LC/MS(EI) t_R 3.7(方法C), m/z 432.1(M^++1)及び

68) 4-[4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-3,5-ジメチルイソオキサゾール LC/MS(EI) t_R 4.3(方法C), m/z 432.2(M^++1)

20

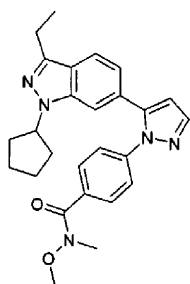
【0386】

実施例35

23) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【0387】

【化50】



30

【0388】

4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸(100.0mg, 0.250mmol)を含む1.2mLの塩化メチレンの溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で攪拌下にN,N-カルボニルジイミダゾール(48.2mg, 0.297mmol)を添加した。30分後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(59.9mg, 0.614mmol)を添加し、得られた懸濁液を室温まで昇温させ、24時間攪拌し、次いで、10mLの水及び10mLの酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、10mLの1N NaOH、10mLの水、10mLの食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。およそ、2gのシリカゲルを添加し、混合物をエバポレータで減圧乾固した。残留物を、20分間でヘキサン中10%の酢酸エチルからヘキサン中50%の酢酸エチルの直線勾配で溶出するシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、4-[5-(1-シクロペンチル-

40

50

3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (55 mg, 50%) を白色固形物として得た。

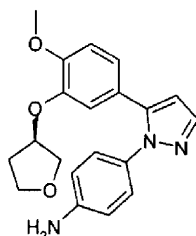
【0389】

実施例 36

74) 4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)アニリン

【0390】

【化51】



10

【0391】

1 ッ口丸底フラスコ内に、N-(ジフェニルメチレン)-4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)アニリン (52.0 mg, 0.101 mmol)、1.0 mL のテトラヒドロフラン、及び 0.1 mL の 2.0 M HCl 水溶液を添加した。反応液を室温で 2 時間攪拌し、水中 0.5 N の HCl 10 mL 及びヘキサンと酢酸エチルが 2:1 の混合液 10 mL を添加した。透明な水層を 1 N NaOH で塩基性化し、3 × 10 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)アニリン (28 mg, 79%) を黄褐色固形物として得た。LC/MS (EI) t_R 3.11 (方法 C), m/z 352.1 ($M^+ + 1$)

20

【0392】

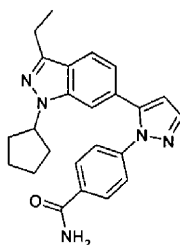
実施例 37

12) 4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンズアミド

30

【0393】

【化52】



40

【0394】

4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸 (7 mg, 0.02 mmol)、PYBOP (14 mg, 0.026 mmol)、1.0 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.5 mg, 0.026 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (12 μ L, 0.070 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.9 mg, 0.035 mmol) を、1 ッ口丸底フラスコ内で合わせ、室温で 2 時間攪拌した。混合物を、10 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液及び 10 mL の酢酸エチルで処理した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、およそ 500 mg のシリカゲルを添加した

50

。混合物を、エバポレータで減圧乾固し、残留物を、5分間ヘキサン中10%の酢酸エチル、次いで25分間で100%酢酸エチルまで線形に増加させる勾配で溶出するシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンズアミド(5mg, 62%)を白色固形物として得た。LC/MS(EI) t_R 4.09(方法C), m/z 400.2 ($M^+ + 1$)。 ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.4 (t, 3H); 1.6 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 2.1 (m, 4H); 3.0 (q, 2H); ; 4.8 (m, 1H); 5.7 (br s, 1H); 6.0 (br s, 1H); 6.6 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.3-7.5 (m, 3H); 7.6 (d, 1H); 7.8 (m, 3H)

【0395】

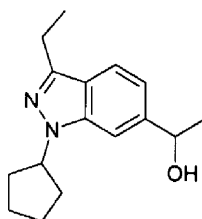
10

実施例38

1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)エタノールの合成

【0396】

【化53】



20

【0397】

1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-カルボキシアルデヒド(1.00g, 4.13mmol)を含む40mLのテトラヒドロフランの溶液を、アルゴン下で-78℃まで冷却し、攪拌下で3mLの3M塩化メチルマグネシウム含有テトラヒドロフランにより処理した。反応液を-78℃で1時間攪拌し、ゆっくりと室温まで一晩昇温させ、次いで、100mLの NH_4Cl 飽和水溶液の添加によってクエンチした。混合物を、3×50mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)エタノールを黄色固形物として得た。この粗製残留物は、精製せずに、そのまま次の工程で使用した。

30

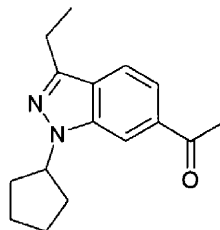
【0398】

実施例39

1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)エタノールの合成

【0399】

【化54】



40

【0400】

1ッ口丸底フラスコ内に、1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)エタノール(1.06g, 4.10mmol)、クロクロム酸ピリジニウム(1.77g, 8.20mmol)及び40mLの塩化メチレンを添加した。反応液を室温で1時間攪拌し、セライトに通して濾過し、200mLの酢酸エチルでリンス処理

50

した。およそ、20 g のシリカゲルを添加し、混合物をエバポレータで減圧乾固した。残留物を、ヘキサン中20%の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)エタノン(809 mg, 77%)を得た。

【0401】

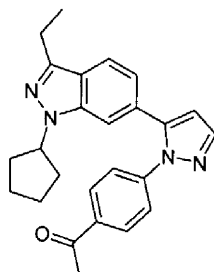
実施例40

24) 1-4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニルエタノン

【0402】

【化55】

10



【0403】

20

4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(66 mg, 0.15 mmol)及び2 mLのテトラヒドロフランを1ッ口丸底内で合わせ、アルゴン雰囲気下に置き、-78℃まで冷却し、0.10 mLの3M 塩化メチルマグネシウム含有テトラヒドロフランをゆっくり添加した。反応液を-78℃で30分間攪拌し、0℃まで60分間昇温させ、さらに0.2 mLの3M 塩化メチルマグネシウム含有THFを添加した。反応液を0℃で30分間攪拌し、10 mLのNH₄Cl飽和水溶液を添加し、混合物を室温まで昇温させた。水層を20 mLの酢酸エチルで抽出し、分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、1-4-[5-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニルエタノン(35 mg, 59%)を白色固形物として得た。LC/MS(EI) t_R 5.68(方法C), m/z 399.1(M⁺+1)。¹H NMR(CDCl₃ 300MHz) δ 1.3(t, 3H); 1.6(m, 2H); 1.9(m, 2H); 2.0(m, 4H); 2.5(s, 3H); (t, 2H); 4.8(m, 1H); 6.5(s, 1H); 6.8(d, 1H); 7.2(s, 1H); 7.3(d, 2H); 7.4(d, 1H); 7.7(s, 1H); 7.6(d, 2H)

30

【0404】

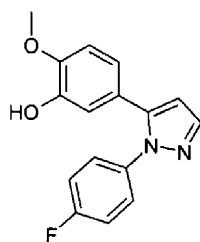
実施例41

81) 5-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-メトキシフェノール

【0405】

【化56】

40



【0406】

50

1 ッ口丸底フラスコ内に、5-〔3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (3.5 g, 9.3 mmol) 及び 100 mL のエタノールを添加した。フラスコに窒素で 10 分間フラッシュし、350 mg の 10% Pd/C を添加した。次いで、反応液を 1 気圧の水素下で室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧下で脱気し、アルゴンで 5 分間フラッシュし、セライトに通して濾過し、濃縮し、2.6 g (98%) の 5-〔1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-メトキシフェノールを灰色油状物として得た。m/z 285.0 ($M^+ + 1$)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.9 (s, 3H); 5.6 (s, 1H); 6.4 (s, 1H); 6.8 (d, 1H); 7.0 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (s, 1H)

【0407】

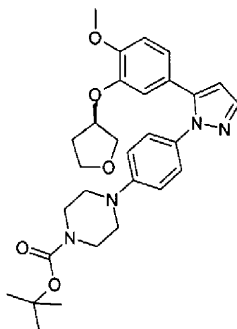
10

実施例 42

39) 4-〔4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0408】

【化 57】



20

【0409】

1 ッ口丸底フラスコ内に、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル (4.74 mg, 0.0120 mmol)、1-(4-ブロモフェニル)-5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール (50.0 mg, 0.120 mmol)、1-ピペラジーンカルボン酸 tert-ブチルエステル (26.9 mg, 0.144 mmol) 及び トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (11.0 mg, 0.0120 mmol) を添加した。反応液をアルゴン雰囲気下に置き、0.4 mL の 1.00 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド含有テトラヒドロフランを添加し、混合物を 65 °C まで 16 時間加熱した。室温まで冷却後、30 mL の NH_4Cl 飽和水溶液溶液を添加し、水層を 30 mL の酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、およそ 1 g のシリカゲルを添加し、混合物をエバポレータで減圧乾固した。残留物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、4-〔4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (21 mg, 34%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) t_R 4.62 (方法 C), m/z 521.3 ($M^+ + 1$)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.5 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 3.1 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 3.7-3.9 (m, 4H); 3.9 (s, 3H); 4.6 (m, 1H); 6.4 (s, 1H); 6.6 (s, 1H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2 (d, 2H); 7.6 (s, 1H)

30

40

【0410】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして合成した。

27) 4-〔4-(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]モルホリン LC/

50

MS (EI) t_R 3.45 (方法C), m/z 422.2 ($M^+ + 1$)。

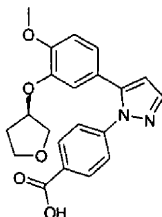
【0411】

実施例43

4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸の合成

【0412】

【化58】



10

【0413】

1ッ口丸底フラスコ内に、4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸メチルエステル(330mg, 0.808mmol)、5mLの1,4-ジオキサン、20mLの水及び8mLの2M水酸化ナトリウム水溶液を添加した。反応液を90℃で1.5時間加熱し、1N HClでpH約3まで酸性化し、3×20mL CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、4-[(5-{4-メトキシ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]フェニル}-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]安息香酸(260mg, 81%)を褐色固形物として得た。LCMS $M + 1 = 395.2$

20

【0414】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

28) 4-{[5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}安息香酸 LC/MS (EI) t_R 3.49 (方法C), m/z 327.2 ($M^+ + 1$)。

【0415】

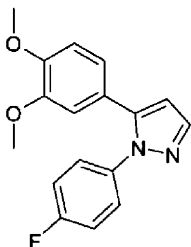
30

実施例44

85) 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

【0416】

【化59】



40

【0417】

5-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-メトキシフェノール(50.0mg, 0.176mmol)、5mLのN,N-ジメチルホルムアミド及びヨウ化メチル(16.4uL, 0.264mmol)をバイアル内で合わせ、室温で一晩攪拌した。さらに0.5mLのヨウ化メチルを添加し、攪拌を室温で2日間継続し、次いで、10mLの酢酸エチル及び10mLの水を添加した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、20分間でヘキサン中1

50

0 %の酢酸エチルからヘキサン中50 %の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール(25 mg, 48 %)を白色固形物として得た。LC/MS(EI) t_R 4.14, m/z 299.1 (M^++1)。 ^1H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 3.7 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 6.5 (s, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.0 (s, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.3 (m, 2H); 7.7 (s, 1H)

【0418】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

86) 5-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール; LC/MS(EI) t_R 4.41, m/z 313.2 (M^++1)

87) 5-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール; LC/MS(EI) t_R 4.69, m/z 339.1 (M^++1)

88) 5-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール LC/MS(EI) t_R 5.11 (方法C), m/z 353.2 (M^++1)

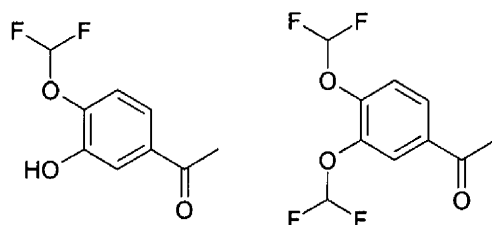
【0419】

実施例45

1-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-ヒドロキシフェニル]エタノン及び1-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノンの合成

【0420】

【化60】



30

【0421】

1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エタン-1-オン(2.00 g, 13.1 mmol)を含む200 mLのN,N-ジメチルホルムアミドの溶液を、水酸化カリウム(6.64 g, 118 mmol)で処理し、反応液室温で1時間を攪拌した。反応混合物をドライアイス/アセトン浴で冷却して内部温度を<25℃に維持し、クロロジフルオロ酢酸(5.57 mL, 65.7 mmol)をゆっくり添加し、次いで、反応液を室温まで1時間昇温させた。反応液を65℃まで一晩加熱し、室温まで冷却後、反応液を、400 mLの水で希釈し、3×150 mLのメチルtertブチルエーテルで抽出し、水層がpH約3であることを確認した。有機層を3×100 mLの1N NaOHで抽出した。1-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノンを得るため、分離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、30分間でヘキサン中10 %の酢酸エチルから100 %の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、1-[3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノン(531 mg, 16 %)を得た。

40

【0422】

1-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-ヒドロキシフェニル]エタノンを得るため、NaOH溶液を1N HClで酸性化し、3×100 mLジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、30分間でヘキサン中10 %の酢酸エチルから100 %の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、1-[4-(ジフルオロメトキ

50

シ) - 3 - ヒドロキシフェニル] エタノン (314 mg, 12%) を得た。

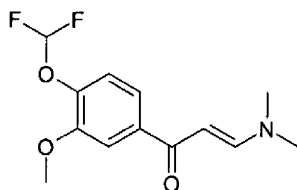
【0423】

実施例 46

(2E) - 1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロペ-2-エン-1-オンの合成

【0424】

【化61】



10

【0425】

1 ッロフラスコ内に、1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ヒドロキシフェニル] エタノン (0.317 g, 1.57 mmol)、16 mL の N, N - ジメチルホルムアミド、及び N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.25 mL, 1.9 mmol) を添加した。混合物を 140 °C まで一晩加熱し、室温まで冷却後、50 mL の水中に注入し、3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機画分を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、30 分間でヘキサン中 50 % の酢酸エチルから 100 % の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、(2E) - 1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル] - 3 - (ジメチルアミノ) プロペ-2-エン-1-オン (51 mg, 0.188 mmol) を黄色油状物として得た。

20

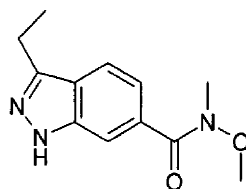
【0426】

実施例 47

3 - エチル - N - メトキシ - N - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミドの合成

【0427】

【化62】



30

【0428】

3 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸 (3.9 g, 0.020 mol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (4.3 g, 0.022 mol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (3.11 g, 0.0254 mol)、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン (amin) 塩酸塩 (2.8 g, 0.028 mol) を、塩化メチレン (200 mL) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、この溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を氷水に注入した。水層を取り出し、酢酸エチルで抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機層を 1 N HCl、2 N NaOH、水及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥した。溶媒を真空にて除去し、残留物を、30 分間でヘキサン中 50 % の酢酸エチルから 100 % の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、1.6 g (33%) の 3 - エチル - N - メトキシ - N - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミドを得た。

40

【0429】

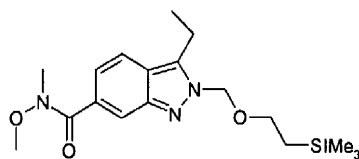
50

実施例 48

3-エチル-N-メトキシ-N-メチル-2- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2H-インダゾール-6-カルボキサミドの合成

【0430】

【化63】



10

【0431】

NaH (1.3 g, 鈰油中60%分散液, 0.033 mol) 及びテトラヒドロフラン (223 mL) を1ッ口フラスコ内で混合し、0℃まで冷却した。これに、3-エチル-N-メトキシ-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド (2.6 g, 0.011 mol) を含むテトラヒドロフラン (60 mL) の混合物を滴下し、混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで、[β-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルクロリド (2.4 mL, 0.013 mol) を添加し、反応混合物を室温まで昇温させた。得られた混合物を水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) 間に分配した。これらの層を分離し、有機層を食塩水で洗浄し (25 mL)、乾燥し (硫酸ナトリウム)、真空で濃縮し、4.0 g (定量的収量) の3-エチル-N-メトキシ-N-メチル-2- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2H-インダゾール-6-カルボキサミドを得、これをさらに精製することなく使用した。

20

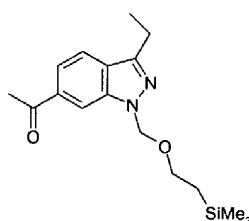
【0432】

実施例 49

1-(3-エチル-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-6-イル)エタノンの合成

【0433】

【化64】



30

【0434】

塩化メチルマグネシウム (7.7 mL, テトラヒドロフラン中3M) を、アルゴン雰囲気下、-78℃で、3-エチル-N-メトキシ-N-メチル-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-6-カルボキサミド (4.0 g, 0.011 mol) を含むテトラヒドロフラン (114 mL) の溶液に滴下した。得られた混合物をゆっくりと室温まで昇温させた。次いで、反応液を、塩化アンモニウム飽和溶液の添加によってクエンチした。次いで、酢酸エチル (150 mL) 及び水 (100 mL) を添加し、有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、次いで、乾燥した (硫酸ナトリウム)。濾過後、溶媒を濃縮し、残留物を、30分間でヘキサン中50%の酢酸エチルから100%の酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、3.5 g (定量的収量) の1-(3-エチル-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-6-イル)エタノンを得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.0 (m, 1H), 1.0 (t, 3H), 1.1-1.4 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.5 (1, 2H), 5.7 (s, 2H), 7.5 (m, 2H), 8.0 (s, 1H)

40

50

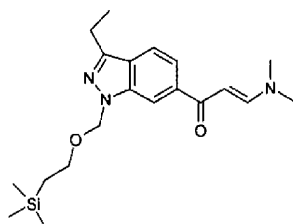
【0435】

実施例50

(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-エチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-6-イル)プロペ-2-エン-1-オンの合成

【0436】

【化65】



10

【0437】

アルゴン雰囲気下、1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (4.4 mL, 0.033 mol) 及び 1-(3-エチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-6-イル)エタノン (3.5 g, 0.011 mol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (110 mL) 中で混合し、得られた混合物を 140 °C で 16 時間加熱した。室温まで冷却後、水 (250 mL) 及び酢酸エチル (250 mL) を添加し、これらの層を分離し、生成物を、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、揮発物質を真空中で除去し、4.1 g (定量的収量) の (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-エチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-6-イル)プロペ-2-エン-1-オンを得、これをさらに精製することなく使用した。

20

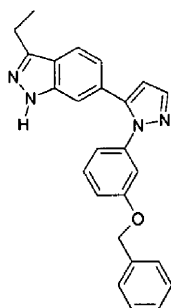
【0438】

実施例51

6-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-3-エチル-1H-インダゾールの合成

【0439】

【化66】



40

【0440】

(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-エチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-インダゾール-6-イル)プロペ-2-エン-1-オン (256 mg, 0.685 mmol) 及び 3-ベンジルオキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (270 mg, 1.1 mmol) を、10 mL 容の密封管内のエタノール (4 mL) に溶解した。混合物をマイクロ波照射 (300 ワット, 160 °C) に 5 分間供した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、次いで、水及び食塩水で洗浄した。揮発物質の除去により黄褐色固形物を得、これを、10 分間で 10 から 50 % のヘキサン/酢酸エチル勾配 (流速 20 mL/分) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、160 mg (59 %) の 6-{1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H

50

ーピラゾールー5-イル}ー3-エチルー1H-インダゾールを得た。 ^1H NMR (CDCl_3)
 δ 1.4 (t, 3H), 3.0 (q, 2H), 5.0 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 1H),
 7.1 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3, (m, 5H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 9.7 (br s, 1H)

【0441】

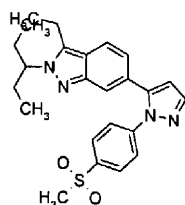
実施例 5 2

99) 3-エチルー2-(1-エチルプロピル)ー6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾールー5-イル}ー2H-インダゾール

【0442】

【化67】

10



【0443】

3-エチルー6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾールー5-イル}ー1H-インダゾール (100 mg, 0.27 mmol)、3-ブロモペンタン (70 mg, 0.46 mmol)、炭酸カリウム (45 mg, 0.33 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を、1 ヶ口フラスコに加えた。混合物を 60 °C まで 6 時間加熱し、次いで、ゆっくりと室温まで冷却し、さらに 48 時間攪拌した。次いで、さらに当量の 3-ブロモペンタン (41 mg, 0.27 mmol) を添加し、反応液を 120 °C まで加熱した。室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを添加した。生成物を酢酸エチルで 1 回抽出し、水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し (ヘキサン中 50 % の酢酸エチルで 10 分間、次いで、20 分間でヘキサン中 100 % 酢酸エチルまでの直線勾配を用いて抽出)、4.4 mg (3.7 %) の 3-エチルー2-(1-エチルプロピル)ー6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾールー5-イル}ー2H-インダゾールを得た。LC/MS (EI) t_R 4.36 (方法 C), m/z 437.1 ($M^+ + 1$), ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.6 (t, 3H), 1.4 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 3.0 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.8 (d, 2H) また、13 mg (11 %) の対応する異性体 (3-エチルー1-(1-エチルプロピル)ー6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾールー5-イル}ー1H-インダゾール) も単離した。

20

30

【0444】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

98) 3-エチルー1-(1-エチルプロピル)ー6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾールー5-イル}ー1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.76 (方法 C), m/z 437.1 ($M^+ + 1$)

40

100) 3-エチルー6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾールー5-イル}ー1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)ー1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.36 (方法 C), m/z 465.2 ($M^+ + 1$)

101) 3-エチルー6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ー1H-ピラゾールー5-イル}ー2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)ー2H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.3 (方法 C), m/z 465.2 ($M^+ + 1$)

50

102) 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -2- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -2H-インダゾール,
LC/MS (EI) t_R 4.11 (方法C), m/z 464.1 (M^++1)

104) 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -1H-インダゾール,
LC/MS (EI) t_R 4.24 (方法C), m/z 464.1 (M^++1)

【0445】

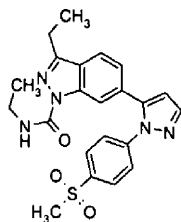
実施例53

108) N, 3-ジエチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インダゾール-1-カルボキサミド

10

【0446】

【化68】



【0447】

20

イソシアナトエタン (0.014 mL, 0.18 mmol) を、3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インダゾール (50 mg, 0.14 mmol) を含むピリジン (2 mL) の溶液に添加し、混合物を100℃で16時間加熱した。冷却したら、水及び酢酸エチルを添加し、生成物を0.1N HClで1回、水で1回及び食塩水で1回洗浄した。合わせた有機層を乾燥し、溶媒を除去し、残留物を、ヘキサン中20%酢酸エチルで5分間、15分間でヘキサン中50%酢酸エチルへの直線勾配、次いで、50%酢酸エチルでさらに10分間溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、32 mg (54%) のN, 3-ジエチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インダゾール-1-カルボキサミドを得た。LC/MS (EI) t_R 4.33 (方法C), m/z 438.2 (M^++1) ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.4 (s, 1H)

30

【0448】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

105) N- (sec-ブチル) -3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インダゾール-1-カルボキサミド,
LC/MS (EI) t_R 5.04 (方法A), m/z 466.1 (M^++1)

107) N-シクロペンチル-3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インダゾール-1-カルボキサミド,
LC/MS (EI) t_R 5.34 (方法A), m/z 478.2 (M^++1)

40

109) 3-エチル-N- (2-フリルメチル) -6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インダゾール-1-カルボキサミド,
LC/MS (EI) t_R 4.6 (方法A), m/z 490.2 (M^++1)

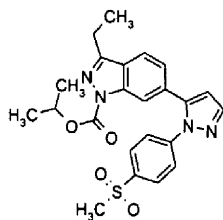
【0449】

実施例54

103) 3-エチル-6- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル} -1H-インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル

【0450】

【化 6 9】



【0451】

3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール (50 mg, 0.14 mmol)、テトラヒドロフラン (2 mL)、トリフェニルホスフィン (71.6 mg, 0.27 mmol)、及び (3S)-テトラヒドロフラン-3-オール (21.8 μ L, 0.27 mmol) の混合物を室温で攪拌し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (53.7 μ L, 0.27 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、粗製生成物をシリカゲル上に吸着させ、10分間でヘキサン：酢酸エチル (1：1) メタノール勾配 (0から10%) (20 mL/分の流速) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって単離し、40 mg (63%) のイソプロピル 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステルを得た。LC/MS (EI) t_R 2.27 (方法C), m/z 453.1 ($M^+ + 1$), ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4 (m, 9H); 2.9 (m, 2H); 3.0 (s, 3H); 5.2 (m, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.5 (d, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (m, 1H)

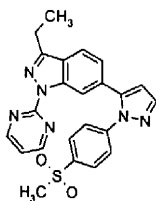
【0452】

実施例 55

110) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール

【0453】

【化 7 0】



【0454】

3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール (50 mg, 0.14 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (10 mg, 0.01 mmol)、2-ブロモピリミジン (26 mg, 0.16 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (16 mg, 0.03 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (19.7 mg, 0.21 mmol) 及びトルエン (2.3 mL) の混合物を、10 mL 容の密封管内で、マイクロ波照射 (300 ワット, 140 $^{\circ}C$) に300秒間供した。溶媒を除去し、粗製生成物をシリカゲル上に吸着させた。残留物を、溶離液としてヘキサン中10%の酢酸エチルを10分間、次いで、20分間でヘキサン中50%酢酸エチルへの勾配、次いで50%を5分間、次いで100%を35分間で用いたカラムクロマトグラフィーによって精製し、42 mg (70%) の3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾールを得た。LC/MS (EI) t_R 3.82 (方法C), m/z 445.1

($M^+ + 1$), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.5 (t, 3H); 3.0 (s, 3H); 3.1 (q, 2H); 6.6 (s, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.7 (d, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.7 (m, 3H)

【0455】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様に合成した。

118) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 5.37 (方法A), m/z 444.2 ($M^+ + 1$)

【0456】

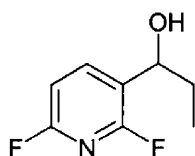
実施例56

a) 1-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

10

【0457】

【化71】



【0458】

2,6-ジフルオロピリジン (5.0 mL, 0.0551 mol) 含有テトラヒドロフラン (55 mL) を、リチウムジイソプロピルアミド (31 mL, テトラヒドロフラン中 1.8 M) を入れた1ッコフラスコに -78°C でゆっくり添加した。反応液をこの温度で30分間攪拌し、次いで、プロピオンアルデヒド (3.96 mL, 0.0551 mol) を添加した。この温度でさらに30分間攪拌後、反応液を、塩化アンモニウム飽和溶液 (20 mL) の添加によってクエンチした。生成物をジエチルエーテルで抽出し、溶離液としてヘキサン中10%の酢酸エチルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製し、6.7 g (70%) の1-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)プロパン-2-オールを得た。

20

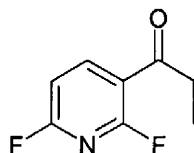
【0459】

b) 1-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)プロパン-1-オンの合成

30

【0460】

【化72】



【0461】

1-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)プロパン-2-オール (6.3 g, 0.036 mol)、クロロクロム酸ピリジニウム (27.1 g, 0.126 mol) 及びクロロホルム (320 mL) の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を、シリカゲルに通して濾過し、次いで、これをジクロロメタンで洗浄し、4.8 g (77%) の1-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)プロパン-1-オンを得た。

40

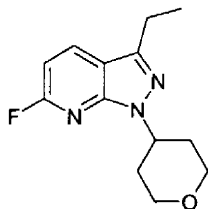
【0462】

実施例57

3-エチル-6-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの合成

【0463】

【化 7 3】



【0464】

2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル(3.8g, 0.018mol)及びトリフルオロ酢酸(20mL, 0.3mol)の混合物を、ジクロロメタン(20mL)中で90分間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をアセトニトリル(30mL)に溶解した。次いで、1-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)プロパン-1-オン(2.34g, 0.0137mol)を添加し、得られた混合物を75℃で72時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、残留物を、10から50%のヘキサン：酢酸エチル勾配(流速20mL/分)を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。有機層を合わせ、次いで、粗製生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、次いで、濃縮し、2.86g(83.9%)の3-エチル-6-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン白色固形物として得た。LC/MS(EI) t_R 3.5(方法E), m/z 250(M^++1)。

【0465】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。

3-エチル-6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン。

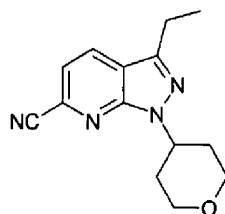
【0466】

実施例 58

3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボニトリルの合成

【0467】

【化 7 4】



【0468】

3-エチル-6-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(2.92g, 0.0117mol)、シアン化ナトリウム(3.9g, 0.079mol)、テトラ-N-ブチルアンモニウムブロミド(7.6g, 0.023mol)及びジメチルスルホキシド(60mL)の混合物を、150℃で2時間加熱した。冷却後、生成物を、酢酸エチル(300mL)を用いて抽出した。抽出物を、水(5×50mL)及び食塩水(50mL)で洗浄し、次いで濃縮し、粗製生成物を褐色固形物としてを得、これを、15分間で10から50%のヘキサン：酢酸エチル勾配(流速20mL/分)を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2.22g(73.9%)の3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボニトリルを灰白色の固形物として得、これをさらに精製することなく使用した。LC/MS(EI) t_R 3

． 57（方法E）， m/z 257.2 (M^++1)。

【0469】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。

3-エチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボニトリル

【0470】

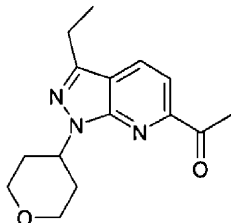
実施例59

1-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]エタノンの合成

【0471】

10

【化75】



【0472】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（4.64 g, 0.0130 mol）及びヨウ化リチウム（0.48 g, 0.0036 mol）を、窒素雰囲気下で、3ッロフラスコ内のテトラヒドロフラン（70 mL）中で混合した。フラスコを、遮光するためにアルミニウムホイルで包み、0℃まで冷やした。次いで、*n*-ブチルリチウム（5.8 mL, ヘキサン中2.5 M, 0.014 mol）を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。次いで、3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボニトリル（1.85 g, 7.22 mmol）を含むテトラヒドロフラン（19.8 mL）の溶液を添加し、反応物を50℃で90分間攪拌した。室温まで冷却後、生成物を、ジクロロメタン（250 mL）を用いて抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、濃縮し、粗製生成物を半固形物としてを得、これを、10分間で10から50%のヘキサン：酢酸エチル勾配（流速20 mL/分）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。有機層の濃縮により、1.39 g（70.4%）の1-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]エタノンを無色の油状物として得た。LC/MS（EI） t_R 3.72（方法E）， m/z 274.1 (M^++1)。すべての試薬は、使用前、デシケータ内で保存した。

20

30

【0473】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様にして調製した。

1-(3-エチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)エタノン

【0474】

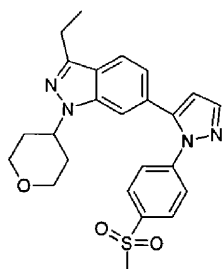
40

実施例60

116) 3-エチル-6-{1-[4-メチルスルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン)-1H-インダゾール

【0475】

【化 7 6】



【0476】

10

3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール (0.18 g, 0.49 mmol) 含有 N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) を、アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (29 mg, 鉢油中 60%, 0.74 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) の混合物に添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌した。次いで、4-ヨードテトラヒドロ-2H-ピラン (0.16 g, 0.74 mmol) 含有 N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) を添加し、反応液を 60 °C で 50 時間加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮し、残留物を水/アセトニトリル (40 mL) で希釈し、濾過した (0.45 µm)。生成物を、20 から 80 % のアセトニトリル：水 (0.1 % ギ酸含有) の勾配及び 45 mL/分の流速を用いた分取用 HPLC によって精製し、10 mg (4.6 %) の 3-エチル-6-{1- (テトラヒドロ-2H-ピラン)-1H-インダゾールを黄色固形物として得た。LC/MS (EI) t_R 4.54 (方法 A), m/z 451.2 ($M^+ + 1$)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4 (t, 3H); 1.9 (d, 2H); 2.4 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 3.1 (s, 3H); 3.6 (m, 3H); 4.1 (d, 2H); 4.5 (m, 1H); 6.6 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 7.2-7.3 (m, 3H); 7.5-7.7 (m, 2H); 7.8-7.9 (m, 2H)

20

【0477】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様の手順を用いて作製した。

117) 1-(ジフルオロメチル)-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.21 (方法 A), m/z 417.1 ($M^+ + 1$)

30

119) 1-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 5.19 (方法 A), m/z 491.1 ($M^+ + 1$)

120) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-インダゾール, LC/MS (EI) t_R 4.02 (方法 A), m/z 437.2 ($M^+ + 1$)

121) 3-(3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル, LC/MS (EI) t_R 4.97 (方法 B), m/z 436.2 ($M^+ + 1$)

40

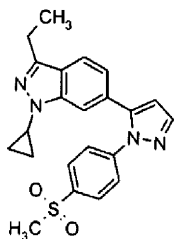
【0478】

実施例 61

112) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール

【0479】

【化 77】



【0480】

10

3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール(20mg, 0.054mmol)、シクロプロピルボロン酸(14mg, 0.16mmol)、酢酸第2銅(cupric)(20mg, 0.11mmol)、トリエチルアミン(0.038mL, 0.27mmol)、ピリジン(0.035mL, 0.44mmol)、及びテトラヒドロフラン(2.0mL)を、10mL容密封管に加えた。混合物をマイクロ波照射(300ワット, 140℃)に10分間供した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチル(10mL)で(withy)抽出した。抽出物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×50mL)で洗浄した。濃縮により、22mg(40%)の1-シクロプロピル-3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾールを得た。LC/MS(EI) t_R 4.15(方法A), m/z 407.1(M^++1)。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.1(m, 4H); 1.4(t, 3H); 2.9(m, 2H); 3.1(s, 3H); 3.5(m, 1H); 6.5(s, 1H); 6.9(d, 1H); 7.4(s, 1H); 7.5(d, 1H); 7.6(d, 2H); 7.8(s, 1H); 7.9(d, 2H)

20

【0481】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様の手順を用いて作製した。

106) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール, LC/MS(EI) t_R 3.92(方法C), m/z 444.2(M^++1)

111) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール, LC/MS(EI) t_R 3.41(方法C), m/z 445.1(M^++1)

30

118) 3-エチル-6-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール, LC/MS(EI) t_R 5.37(方法A), m/z 444.2(M^++1)

【0482】

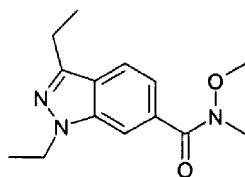
実施例 62

1, 3-ジエチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシ-メチル-アミドの合成

【0483】

【化 78】

40



【0484】

カリウムtert-ブトキシド(0.144g, 1.28mmol)及びヨードエタン(0.20g, 1.28mmol)を含むTHF(1mL)の混合物を、3-エチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド(0.20g, 0.86mmol)

50

1)を含むTHF(3mL)の溶液に添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、酢酸エチル(30mL)を添加し、生成物を0.5N HCl(10mL)で抽出した。次いで、水層を酢酸エチル(30mL)で再抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮し、250mgの1,3-ジエチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシメチル-アミドを得、これをさらに精製することなく使用した。

【0485】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様の手順を用いて作製した。

- ・3-エチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシメチル-アミド
- ・3-エチル-1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシメチル-アミド
- ・1-シクロプロピルメチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシメチル-アミド
- ・1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシメチル-アミド

10

【0486】

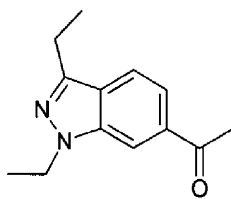
実施例63

1-(1,3-ジエチル-1H-インダゾール-6-イル)-エタノンの合成

【0487】

【化79】

20



【0488】

1,3-ジエチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メトキシメチル-アミド(0.22g, 0.86mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、-70℃まで冷却した。塩化メチルマグネシウム(2mL, テトラヒドロフラン中3M, 0.06mol)を滴下し、得られた混合物を30分間-70℃で攪拌した。室温まで昇温させた後、混合物をさらに3分間攪拌し、次いで、冷塩化アンモニウム飽和溶液の添加によってクエンチした。次いで、酢酸エチル(150mL)及び水(40mL)を、添加し、生成物を、抽出した。水層を酢酸エチル(75mL)で再抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮し、200mgの1-(1,3-ジエチル-1H-インダゾール-6-イル)-エタノンを得た。

30

【0489】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様の手順を用いて作製した。

- ・1-(1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-エタノン
- ・1-(3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-エタノン
- ・1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル]-エタノン
- ・1-[3-エチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル]-エタノン
- ・1-(3-エチル-1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-エタノン

40

【0490】

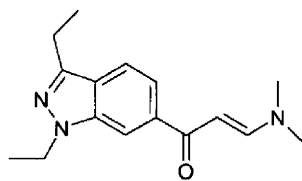
実施例64

(2E)-1-(1,3-ジエチル-1H-インダゾール-6-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オンの合成

50

【0491】

【化80】



【0492】

1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (0.891 g, 0.0075 mol) を、1- (1, 3-ジエチル-1H-インダゾール-6-イル) -エタノン (0.187 mg, 8.64 mmol) を含む N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) の溶液に添加し、得られた混合物を 120 °C で 16 時間振とうした。1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (0.618 g, 0.0052 mol) を添加し、反応を 140 °C でさらに 16 時間還流した。溶媒を真空にて除去し、残留物を酢酸エチル (30 mL) 及び水 (10 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (30 mL) で再抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗製生成物を、ジクロロメタン (移動相は、0.5 % 水酸化アンモニウム溶液を含有) 中 0.25 から 0.5 % メタノールの勾配の溶離液を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、35 mg の (2E) -1- (1, 3-ジエチル-1H-インダゾール-6-イル) -3- (ジメチルアミノ) プロパン-2-エン-1-オンを得た。

【0493】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様の手順を用いて作製した。

- ・ (2E) -1- [1- (シクロプロピルメチル) -3-エチル-1H-インダゾール-6-イル] -3- (ジメチルアミノ) プロパン-2-エン-1-オン
- ・ (2E) -3- (ジメチルアミノ) -1- (3-エチル-1-イソプロピル-1H-インダゾール-6-イル) -3- (ジメチルアミノ) プロパン-2-エン-1-オン
- ・ (2E) -3- (ジメチルアミノ) -1- (3-エチル-1- (2-メトキシエチル) -1H-インダゾール-6-イル) -3- (ジメチルアミノ) プロパン-2-エン-1-オン
- ・ (2E) -1- [1- (シクロペンチル) -3-エチル-1H-インダゾール-6-イル] -3- (ジメチルアミノ) プロパン-2-エン-1-オン
- ・ (2E) -3- (ジメチルアミノ) -1- (3-エチル-1-イソプロピル-1H-ピラザオール [3, 4-b] -ピリジン-6-イル) -プロパン-2-エン-1-オン
- ・ (2E) -3- (ジメチルアミノ) -1- [3-エチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラザオール [3, 4-b] -ピリジン-6-イル] -プロパン-2-エン-1-オン

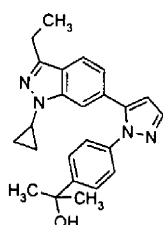
【0494】

実施例 65

129) 2- {4- [5- (1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} プロパン-2-オール

【0495】

【化81】



10

20

30

40

50

【0496】

塩化メチルマグネシウム（0.09 mL, テトラヒドロフラン中 3 M, 0.3 mmol）含有テトラヒドロフラン（0.09 mL）を、4-〔5-（1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕安息香酸メチルエステル（36 mg, 0.093 mmol）を含むテトラヒドロフラン（4 mL）の溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で滴下した。反応液を、攪拌下で1時間で室温まで昇温させた。さらなる負荷量の塩化メチルマグネシウム（1.2 mL, テトラヒドロフラン中 3 M, 4 mmol）を添加し、反応液をさらに30分間攪拌した。反応液を0℃まで冷却し、塩化アンモニウム飽和溶液をゆっくり添加した。次いで、混合物を水に添加し、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、乾燥し、濃縮した。残留物を、20から50%の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いてシリカゲルにて精製し、12.9 mg（36%）の2-〔4-〔5-（1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕フェニル〕プロパン-2-オールを得た。LC/MS (EI) t_R 4.30（方法A）, m/z 387.2 (M^++1)。

10

【0497】

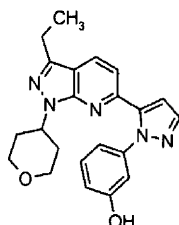
実施例 66

173) 3-〔5-〔3-エチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-6-イル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕フェノール

【0498】

20

【化82】



【0499】

6-〔1-〔4-（ベンジルオキシ）フェニル〕-1H-ピラゾール-5-イル〕-3-エチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン（290 mg, 0.60 mmol）及びエタノール（30 mL）を、パーボトルに加えた。10% Pd/C（150 mg, 0.14 mmol）を添加し、混合物を水素（45 psi）雰囲気下で4時間振とうした。反応液を減圧下で脱気し、アルゴンを5分間吹きつけ、セライトに通して濾過し、濃縮し、0.23 gの3-〔5-〔3-エチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-6-イル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕フェノールを油状物としてを得た。LC/MS (EI) t_R 2.87（方法E）, m/z 390.2 (M^++1)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4 (t, 3H); 1.7 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 3.0 (q, 2H); 3.5 (t, 2H); 4.0 (m, 2H); 4.5 (m, 1H); 6.7-6.9 (m, 3H); 7.0 (s, 1H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.7 (s, 1H); 8.0 (m, 1H)

30

40

【0500】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様の手順を用いて調製した。

138) 3-〔5-（1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕フェノール, LC/MS (EI) t_R 2.7（方法E）, m/z 345.2 (M^++1)

143) 4-〔5-（1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕フェノール, LC/MS (EI) t_R 2.83（方法E）, m/z 345.2 (M^++1)

172) 4-〔5-〔3-エチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾロ〔3,4-b〕ピリジン-6-イル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕フェノール

50

1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノール, LC/MS(EI) t_R 2.92 (方法E), m/z 390.2 (M^++1)

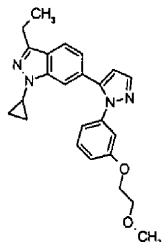
【0501】

実施例67

146) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-{1-[3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール

【0502】

【化83】



10

【0503】

炭酸カリウム (60.2 mg, 4.36 mmol)、及び1-ブロモ-2-メトキシエタン (40.9 μ L, 4.36 mmol)を、3-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノール (50 mg, 1.0 mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL)の溶液に添加し、得られた混合物を60℃で、次いで、80℃でさらに24時間16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水/アセトニトリル (1.0 mL)の添加によって希釈し、次いで、これを濾過した。濾液を、35から80%のアセトニトリル:水 (0.1%ギ酸含有)の勾配を溶離液として45 mL/分の流速で用いた分取用HPLC (C18カラム, 30×100 mm)によって精製し、24 mg (40%)の1-シクロプロピル-3-エチル-6-{1-[3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾールを得た。LC/MS(EI) t_R 4.3 (方法E), m/z 403.2 (M^++1)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0 (m, 4H); 1.4 (t, 3H); 3.0 (q, 2H) 3.5 (m, 4H); 3.7 (d, 2H); 4.1 (d, 2H) 6.6 (s, 1H); 6.8-6.9 (dd, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.8 (s, 1H)

20

30

【0504】

以下の化合物を、異なる出発材料を用いて同様の手順を用いて調製した。

135) 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-{4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール, LC/MS(EI) t_R 4.56 (方法A), m/z 445.3 (M^++1)

148) 1-シクロプロピル-3-エチル-6-{1-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インダゾール, LC/MS(EI) t_R 4.02 (方法E), m/z 403.2 (M^++1)

40

174) 3-エチル-6-{1-[3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール, LC/MS(EI) t_R 3.58 (方法E), m/z 448.2 (M^++1)

175) 3-エチル-6-{1-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール, LC/MS(EI) t_R 3.83 (方法E), m/z 448.2 (M^++1)

176) 2-(3-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エタノール, LC/MS(EI) t_R 2.74 (方法E), m/z 434.2 (M^++1)

50

)
 177) 2-(4-{5-[3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エタノール, LC/MS(EI) t_R 2.75(方法E), m/z 434.2(M^++1)

【0505】

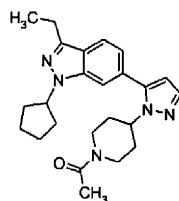
実施例68

95) 6-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾール

【0506】

10

【化84】



【0507】

塩化アセチル(7.8 μ L, 0.11 mmol)を、1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール(20 mg, 0.055 mmol)、トリエチルアミン(15 μ L, 0.11 mmol)を含む塩化メチレン(2 mL)の混合物にゆっくり添加し、反応液を16時間室温で攪拌した。塩化メチレンを添加し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム、水、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、100%酢酸エチルを溶離液として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、18 mg(81%)の6-[1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1-シクロペンチル-3-エチル-1H-インダゾールを得た。LC/MS(EI) t_R 4.29(方法C), m/z 406.3(M^++1)。

20

【0508】

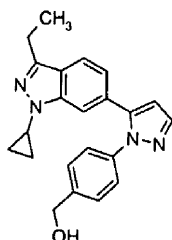
30

実施例69

128) {4-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}メタノール

【0509】

【化85】



40

【0510】

ジイソブチルアルミニウムヒドリド(0.19 mL, トルエン中1.5 M, 0.28 mmol)を含むトルエン(0.19 mL)の溶液を、4-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸メチルエステル(36 mg, 0.093 mmol)を含むテトラヒドロフラン(5 mL)の溶液に、アルゴン雰囲気下、-78°Cで滴下した。反応液を室温まで1時間で昇温させた。次いで、混合物を-40°Cまで冷やし、メタノール(4 mL)をゆっくり添加した。

50

再度、反応液をゆっくりと室温まで昇温させ、次いで、これを、酢酸エチル及び水の混合物中に注入した。生成物を抽出し（3×酢酸エチル）、合わせた有機層を乾燥し、濃縮した。残留物を、溶離液としてヘキサン中50%の酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、22.6mg（68%）の4-[5-(1-シクロプロピル-3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}メタノールを得た。LC/MS(EI) t_R 3.19（方法A）, m/z 359.2 ($M^+ + 1$)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0 (m, 4H); 1.2 (t, 3H); 2.5 (m, 1H); 2.8 (m, 2H); 3.2 (m, 1H); 4.5 (s, 2H); 6.5 (s, 1H); 6.9 (t, 1H); 7.0-7.2 (m, 5H); 7.5 (d, 1H); 7.6 (s, 1H)

【0511】

10

実施例70

4型ホスホジエステラーゼのインビトロ測定

酵素調製：

ヒトPDE4を、該組換え酵素を発現したバキュロウイルス感染Sf9細胞から得た。hPDE-4D6をコードするcDNAをバキュロウイルスベクター内にサブクローニングした。昆虫細胞（Sf9）を該バキュロウイルスに感染させ、細胞を、タンパク質が発現されるまで培養した。このバキュロウイルス感染細胞を溶解させ、ライセートをhPDE-4D6酵素の供給源として使用した。該酵素を、DEAEイオン交換クロマトグラフィーを用いて一部精製した。この手順は、他のPDE-4酵素をコードするcDNAを用いて反復できる。

20

【0512】

アッセイ：

4型ホスホジエステラーゼは、環状アデノシンーリン酸（cAMP）を5'-アデノシンーリン酸（5'-AMP）に変換する。ヌクレオチダーゼは、5'-AMPをアデノシンに変換する。したがって、PDE4及びヌクレオチダーゼの活性の組み合わせにより、cAMPがアデノシンに変換される。アデノシンは、中性アルミナカラムによってcAMPから容易に分離される。ホスホジエステラーゼインヒビターは、このアッセイにおいてアデノシンへのcAMPの変換をブロックし、その結果、PDE4インヒビターはアデノシンの減少を引き起こす。

【0513】

30

hPDE-4D6を発現する細胞溶解液（40 μ L）を50 μ Lのアッセイミックス及び10 μ Lのインヒビターと合わせ、12分間、室温でインキュベートした。アッセイ成分の最終濃度は、0.4 μ g 酵素、10mM トリス-HCl（pH 7.5）、10mM $MgCl_2$ 、3 μ M cAMP、0.002U 5'-ヌクレオチダーゼ、及び3×10⁴cpmの[3H]cAMPであった。反応を、100 μ Lの沸騰5mM HClを添加することにより停止させた。反応混合物の75 μ Lアリコートを各ウェルからアルミナカラム（Multiplate; Millipore）に移した。標識されたアデノシンを、2000rpmで2分間遠心することによりOptiPlate内に溶出し、各ウェルにつき150 μ Lのシンチレーション液をOptiPlateに添加した。プレートを密封し、約30分間振とうし、[3H]アデノシンのcpmを、Packard Topcount 96 計測器を用いて測定した。

40

【0514】

すべての試験化合物は、100% DMSOに溶解し、DMSOの最終濃度が0.1%となるようにアッセイ液中で希釈した。DMSOは、この濃度では酵素活性に影響を及ぼさない。アデノシン濃度の減少は、PDE活性の阻害を示す。この手順は、本発明の化合物を、PDE4を阻害するその能力に関してスクリーニングするために使用できる。pIC₅₀値は、0.1nM~10,000nMの範囲で6~12通りの濃度の化合物をスクリーニングし、次いで、薬物濃度を³H-アデノシン濃度に対してプロットすることにより決定できる。Prism（登録商標）が、pIC₅₀値を推測するために使用できる。

【0515】

本発明の化合物は、該アッセイにおいて、10nM~5000nMのIC₅₀の範囲で

50

活性を示す。

【0516】

実施例71

学習及び記憶のin vivo試験である、ラットにおける受動回避、

この試験は、既報 [Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J. 及び O'Donnell, J.M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23, 198-204] のとおりに行うことができる。装置 (Model E10-16SC, Coulbourn Instruments, Allentown, PA) は、照明区画がギロチンドアによって暗所区画に連結された2つの区画のチャンバから構成されるものであった。暗所区画の床はステンレス鋼ロッドで構成され、その内部から電気フットショックが定電流源から供給できるものであった。すべての実験群を、まず、実験の開始前日に該装置に慣れさせてもよい。訓練中、ギロチンドアを開ける前に、ラット (雄 Sprague-Dawley (Harlan)、体重 250~350 g) を、閉じられたギロチンドアから離して照明区画内に1分間配置してよい。暗所区画に入るまでの待ち潜時を記録し得る。ラットが暗所区画に入った後、ドアを閉鎖し得、0.5 mAの電気ショックを3秒間与えた。24時間後、ラットに生理食塩水又は試験化合物の注射 (0.1~2.5 mg/kg で i.p. 投与) の30分前 (これは、保持試験開始の30分前である) 0.1 mg/kg の試験化合物又は生理食塩水を投与してよい。ラットを、再度、ギロチンドアを開けたまま照明区画内に配置してよい。暗所区画に入るまでの待ち時間を180秒間まで記録することができ、この時点で試行を終了した。

10

【0517】

すべてのデータは分散解析 (ANOVA) によって解析してよく、個々の比較は、Kewman-Keuls検定を用いて行った。無処置のラットは、照明区画から暗所区画に渡るのに、平均で30秒間未満を必要とした。

20

【0518】

実施例72

ラットにおける放射状アーム迷路課題 (radial arm maze task)、学習及び記憶のインビボ試験

この試験は、既報 [Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J. 及び O'Donnell, J.M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23, 198-204.] のとおりに行ってよい。最初に収容してから5日後、ラット (雄 Sprague-Dawley (Harlan)、体重 250~350 g) を馴化のために2日間、8アーム放射状迷路 (各アームは60×10×12 cm高さ; 迷路は、床から70 cm上部に配設した) 内に配置してよい。次いで、ラットを個々に、飼料ペレットを飼料ウェルの近くに置いた迷路の中央に5分間、次いで、翌日、該アームの末端のウェルに配置し得る。1日2回のセッションを行ってよい。次に、4つの無作為に選択したアームに、次いで、各々1つの飼料ペレットを仕掛けてよい。ラットを中央の台 (直径26 cm) に15秒間に拘束し、次いで、すべての飼料ペレットを回収するか、又は10分間経過するかのいずれか早い方まで迷路全体を自由に移動させ得る。4つのパラメータ: 1) 作業記憶エラー、すなわち、同じ試行中に既に訪れた飼料を仕掛けたアーム内に入る; 2) 参照記憶エラー、すなわち、飼料を仕掛けていないアーム内に侵入する; 3) 全アーム進入; 及び4) 試験持続時間 (秒)、すなわち、迷路内のすべてのペレットの回収に要した時間を記録し得る。作業記憶エラーがゼロであり、平均参照記憶エラーが連続5回の試行のうち1回未満である場合、ラットに薬物試験を開始し得る。試験化合物又は生理食塩水は、基剤又は試験薬剤 (これらは、試験の45分前に与えてもよい) の前に15分間注射してもよい。実験は、照明した部屋で行い、これは、いくつかの付加的な、迷路の視覚的手掛かりを含んだ。

30

40

【0519】

すべてのデータは、分散解析 (ANOVA) によって解析し得、個々の比較は、Kewman-Keuls検定を用いて行った。

【0520】

前述の実施例は、それら前述の実施例で用いたものを、一般的又は具体的に記載した本

50

発明の反応体及び／又は作業条件に置き換えることにより、同様の成功を伴って反復できる。

【 0 5 2 1 】

本発明を、特定の化合物の製造に関して説明したが、本発明の精神及び又は範囲を逸脱することなく本発明の変形及び修正が可能であることは明白である。本明細書を更に検討すれば、本発明の更なる態様、目的及び利点が当業者に自明となろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2005/036801
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D407/12 C07D407/04 C07D403/04 C07D231/12 A61K31/4155 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002294353 retrieved from STN accession no. 1996:352618 Database accession no. 125:114541 Compound with RN: 178936-22-6 abstract & SYNTHETIC COMMUNICATION, vol. 26, no. 14, 1996, pages 2603-2611,	1,7, 14-16, 26,27
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002294354 Database accession no. BRN: 7622210 abstract ---	1,7,9, 15,16, 26,27, 32,35
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 February 2006		Date of mailing of the international search report 27/02/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Usue111, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/036801

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECT. B, vol. 52, no. 4, 1996, pages 746-752, -----	
X	WO 00/66562 A (LOHRAJ BRAJ BHUSHAN ; RAMANUJAM RAJAGOPALAN (IN); REDDY RESEARCH FOUND) 9 November 2000 (2000-11-09) claim 1; compound 18 -----	1,3, 7-11, 14-18, 32,35, 49,50
X	WO 03/087062 A (CADILA HEALTHCARE LTD ; LOHRAJ BRAJ BHUSHAN (IN); PINGALI HARIKISHORE) 23 October 2003 (2003-10-23) claim 1; tables 1-3; compounds 23,53,83 -----	1,3, 7-10,14, 49,50
X	HALCROW M A ET AL: "Metal Complexes of Sterically hindered pyrazolylpyridines. The single crystal X-ray structure of 'Cu(L1)2!BF4 (L1= 1-{pyrid-2-yl}-3-{2',5'-dimethoxyphenyl}py razole)" POLYHEDRON, vol. 16, no. 24, 1997, pages 4257-4264, XP002294351 compound L2 -----	1,7-10, 15,16, 26,27, 32,34, 35,38
X	WO 2004/007463 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ; BREITENBUCHER J GUY (US); GOMEZ LAURENT (US) 22 January 2004 (2004-01-22) claims 1,35; examples 61,309 -----	1,3, 7-10,17, 18,49,50
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 19, 5 June 2001 (2001-06-05) & JP 2001 039954 A (TOMONO AGRICA CO LTD), 13 February 2001 (2001-02-13) page 123 abstract -----	1,7,9, 14-16, 27,35
X	WO 01/40216 A (UCHIDA CHIKARA ; LUNDY KRISTIN MARIE (US); MINICH MARTHA LOU (US); CHE) 7 June 2001 (2001-06-07) table 1; compounds 45,46 -----	1
X	EP 1 251 126 A (PHARMACIA CORP) 23 October 2002 (2002-10-23) claim 30 -----	1
A	WO 01/58895 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 16 August 2001 (2001-08-16) page 1, line 11 - page 2, line 12 -----	1-67

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/036801

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/49702 A (MARFAT ANTHONY ; PFIZER (US)) 31 December 1997 (1997-12-31) page 2, line 1 - page 8, line 33 page 10, line 2 - line 10 -----	1-67
A	US 5 869 516 A (CHRISTADLER MARIA ET AL) 9 February 1999 (1999-02-09) column 2, line 23 - column 3, line 29 -----	1-67
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002367781 Database accession no. BRN:826679 abstract & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS., vol. 1, 1977, pages 1477-1500, -----	1,3,7,8, 10, 14-17, 26,27,35
P,X	WO 2004/094411 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; HOPPER, ALLEN; KUESTER, ERIK; DUNN) 4 November 2004 (2004-11-04) page 4, line 19 - page 12, line 26; claim 1 -----	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/036801

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 51-67 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/036801

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066562	A	09-11-2000	AU 4308300 A	17-11-2000
WO 03087062	A	23-10-2003	BR 0308957 A	01-02-2005
			CA 2480678 A1	23-10-2003
			CN 1642918 A	20-07-2005
			EP 1492773 A2	05-01-2005
			JP 2005530728 T	13-10-2005
			US 2005277678 A1	15-12-2005
WO 2004007463	A	22-01-2004	AU 2003253776 A1	02-02-2004
			BR 0312378 A	26-04-2005
			CA 2491213 A1	22-01-2004
			CN 1678587 A	05-10-2005
			EP 1525190 A1	27-04-2005
JP 2001039954	A	13-02-2001	NONE	
WO 0140216	A	07-06-2001	AT 291019 T	15-04-2005
			AU 783359 B2	20-10-2005
			AU 1295301 A	12-06-2001
			BG 106694 A	31-03-2003
			BR 0016031 A	23-07-2002
			CA 2392931 A1	07-06-2001
			CN 1423646 A	11-06-2003
			DE 60018792 D1	21-04-2005
			DE 60018792 T2	26-01-2006
			EP 1233959 A1	28-08-2002
			ES 2238324 T3	01-09-2005
			HU 0300157 A2	28-06-2003
			JP 2003517475 T	27-05-2003
			MA 26848 A1	20-12-2004
			MX PA02005539 A	02-09-2002
			NO 20022624 A	30-07-2002
			PL 356669 A1	28-06-2004
			SK 7412002 A3	05-08-2003
			ZA 200204285 A	29-05-2003
EP 1251126	A	23-10-2002	NONE	
WO 0158895	A	16-08-2001	AT 266026 T	15-05-2004
			AU 3383801 A	20-08-2001
			DE 60103129 D1	09-06-2004
			DE 60103129 T2	27-01-2005
			EP 1257548 A1	20-11-2002
			JP 2003522770 T	29-07-2003
			US 2001031777 A1	18-10-2001
WO 9749702	A	31-12-1997	AP 1025 A	19-11-2001
			AT 244713 T	15-07-2003
			AU 716376 B2	24-02-2000
			AU 2785797 A	14-01-1998
			BG 64052 B1	28-11-2003
			BG 103056 A	29-10-1999
			BR 9712782 A	07-12-1999
			CA 2258285 A1	31-12-1997
			CN 1223651 A	21-07-1999
			CZ 9804233 A3	15-12-1999
			DE 69723447 D1	14-08-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/036801

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9749702	A	DE 69723447 T2	24-12-2003
		DK 912558 T3	18-08-2003
		DZ 2254 A1	18-12-2002
		EA 2274 B1	28-02-2002
		EP 0912558 A1	06-05-1999
		ES 2201299 T3	16-03-2004
		HK 1018700 A1	19-07-2002
		HR 970350 A1	30-06-1998
		HU 9903009 A2	28-05-2000
		ID 18579 A	23-04-1998
		IL 127036 A	14-06-2001
		JP 11514668 T	14-12-1999
		JP 3152940 B2	03-04-2001
		KR 2000022516 A	25-04-2000
		MA 24225 A1	31-12-1997
		NO 986103 A	23-12-1998
		NZ 332752 A	27-04-2001
		OA 10934 A	18-02-2002
		PL 330974 A1	21-06-1999
		PT 912558 T	28-11-2003
		SK 176598 A3	12-06-2000
		TR 9802685 T2	22-03-1999
		TW 434237 B	16-05-2001
		ZA 9705581 A	24-12-1998
US 5869516	A	09-02-1999	
		AT 235469 T	15-04-2003
		AU 713042 B2	25-11-1999
		AU 5225396 A	28-11-1996
		CA 2176649 A1	18-11-1996
		CN 1141291 A	29-01-1997
		CZ 9601421 A3	15-01-1997
		DE 19518082 A1	21-11-1996
		DK 743304 T3	14-07-2003
		EP 0743304 A1	20-11-1996
		ES 2192588 T3	16-10-2003
		HU 9601328 A2	28-02-1997
		JP 8311035 A	26-11-1996
		NO 961996 A	18-11-1996
		PL 314286 A1	25-11-1996
		PT 743304 T	29-08-2003
		RU 2180659 C2	20-03-2002
		SK 58996 A3	04-12-1996
		ZA 9603918 A	25-11-1996
WO 2004094411	A	04-11-2004	
		AU 2004232973 A1	04-11-2004
		CA 2522687 A1	04-11-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ホッパー, アレン

アメリカ合衆国 0 7 4 5 2 ニュージャージー、グレンロック、ディーンストリート 2 9

(72)発明者 ダン, ロバート, F.

アメリカ合衆国 0 7 0 8 2 ニュージャージー、トワコ、オスボーンブレイス 3

(72)発明者 キュースター, エリック, マイカル

アメリカ合衆国 5 5 9 0 1 ミネソタ、ロチェスター、バレードライブノースウエスト 4 5 1 1

(72)発明者 コンティセロ, リチャード, D.

アメリカ合衆国 1 0 5 6 2 ニュージャージー、オシニング、リバティーストリート 1 7

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB08 CC22 CC29 CC73 CC76 DD10

DD22 EE01

4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ02 KK02 KK09 LL01

PP07

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC37 BC42 BC50 CB05 GA02 GA07

GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36

ZA59 ZB11 ZB13 ZC02 ZC20 ZC39