

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5298129号
(P5298129)

(45) 発行日 平成25年9月25日(2013.9.25)

(24) 登録日 平成25年6月21日(2013.6.21)

(51) Int. Cl. F I
CO7D 401/04 (2006.01) CO7D 401/04 CSP
CO7D 401/14 (2006.01) CO7D 401/14
CO7D 403/04 (2006.01) CO7D 403/04
CO7D 405/14 (2006.01) CO7D 405/14
CO7D 409/14 (2006.01) CO7D 409/14

請求項の数 27 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-524020 (P2010-524020)
(86) (22) 出願日 平成20年9月2日(2008.9.2)
(65) 公表番号 特表2010-538065 (P2010-538065A)
(43) 公表日 平成22年12月9日(2010.12.9)
(86) 国際出願番号 PCT/US2008/010321
(87) 国際公開番号 W02009/032249
(87) 国際公開日 平成21年3月12日(2009.3.12)
審査請求日 平成22年6月10日(2010.6.10)
(31) 優先権主張番号 60/967,827
(32) 優先日 平成19年9月6日(2007.9.6)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
ポレーション
Merck Sharp & Dohme
Corp.
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
7065-0907 ローウェイ、イース
ト・リンカーン・アベニュー・126
126 East Lincoln Av
enue, Rahway, New Jer
sey 07065-0907 U. S.
A.
(74) 代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

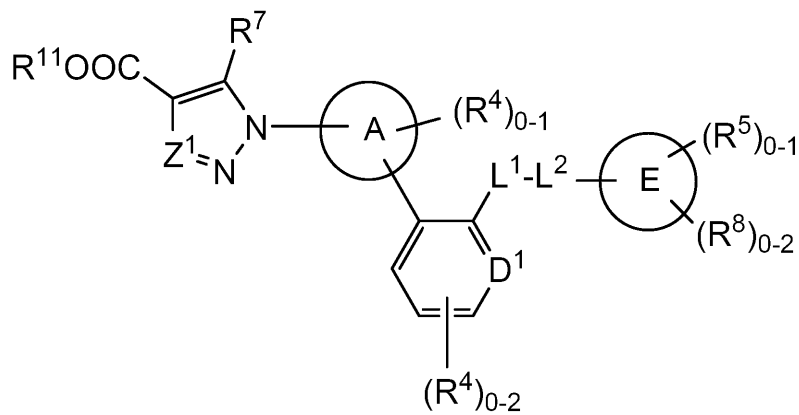
(54) 【発明の名称】 可溶性グアニレートシクラーゼ活性化因子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



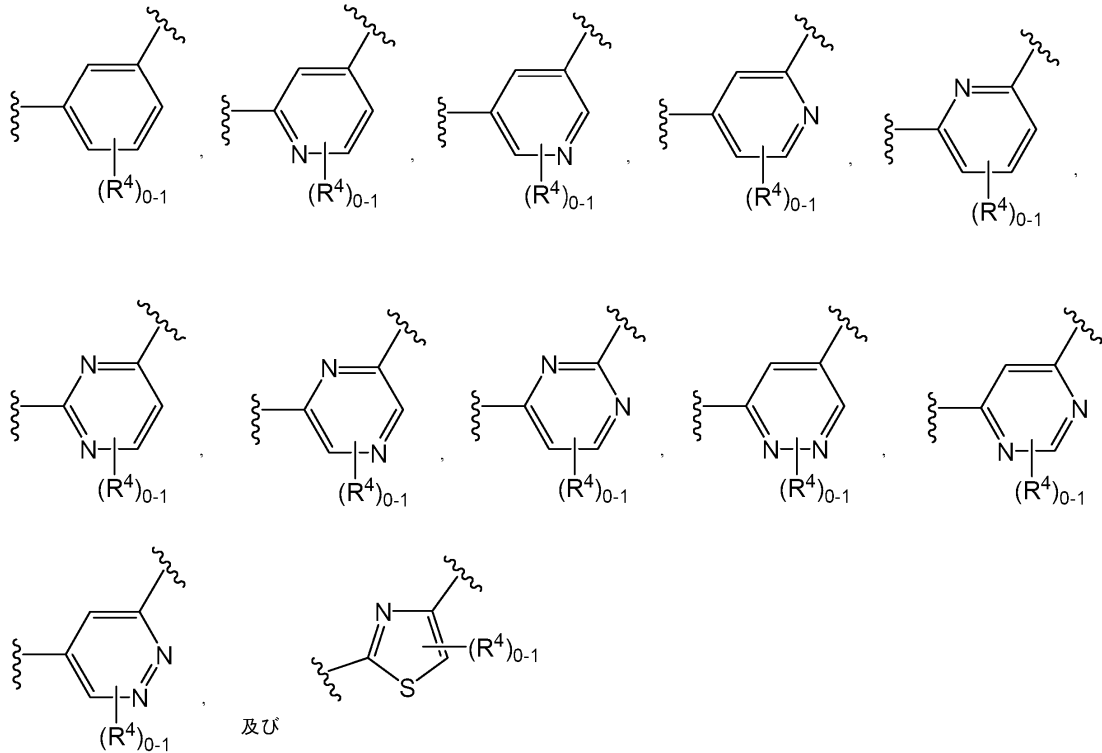
I

【式中、

Z¹ は C H 及び N からなる群から選択され；

A は、

【化2】



10

20

からなる群から選択される環であり；

D^1 は、 CH 、 CR^4 又は N であり；

R^7 は、

1) 水素、

2) C_{1-6} アルキルであって、該アルキル基が、置換されていないか又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換され、そして、置換されていないか又は OC_{1-3} アルキルで一置換されていてもよく、

3) C_{3-6} シクロアルキルであって、該シクロアルキル基が、置換されていないか又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換され、そして置換されていないか又は OC_{1-3} アルキルで一置換されていてもよく、及び

30

4) フェニルであって、該フェニル基が、置換されていないか、又は C_{1-4} アルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、及び $S(O)_{0-2}C_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい（ここで、 C_{1-4} アルキル及び $-OC_{1-4}$ アルキルは置換されていないか、又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている）、からなる群から選択され；

L^1 は、 O 、 S 、 $C(R^{1,2})_2$ 及び CF_2 からなる群から選択され；

L^2 は、 $(CH_2)_{2-4}$ 、 $-C(R^{1,2})_2$ 、 $-CF_2-$ 、 O 及び S からなる群から選択され、ただし、 L^1 が O 又は S であるときには L^2 は O 又は S でなく；

$R^{1,2}$ は、独立して水素及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択され、ここで、 C_{1-3} アルキルは置換されていないか、又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換され；

40

E は、

1) 6 ないし 10 員環のアリール環、

2) 独立して 0、1、2 及び 3 個の N 原子、0 又は 1 個の O 原子、並びに 0 又は 1 個の S 原子からなる群から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員環のヘテロアリール環、

3) C_{3-8} シクロアルキル環、からなる群から選択され、

ここで、アリール、ヘテロアリール及び C_{3-8} シクロアルキルは置換されていないか、又は R^5 で一置換され、更に置換されていないか、 R^8 で一置換又は独立して二置換され；

50

- R⁴ は、各場合において出現する場合は、独立して、ハロゲン、
- C₁₋₆ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、
- O-C₁₋₆ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、
- C₃₋₈ シクロアルキルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、
- O-C₃₋₈ シクロアルキルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、
- CN、及び
- NO₂、からなる群から選択され；
- R⁵ は、各場合において出現する場合は、独立して、
- 1) R⁶、
 - 2) -OR⁶、
 - 3) C₁₋₆ アルキルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか、又は独立してC₃₋₆ シクロアルキル、-O-C₁₋₄ アルキル、OH、=O、S(O)₀₋₂ C₁₋₄ アルキル、-OR⁶ 及びR⁶ から選択される置換基で一置換されていてもよく、
 - 4) C₁₋₆ アルケニルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか、又は独立して-O-C₁₋₄ アルキル、OH、=O、S(O)₀₋₂ C₁₋₄ アルキル、-OR⁶ 及びR⁶ から選択される置換基で一置換されていてもよく、
 - 5) O-C₁₋₆ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか、又は独立してC₃₋₆ シクロアルキル及びR⁶ から選択される置換基で一置換されていてもよく、
 - 6) -S-C₁₋₆ アルキル、
 - 7) C₃₋₈ シクロアルキル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してフッ素及びC₁₋₄ アルキルから選択される置換基で一、二又は三置換され、そして置換されていないか、又は独立してC₁₋₄ アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、-O-C₁₋₄ アルキル、OH、=O、S(O)₀₋₂ C₁₋₄ アルキル、-OR⁶、R⁶ 及びNR⁹R¹⁰ から選択される置換基で一置換され、
 - 8) C₅₋₈ シクロアルケニル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してフッ素及びC₁₋₄ アルキルから選択される置換基で一、二又は三置換され、そして置換されていないか、又は独立してC₁₋₄ アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、-O-C₁₋₄ アルキル、OH、=O、S(O)₀₋₂ C₁₋₄ アルキル及びR⁶ から選択される置換基で一置換され、
 - 9) N、O及びSからなる群から選択される1又は2個のヘテロ原子を有する5~6員環のヘテロシクリル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してC₁₋₄ アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、-OC₁₋₄ アルキル及び=Oから選択される置換基で一置換され、及び
 - 10) ハロゲン、からなる群から選択され；
- R⁶ は、
- 1) フェニル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してハロゲン、OH、CN、C₁₋₄ アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、OC₁₋₄ アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、NO₂、S(O)

10

20

30

40

50

$0 - 2$ $C_{1 - 4}$ アルキル、 $C_{2 - 4}$ アルケニル、 $O - C_{2 - 4}$ アルケニル、 $NR^9 R^{10}$ 及び $COOH$ から選択される置換基で一置換又は二置換され、及び

2) 独立して N 、 O 及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員のヘテロアリール環であって、ここで、ヘテロアリール環は置換されていないか、又は独立してハロゲン、 OH 、 CN 、 $C_{1 - 4}$ アルキル (ここで、アルキル基は置換されていないか、又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されているか)、 $OC_{1 - 4}$ アルキル (ここで、アルキル基は置換されていないか、又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されているか)、 NO_2 、 $S(O)_{0 - 2} C_{1 - 6}$ アルキル、 $S(O)_{0 - 2}$ アリール、 $C_{2 - 6}$ アルケニル、 $O - C_{2 - 6}$ アルケニル、 $NR^9 R^{10}$ 及び $COOH$ から選択される置換基で一置換又は二置換され、からなる群から選択され；

10

R^8 は、

$C_{1 - 4}$ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されているか、

$C_{2 - 4}$ アルケニル、

ハロゲン、

$C_{3 - 6}$ シクロアルキルであって、該シクロアルキル基が置換されていないか、又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されているか、

$OC_{1 - 4}$ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されているか、

$O - C_{2 - 4}$ アルケニル、

20

NO_2 、

$S(O)_{0 - 2} C_{1 - 4}$ アルキル、及び

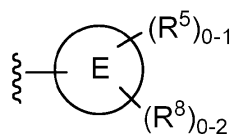
CN 、からなる群から選択され；

R^9 及び R^{10} は、独立して水素及び $C_{1 - 6}$ アルキルからなる群から選択され；そして

R^{11} は、水素及び $C_{1 - 6}$ アルキルからなる群から選択される] の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは水和物。

【請求項 2】

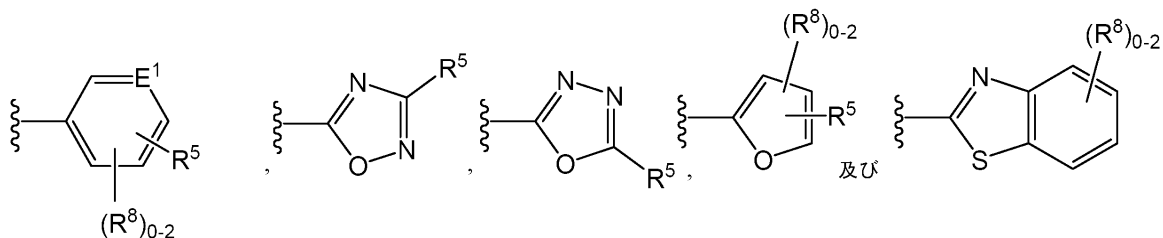
【化 3】



30

が、

【化 4】



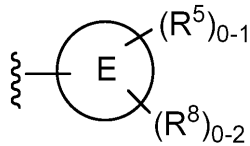
40

[式中、 E^1 は CH 又は N である]

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

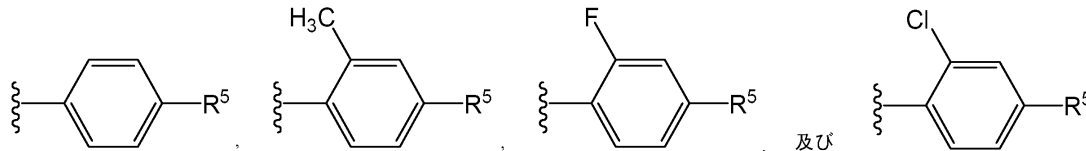
【請求項 3】

【化5】



が、

【化6】



10

からなる群から選択される、請求項2記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

Z¹がCHである、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

R⁷が、CH₃、CF₃及びCF₂Hからなる群から選択される、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

L¹が、O及びSからなる群から選択される、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項7】

L²が、CH₂、CH(CH₃)、O、CH₂CH₂、CF₂及びCH₂CH₂CH₂からなる群から選択される(ただし、L²がOであるとき、L¹はOでない)、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

L²が、CH₂及びCF₂からなる群から選択される、請求項7記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

R⁴が、Cl、F、Br、CH₃、シクロプロピル、NO₂及びCF₃からなる群から選択される、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項10】

R⁴が、Cl及びCH₃からなる群から選択される、請求項9記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

R⁶が、置換されていないか、又は独立してCl、F、-CH₃、-C(CH₃)₃、CF₃、-OCF₃、-OCH₃、-OCH(CH₃)₂及びCOOHからなる群から選択される置換基で一又は二置換されているフェニル環である、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項12】

R⁵が、

1) R⁶、

2) C₃₋₆シクロアルキル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してフェニル、F、CF₃、CH₃、OH及び=Oから選択される置換基で一、二又は三置換され、

3) ピリジニル環であって、ピリジニル環の連結点が炭素原子であり、ピリジニル環が置換されていないか、又はCF₃で一置換され、

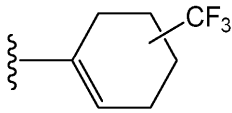
4) -CH₂-L³-R⁶であって、ここでL³が-CH₂-又は-O-であり、

5) -OR⁶、

50

- 6) $-OCH_2R^6$ 、
7)

【化7】



- 8) $-CF_3$ 、
9) Cl 、 F 又は Br 、
10) $-CH_3$ 、
11) OCH_3 、
12) OCF_3 、
13) $-CH=CHR^6$ 、及び
14) $-SCH_2CH_3$ 、

10

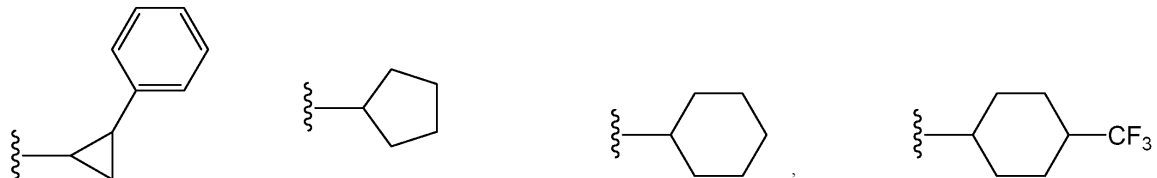
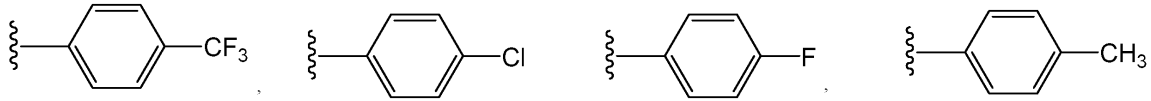
からなる群から選択される、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項13】

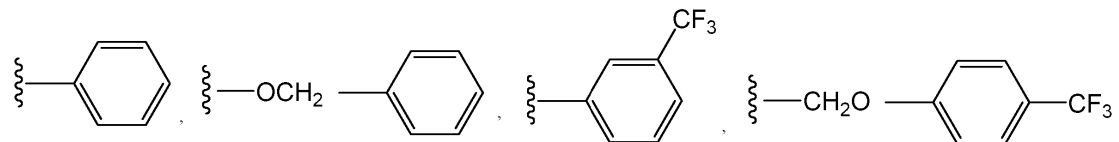
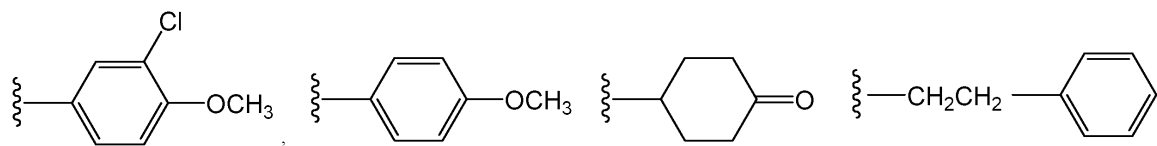
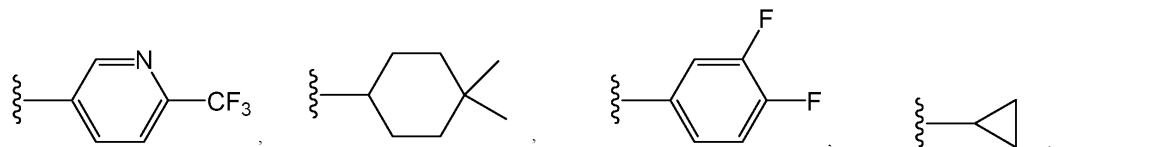
R^5 が、 Cl 、 F 、 Br 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $-SCH_2CH_3$ 、

【化8-1】

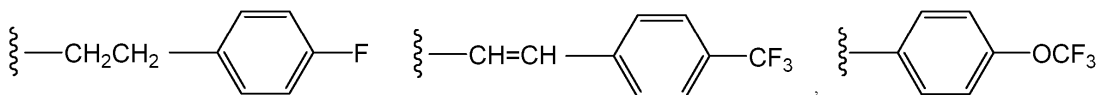
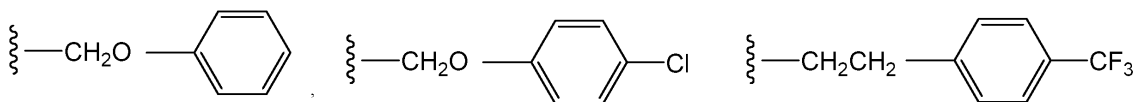
20



30

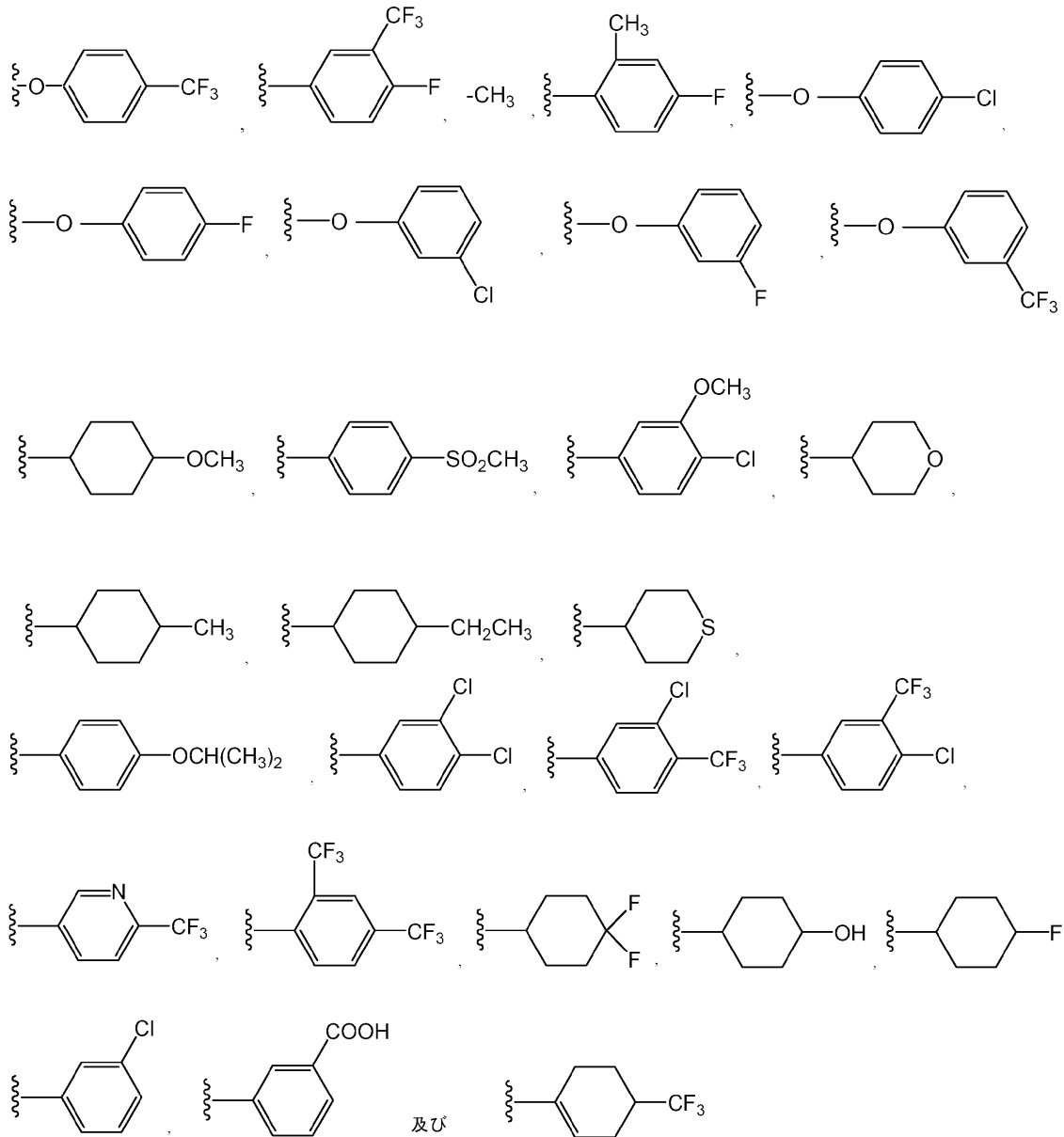


40



50

【化 8 - 2】



10

20

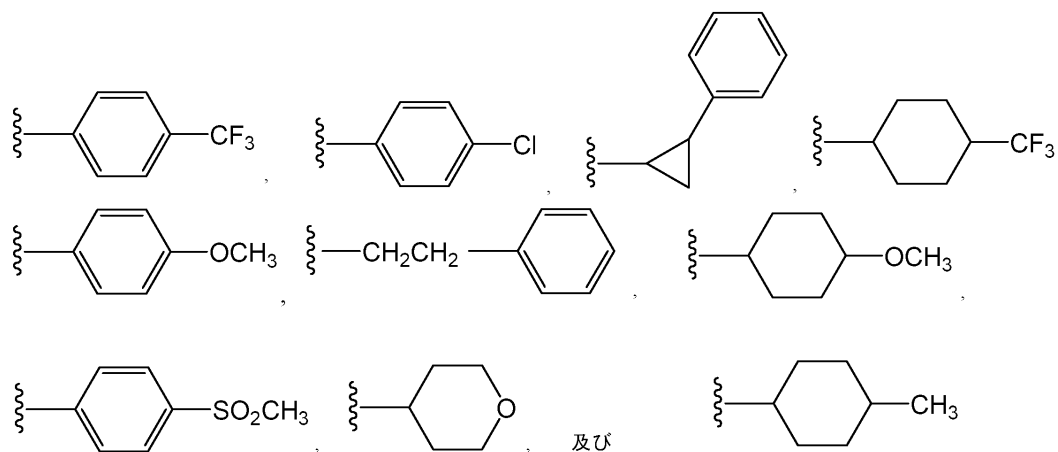
30

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

R⁵ が、-CH₃、

【化 9】



40

からなる群から選択される、請求項 1 3 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

50

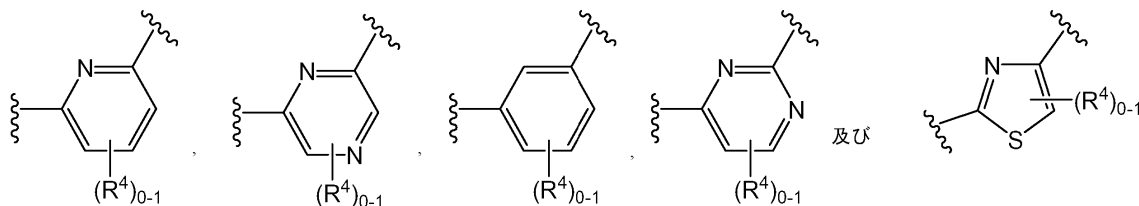
【請求項 15】

R⁸ が、CH₃、Cl、F、シクロプロピル及びCF₃ からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

A が、

【化 10】



10

からなる群から選択される環である、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

R¹¹ が水素である、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 18】

1 - [6 - (2 - { [4 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [6 - (2 - { [4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

20

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (6 - { 2 - [(4 - { 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } ベンジル) - オキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニルシクロプロピル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [(1 R , 2 R) - 2 - フェニルシクロプロピル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

30

1 - [6 - (2 - { [4 - (4 - クロロフェノキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (6 - { 2 - [(4 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル } ベンジル) - オキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

40

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘ

50

キシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [6 - (2 - { [4 - (4 - オキソシクロヘキシル)ベンジル]オキシ}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [6 - (2 - { [4 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ベンジル]オキシ}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [6 - (2 - { [4 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル)ベンジル]オキシ}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

10

1 - [6 - (2 - { [4 - (シス - 4 - メトキシシクロヘキシル)ベンジル]オキシ}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [6 - (2 - { [4 - (トランス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 2 - メチルベンジル]オキシ}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]ベンジル} - オキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル} - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

20

1 - (6 - { 2 - [(2 , 4 - ジメチルベンジル)オキシ] - 3 - メチルフェニル}ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

エチル 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル} - オキシ)フェニル]ピラジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート、

エチル 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル} - オキシ)フェニル]ピラジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [4 - (2 - { [4 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル]メトキシ}フェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

30

1 - [2 - (2 - { [4 - (2 - フェニルエチル)ベンジル]オキシ}フェニル)ピリミジン - 4 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 4 - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル} - オキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [6 - (2 - { 2 - [4 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル]エチル}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

40

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (2 ' - { [4 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル]メトキシ} - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - (5 ' - メチル - 2 ' - { [3 - メチル - 4 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル]メトキシ} - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - (5 ' - クロロ - 2 ' - { [3 - メチル - 4 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル]メトキシ} - 2 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

50

1 - [2' - { [3 - メチル - 4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル]
メトキシ } - 5' - (トリフルオロメチル) - 2, 3' - ピピリジン - 6 - イル] - 5 -
(トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - { 6 - [2 - ({ [4' - (トリフルオロメチル)
ビフェニル - 4 - イル] オキシ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - ピラ
ゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (6 - { 2 - [({ 5 - [4 - (トリフルオロメチル)
フェニル] ピリジン - 2 - イル } オキシ) メチル] フェニル } ピリジン - 2 - イル)
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 -
イル] メチル } チオ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) -
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

10

1 - [6 - (2 - { ジフルオロ [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル]
メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラ
ゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロ
ヘキシル] フェニル } メトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロ
メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキ
シル] フェニル } メトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチ
ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

20

1 - (6 - { 2 - [{ 2 - エチル - 4 - [4 (トリフルオロメチル) シクロヘキシル]
フェニル } (ジフルオロ) メトキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフル
オロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イ
ル] オキシ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) -
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、及び

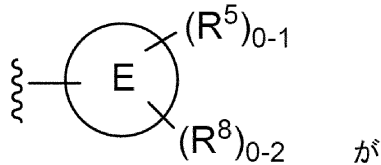
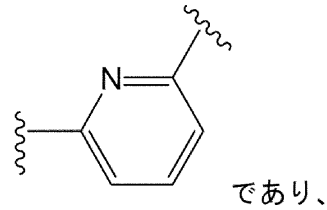
5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [6 - (2 - { [4' - (トリフルオロメチル) ビ
フェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 -
トリアゾール - 4 - カルボン酸からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬
学的に許容されるその塩。

30

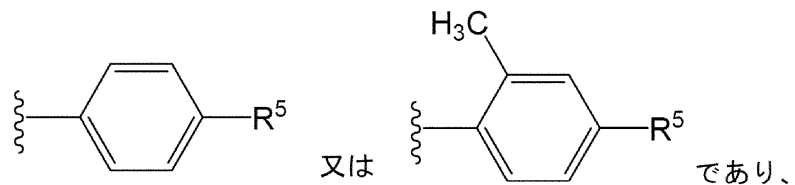
【請求項 19】

R^{11} が H であり、 Z^1 が CH であり、 R^7 が CF_3 又は CF_2H であり、 D^1 が CH
であり、 L^1 が O であり、 L^2 が CH_2 又は CF_2 であり、環 A が、

【化 1 1】



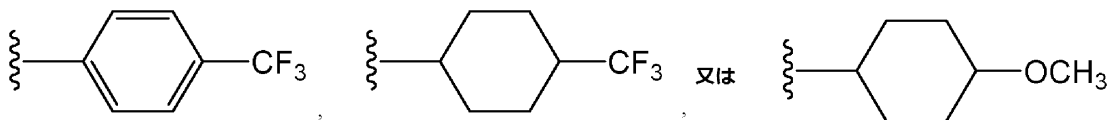
10



20

そして、 R^5 が

【化 1 2】



である、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 0】

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

30

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、及び

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸からなる群から選択される、請求項 1 8 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 2 1】

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 2】

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 3】

50

循環器病、内皮機能不全、拡張機能障害、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、心不全、肺性高血圧症、勃起障害、気管支ぜん息、慢性腎機能不全、糖尿病又は肝硬変の治療又は予防に有用な組成物であって、前記治療又は予防に有効な量の請求項 1 記載の式 I の化合物、その立体異性体又は生理学的に許容されるその塩、又は前者の任意の 2 種以上の混合物、並びに 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

高血圧症の治療又は予防に有用な組成物である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 記載の化合物と、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、レニン阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、血管拡張薬、カルシウムチャンネル遮断薬、カリウムチャンネル活性化剤、利尿薬、交感神経遮断薬、ベータ - アドレナリン遮断薬、アルファアドレナリン遮断薬、中枢性アルファアドレナリンアゴニスト、末梢血管拡張薬、脂質低下薬及び代謝変換薬からなる群から選択される化合物とを含む医薬組成物。

10

【請求項 2 6】

高血圧の治療用の薬剤を調製するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 7】

請求項 1 記載の化合物、及び 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

サイクリック GMP は、c GMP 依存プロテインキナーゼ、ホスホジエステラーゼ及びイオンチャンネルの修飾によって、多数の異なる効果を引き起こす重要な細胞内メッセンジャーである。具体例は、平滑筋の弛緩、血小板活性化の阻害、並びに平滑筋細胞の増殖及び白血球付着の阻害である。c GMP は、多数の細胞外及び細胞内刺激に対する反応として、粒子状及び可溶性のグアニレートシクラーゼによって生産される。粒子状のグアニレートシクラーゼの場合、刺激は、基本的に、心房性ナトリウム利尿ペプチド又は脳性ナトリウム利尿ペプチドのようなペプチド性メッセンジャーにより達成される。対照的に、細胞質性のヘテロ二量体性ヘムタンパク質である可溶性グアニレートシクラーゼ (s G C) は、基本的に、酵素的に生成される低分子量因子のファミリーによって制御される。最も重要な刺激剤は、一酸化窒素 (NO) 又は密接に関連する種である。一酸化炭素又はヒドロキシル基のような他の因子の機能は、いまだにほとんど明らかでない。五配位のヘム - ニトロシル錯体の生成による、NO のヘムへの結合が、NO による活性化のメカニズムとして提案される。基礎的状态で鉄と結合するヒスチジンの関連した放出は、酵素を活性化構造に変換する。

30

【0002】

活性の可溶性グアニレートシクラーゼは、それぞれ及びサブユニットから構成される。配列、組織特異的分布及び異なる成長段階における発現に関して、お互いに異なるいくつかのサブユニットサブタイプが開示されている。サブタイプ 1 及び 1 は主に脳及び肺で発現するが、2 は特に肝臓及び腎臓で見られる。サブタイプ 2 がヒトの胎児の脳に存在することがわかった。3 及び 3 と呼ばれるサブユニットはヒトの脳から分離され、1 及び 1 に対応する。最も新しい研究は、触媒ドメイン中に挿入部分を含む 2 i サブユニットを示している。全てのサブユニットは触媒ドメインの領域において高い相同性を示す。酵素は、おそらくヘテロ二量体あたり 1 個のヘムを含み、これは 1 - C y s - 7 8 及び / 又は 1 - H i s - 1 0 5 を介して結合し、制御中心の一部である。

40

【0003】

病的症状の下では、グアニレートシクラーゼ活性化因子の生成が減少し、又は遊離基の発生の増加のためにその分解が促進される。結果として起こるそれぞれの c G M P 媒介細

50

胞応答の活性低下は、例えば、血圧の上昇、血小板活性化、又は細胞増殖及び細胞接着の増加を誘発する。結果として、内皮機能障害、アテローム性動脈硬化、高血圧、安定又は不安定狭心症、血栓症、心筋梗塞、脳卒中又は勃起障害の発生を引き起こす。sGCの薬理的刺激は、cGMP産生を正常化するための可能性をもたらし、その結果、このような疾患の治療及び/又は予防を可能にする。

【0004】

sGCの薬理的刺激に対し、その活性が中間体のNO、例えば有機硝酸塩の放出に基づく化合物が用いられてきた。この治療の欠点は、耐性の発現及び活性の低下、並びにこのために必要な高濃度である。

【0005】

NOの放出を介しては作用しない種々のsGC刺激剤は、Veselyにより一連の出版物に開示されている。しかし、ほとんどの化合物、例えば、トカゲの毒のような、ホルモン、植物ホルモン、ビタミン類又は天然の化合物は、細胞溶解物中でcGMP生成において主に弱い効果のみを有する。D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest., vol. 15, 1985, p. 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm., vol. 88, 1979, p. 1244。プロトポルフィリンIXによるヘムを含まないグアニレートシクラーゼの刺激は、Ignarro et al., Adv. Pharmacol., vol. 26, 1994, p. 35により証明された。Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol., vol. 116, 1985 p. 307は、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスフェートの降圧作用、並びにこれがsGCの刺激に起因することを開示している。Yu et al., Brit. J. Pharmacol, vol. 114, 1995, p. 1587によれば、イソリキリチゲニンは、分離したラットの大腸脈において弛緩作用を有し、sGCをも活性化する。Ko et al., Blood vol. 84, 1994, p. 4226, Yu et al., Biochem. J. vol. 306, 1995, p. 787及びWu et al., Brit. J. Pharmacol. vol. 116, 1995, p. 1973は、1-ベンジル-3-(5-ヒドロキシメチル-2-フリル)インダゾールのsGC刺激活性を証明し、抗増殖及び血小板阻害作用を証明した。sGC刺激活性を示すピラゾール及び縮合ピラゾールは、欧州特許出願公開第908,456号及びドイツ特許出願公開第19,744,027号に開示されている。

【0006】

一連の2-スルホニル安息香酸N-アリアルアミドは、そのN-アリアル基がチオ置換基を有するが、文献に言及されている。その中のN-アリアル基が更なる置換基を有し、これが、例えばお互いにパラ位置の2個のヒドロキシル基が容易に酸化されこの場合ヒドロキノン誘導体とみなされるこれらの化合物は、写真材料の調製のための補助剤である(例えば、Chemical Abstracts 119, 105757; 120, 41858; 123, 70224; 又は126, 257007を参照されたい)。英国特許出願公開第876,526号(Chemical Abstracts 56, 15432e)は、虫食いに対するウールの保護のために用いることができる、3,5-ジクロロ-2-メチルスルホニルアミノ安息香酸N-(5-クロロ-2-(4-クロロフェニルメルカプト)-フェニル)-アミドを開示している。

【発明の概要】

【0007】

今回、本発明の化合物がグアニレートシクラーゼの強い活性化をもたらし、それ故、低cGMPレベルに関連する障害の治療及び予防に適していることがわかった。

【0008】

発明の要旨

本発明は、可溶性グアニレートシクラーゼを活性化する化合物に関し、これは例えば、高血圧症、狭心症、糖尿病、心不全、血栓症又はアテローム性動脈硬化症のような循環器病などの疾患の治療及び予防のために有益な薬学的に活性化化合物である。式Iの化合物

10

20

30

40

50

は、サイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) の生体による生成を調整することができ、一般的に、乱れた cGMP のバランスに関連する疾患の治療及び予防に適している。本発明は、更に、式 I の化合物の製造方法、前記疾患の治療及び予防のための使用、この目的のための薬剤の調製のための使用、並びに式 I の化合物を含む医薬品に関する。

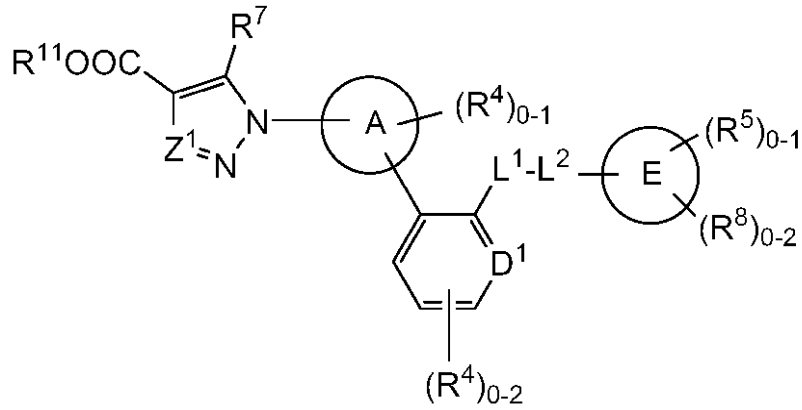
【0009】

発明の詳細な記載

本発明は、可溶性グアニレートシクラーゼを活性化する、式 I :

【0010】

【化1】



10

I

20

【0011】

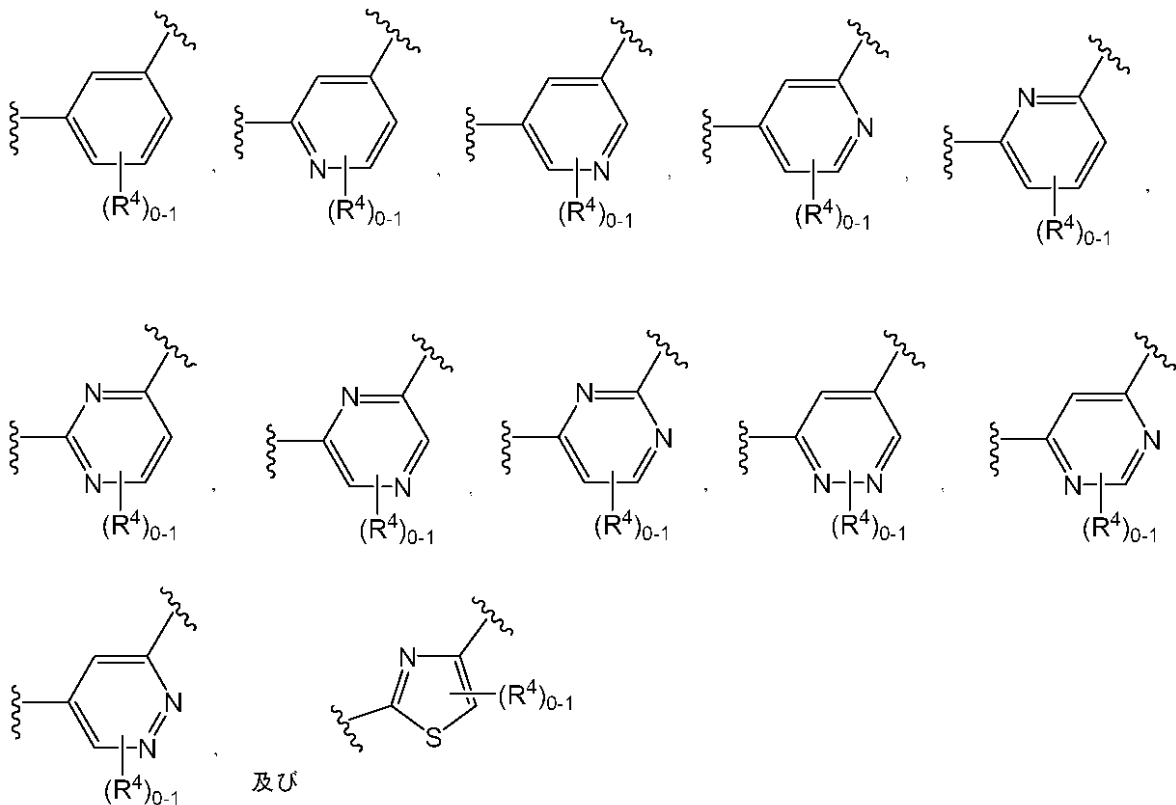
[式中、

Z¹ は CH 及び N からなる群から選択され；

A は、

【0012】

【化2】



30

40

からなる群から選択される環であり；

D¹ は、CH、CR⁴ 又は N であり；

50

R⁷ は、

1) 水素、

2) C₁₋₆ アルキルであって、該アルキル基が、置換されていないか又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか又はOC₁₋₃ アルキルで一置換されていてもよく、

3) C₃₋₆ シクロアルキルであって、該シクロアルキル基が、置換されていないか又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか又はOC₁₋₃ アルキルで一置換されていてもよく、及び

4) フェニルであって、該フェニル基が、置換されていないか、又はC₁₋₄ アルキル、-OC₁₋₄ アルキル、ハロゲン、CN、NO₂ 及びS(O)₀₋₂ C₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい(ここで、C₁₋₄ アルキル及び-OC₁₋₄ アルキルは置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されている)、からなる群から選択され；

10

L¹ は、O、S、C(R^{1 2})₂ 及びCF₂ からなる群から選択され；

L² は、(CH₂)₂₋₄、-C(R^{1 2})₂、-CF₂-O及びSからなる群から選択され、ただし、L¹ がO又はSであるときにはL² はO又はSでなく；

R^{1 2} は、独立して水素及びC₁₋₃ アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁₋₃ アルキルは置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換され；

E は、

1) 6ないし10員のアリール環、

2) 独立して0、1、2及び3個のN原子、0又は1個のO原子、並びに0又は1個のS原子からなる群から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール環、

3) C₃₋₈ シクロアルキル環、からなる群から選択され、

ここで、アリール、ヘテロアリール及びC₃₋₈ シクロアルキルは置換されていないか、又はR⁵ で一置換され、更に置換されていないか、R⁸ で一置換又は独立して二置換され；

20

R⁴ は、各場合において出現する場合は、独立して、

ハロゲン、

C₁₋₆ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、

-O-C₁₋₆ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、

C₃₋₈ シクロアルキルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、

-O-C₃₋₈ シクロアルキルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、

CN、及び

NO₂、からなる群から選択され；

R⁵ は、各場合において出現する場合は、独立して、

1) R⁶、

2) -OR⁶、

3) C₁₋₆ アルキルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか、又は独立してC₃₋₆ シクロアルキル、-O-C₁₋₄ アルキル、OH、=O、S(O)₀₋₂ C₁₋₄ アルキル、-OR⁶ 及びR⁶ から選択される置換基で一置換されていてもよく、

4) C₁₋₆ アルケニルであって、該基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか、又は独立して-O-C₁₋₄ アルキル、OH、=O、S(O)₀₋₂ C₁₋₄ アルキル、-OR⁶ 及びR⁶ から選択される置換基で一置換されていてもよく、

40

50

5) $O - C_{1-6}$ アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、そして置換されていないか、又は独立して C_{3-6} シクロアルキル及び R^6 から選択される置換基で一置換されていてもよく、

6) $-S - C_{1-6}$ アルキル、

7) C_{3-8} シクロアルキル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してフッ素及び C_{1-4} アルキルから選択される置換基で一、二又は三置換され、そして置換されていないか、又は独立して C_{1-4} アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、 $-O - C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 $=O$ 、 $S(O)_{0-2} C_{1-4}$ アルキル、 $-OR^6$ 、 R^6 及び $NR^9 R^{10}$ から選択される置換基で一置換され、

10

8) C_{5-8} シクロアルケニル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してフッ素及び C_{1-4} アルキルから選択される置換基で一、二又は三置換され、そして置換されていないか、又は独立して C_{1-4} アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されている)、 $-O - C_{1-4}$ アルキル、 OH 、 $=O$ 、 $S(O)_{0-2} C_{1-4}$ アルキル及び R^6 から選択される置換基で一置換され、

9) N 、 O 及び S からなる群から選択される1又は2個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロシクリル環であって、該基は置換されていないか、又は独立して C_{1-4} アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、 $-OC_{1-4}$ アルキル及び $=O$ から選択される置換基で一置換され、及び

10) ハロゲン、からなる群から選択され；

20

R^6 は、

1) フェニル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してハロゲン、 OH 、 CN 、 C_{1-4} アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、 OC_{1-4} アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、 NO_2 、 $S(O)_{0-2} C_{1-4}$ アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 $O - C_{2-4}$ アルケニル、 $NR^9 R^{10}$ 及び $COOH$ から選択される置換基で一置換又は二置換され、及び

2) 独立して N 、 O 及び S から選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~6員のヘテロアリール環であって、ここで、ヘテロアリール環は置換されていないか、又は独立してハロゲン、 OH 、 CN 、 C_{1-4} アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、 OC_{1-4} アルキル(ここで、アルキル基は置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい)、 NO_2 、 $S(O)_{0-2} C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_{0-2}$ アリール、 C_{2-6} アルケニル、 $O - C_{2-6}$ アルケニル、 $NR^9 R^{10}$ 及び $COOH$ から選択される置換基で一置換又は二置換され、からなる群から選択され；

30

R^8 は、

C_{1-4} アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、

C_{2-4} アルケニル、

ハロゲン、

40

C_{3-6} シクロアルキルであって、該シクロアルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、

OC_{1-4} アルキルであって、該アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、

$O - C_{2-4}$ アルケニル、

NO_2 、

$S(O)_{0-2} C_{1-4}$ アルキル、及び

CN 、からなる群から選択され；

R^9 及び R^{10} は、独立して水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；そして

50

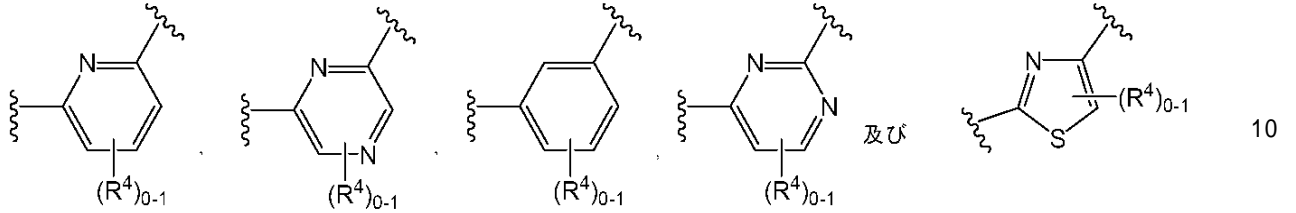
R¹¹は、水素及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される]の化合物及び薬学的に許容されるその塩に関する。

【0013】

他の実施態様においては、Aは、

【0014】

【化3】



からなる群から選択される環であり、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0015】

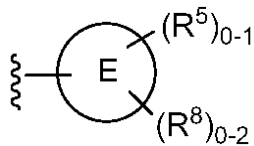
他の実施態様においては、R¹¹は水素であり、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0016】

他の実施態様においては、

【0017】

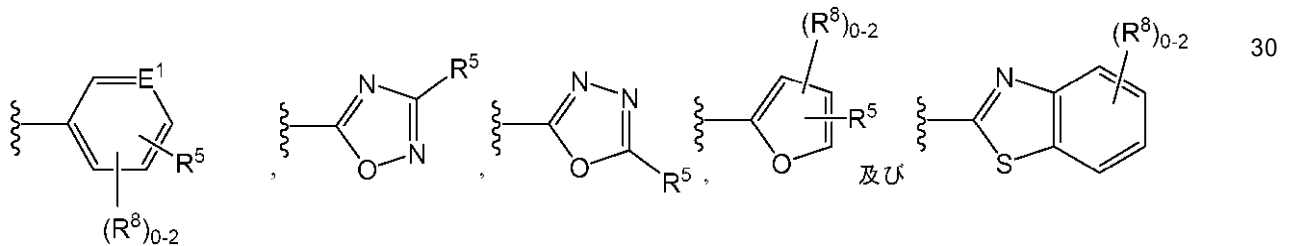
【化4】



は、

【0018】

【化5】

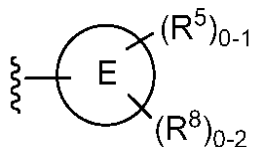


[式中、E¹はCH又はNであり、他の全ての変数は前記で定義した通りである]からなる群から選択される。

他の実施態様においては、

【0019】

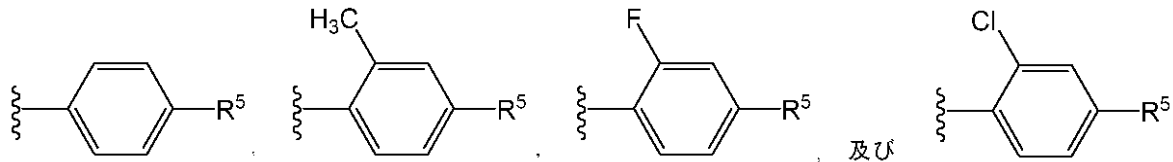
【化6】



は、

【0020】

【化7】



からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0021】

他の実施態様においては、 Z^1 はCHであり、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

10

【0022】

他の実施態様においては、 R^7 は、 CH_3 、 CF_3 及び CF_2H からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0023】

他の実施態様においては、 L^1 は、O及びSからなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0024】

他の実施態様においては、 L^2 は、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、O、 CH_2CH_2 、 CF_2 及び $CH_2CH_2CH_2$ からなる群から選択され、ただし、 L^2 がOであるとき、 L^1 はOでなく、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

20

【0025】

他の実施態様においては、 L^2 は、 CH_2 及び CF_2 からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0026】

他の実施態様においては、 R^4 は、Cl、F、Br、 CH_3 、シクロプロピル、 NO_2 及び CF_3 からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0027】

他の実施態様においては、 R^4 は、Cl及び CH_3 からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0028】

他の実施態様においては、 R^6 は、置換されていないか、又は独立してCl、F、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 及び $COOH$ から選択される置換基で一、二又は三置換されているフェニル環であり、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

30

【0029】

他の実施態様においては、 R^5 は、

1) R^6 、

2) $C_3 - 6$ シクロアルキル環であって、該基は置換されていないか、又は独立してフェニル、F、 CF_3 、 CH_3 、OH及び=Oから選択される置換基で一、二又は三置換され、

40

3) ピリジニル環であって、ピリジニル環の連結点が炭素原子であり、ピリジニル環が置換されていないか、又は CF_3 で一置換され、

4) $-CH_2-L^3-R^6$ であって、ここで L^3 が $-CH_2-$ 又は $-O-$ であり、

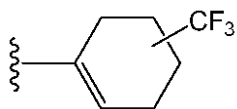
5) $-OR^6$ 、

6) $-OCH_2R^6$ 、

7)

【0030】

【化8】



- 8) -CF₃、
 9) Cl、F又はBr、
 10) -CH₃、
 11) OCH₃、
 12) OCF₃、
 13) -CH=CHR⁶、及び
 14) -SCH₂CH₃、

10

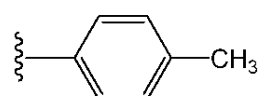
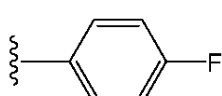
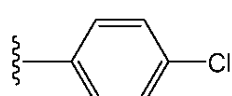
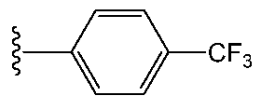
からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0031】

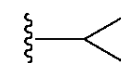
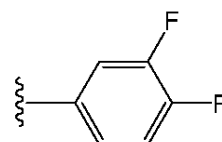
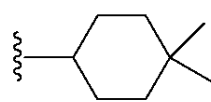
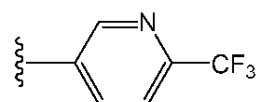
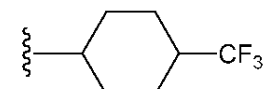
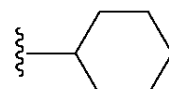
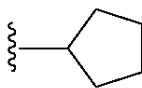
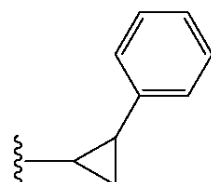
他の実施態様においては、R⁵は、Cl、F、Br、-CH₃、-C(CH₃)₃、OCH₃、OCF₃、-SCH₂CH₃、

【0032】

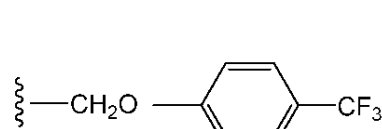
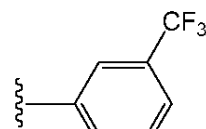
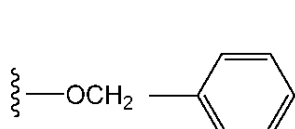
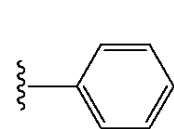
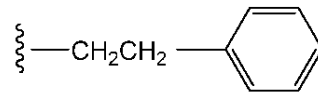
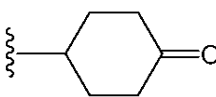
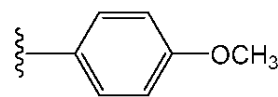
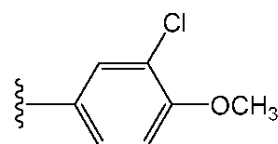
【化9-1】



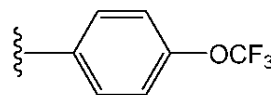
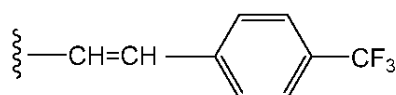
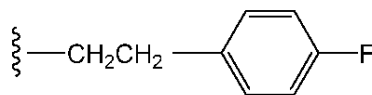
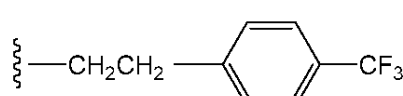
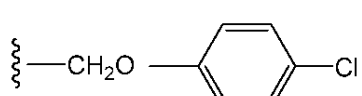
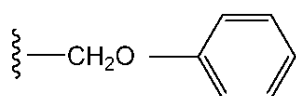
20



30

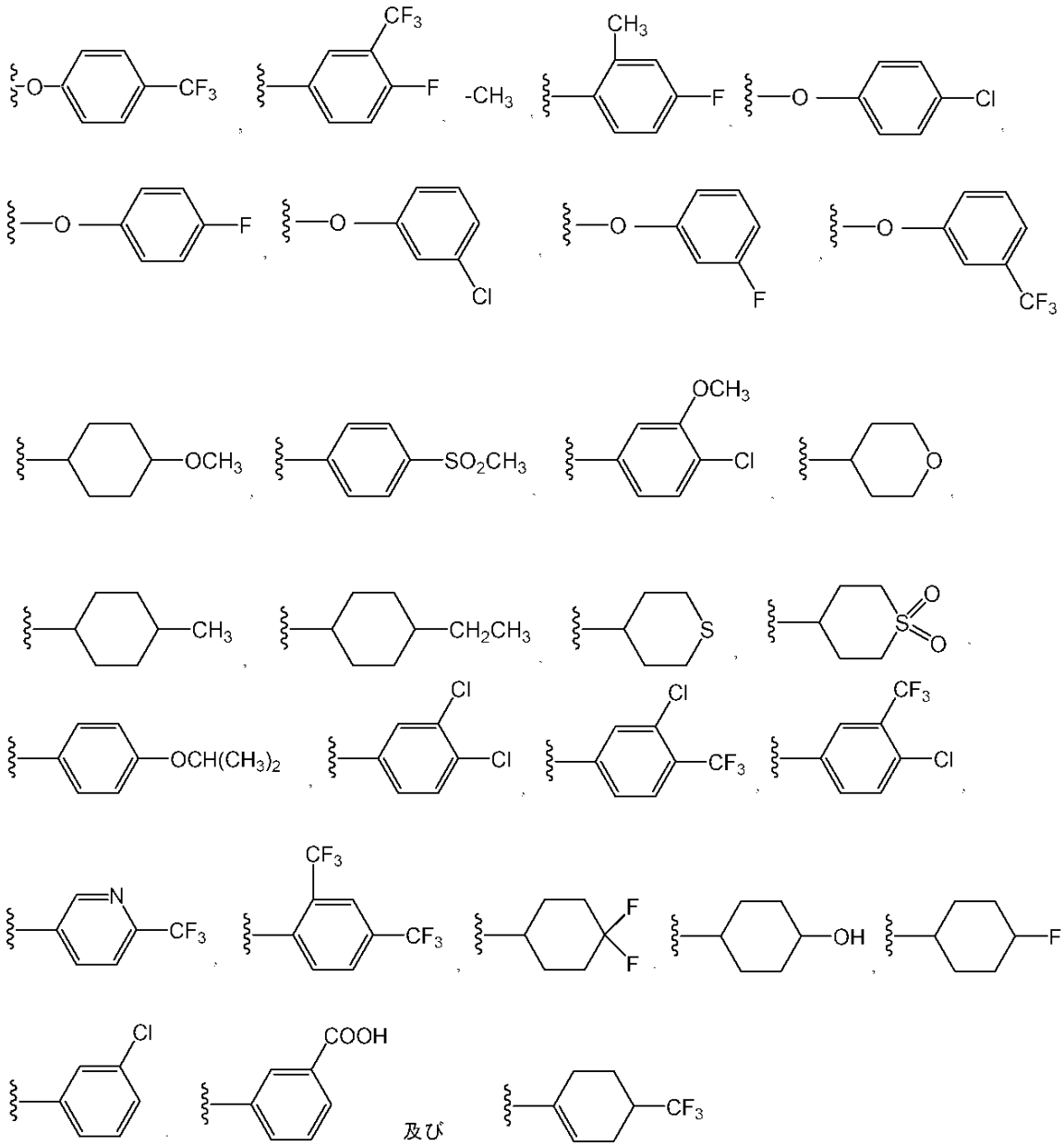


40



【0033】

【化9-2】



10

20

30

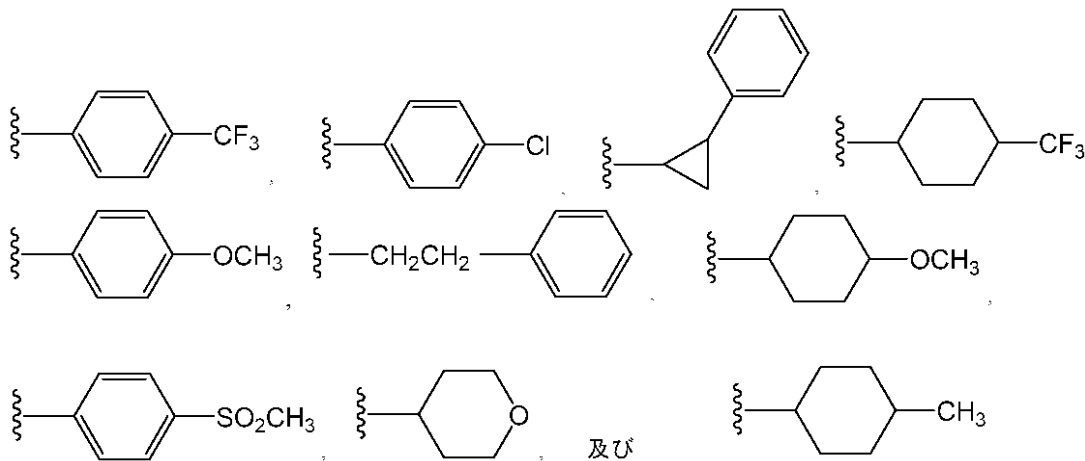
からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0034】

他の実施態様においては、 R^5 は、 $-\text{CH}_3$ 、

【0035】

【化10】



10

からなる群から選択され、他の全ての変数は前記で定義した通りである。

【0036】

他の実施態様においては、 R^8 は、 CH_3 、 Cl 、 F 、シクロプロピル及び CF_3 からなる群から選択される。

【0037】

他の実施態様においては、本発明の化合物は、1 - [6 - (2 - { [4 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

20

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [6 - (2 - { [4' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (6 - { 2 - [(4 - { 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } ベンジル) - オキシ } フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニルシクロプロピル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

30

1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [(1 R , 2 R) - 2 - フェニルシクロプロピル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [6 - (2 - { [4 - (4 - クロロフェノキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

40

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (6 - { 2 - [(4 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル } ベンジル) - オキシ } フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シク

50

ロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-{6-[5-クロロ-2-(4-[シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-[6-(2-{4-(4-オキソシクロヘキシル)ベンジル}オキシ)フェニル)ピリジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-[6-(2-{4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンジル}オキシ)フェニル)ピリジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-[6-(2-{4-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)ベンジル}オキシ)フェニル)ピリジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-[6-(2-{4-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)ベンジル}オキシ)フェニル)ピリジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-[6-(2-{4-(トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)-2-メチルベンジル}オキシ)フェニル)ピリジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

5-(トリフルオロメチル)-1-{6-[2-(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-(6-{2-[2,4-ジメチルベンジル]オキシ}-3-メチルフェニル}ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

エチル1-{6-[5-クロロ-2-(4-[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピラジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、

エチル1-{6-[5-クロロ-2-(4-[シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピラジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート、

5-(トリフルオロメチル)-1-[4-(2-{4'-[(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]メトキシ}フェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-[2-(2-{4-(2-フェニルエチル)ベンジル}オキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-{4-メチル-6-[5-メチル-2-(4-[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

5-(トリフルオロメチル)-1-[6-(2-{2-[4'-[(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]エチル}フェニル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

5-(トリフルオロメチル)-1-(2'-{4'-[(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]メトキシ}-2,3'-ビピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-(5'-メチル-2'-{3-メチル-4'-[(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]メトキシ}-2,3'-ビピリジン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

10

20

30

40

50

1 - (5' - クロロ - 2' - { [3 - メチル - 4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 2, 3' - ピピリジン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [2' - { [3 - メチル - 4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 5' - (トリフルオロメチル) - 2, 3' - ピピリジン - 6 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - { 6 - [2 - ({ [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] オキシ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (6 - { 2 - [({ 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } オキシ) メチル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メチル } チオ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - [6 - (2 - { ジフルオロ [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] フェニル } メトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] フェニル } メトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - (6 - { 2 - [{ 2 - エチル - 4 - [4 (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] フェニル } (ジフルオロ) メトキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] オキシ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、及び

5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [6 - (2 - { [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸、並びに薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される。

【0038】

他の実施態様においては、 R^1 はHであり、 Z^1 はCHであり、 R^7 は CF_3 又は CF_2H であり、 D^1 はCHであり、 L^1 はOであり、 L^2 は CH_2 又は CF_2 であり、環Aは、

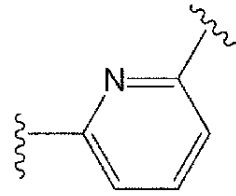
【0039】

10

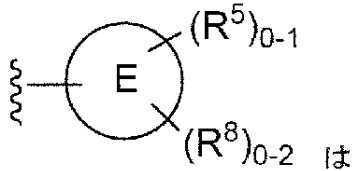
20

30

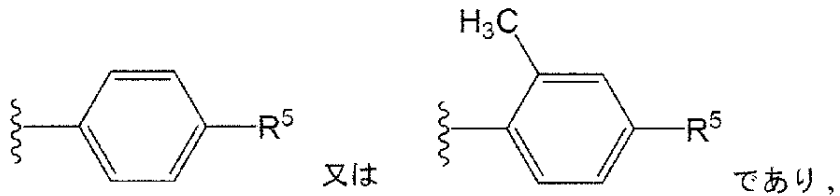
【化 1 1】



であり、



10



又は

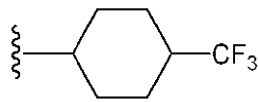
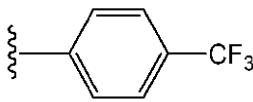
であり、

そして、 R^5 は

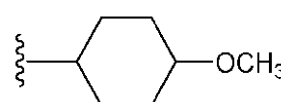
20

【0040】

【化 1 2】



、及び



である。

【0041】

他の実施態様においては、本発明の化合物は、1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

30

1 - { 6 - [5 - メチル - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、及び

1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、並びに薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される。

40

【0042】

言及される場合を除き、本明細書で用いられる場合、「アルキル」は、特定数の炭素原子を有する、分岐及び直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。「シクロアルキル」なる用語は、ヘテロ原子を含まない炭素環を意味する。シクロアルキルの例には、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、デカヒドロナフチル等が含まれる。明細書を通してアルキル基についての通常に用いられる略語が用いられ、例えば、メチルは「Me」又は CH_3 を含む従来の略語、又は末端基を定義しない伸長した結合である記号、例えば

50

【 0 0 4 3 】

【 化 1 3 】

"Σ—"

により表わすことができ、エチルは「E t」又は $\text{C H}_2 \text{C H}_3$ により表わすことができ、プロピルは「P r」又は $\text{C H}_2 \text{C H}_2 \text{C H}_3$ により表わすことができ、ブチルは「B u」又は $\text{C H}_2 \text{C H}_2 \text{C H}_2 \text{C H}_3$ により表わすことができる等である。例えば、「 C_{1-6} アルキル」(又は「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル」)は、特定数の炭素原子を有し、全ての異性体を含む直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。 C_{1-6} アルキルには、全てのヘキシルアルキル及びペンチルアルキル異性体、並びにn-、イソ-、sec-及びt-ブチル、n-及びイソプロピル、エチル及びメチルが含まれる。 C_{1-4} アルキルには、n-、イソ-、sec-及びt-ブチル、n-及びイソプロピル、エチル及びメチルが含まれる。数を特定していない場合、1~10個の炭素原子は直鎖又は分岐鎖アルキル基について意図される。「アルキル基が置換されていないか、又は1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」なる表現は、1個以上の炭素原子に結合した0、1、2又は3個のフッ素原子を有するアルキル基を意味する。例えば、置換基「 C F_3 」は同一の炭素原子に結合した3個のフッ素原子を有するメチル基である。

10

【 0 0 4 4 】

特に示さない限り、「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み、直鎖又は分岐又はそれらの組み合わせである炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が含まれる。「シクロアルケニル」なる用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有するヘテロ原子を含まない炭素環を意味する。

20

【 0 0 4 5 】

特に示さない限り、「アリール」は、6~12個の炭素原子を含む、単環式及び二環式の芳香環を意味する。アリールの例には、フェニル、ナフチル、インデニル等が含まれる。「アリール」には、アリール基と縮合した単環式の環も含まれる。具体例には、テトラヒドロナフチル、インダニル等が含まれる。

【 0 0 4 6 】

特に示さない限り、「ヘテロアリール」は、O、S及びNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、各環が5~10個の原子を含む、単環式又は二環式の芳香環又は環系を意味する。具体例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル等が含まれる。ヘテロアリールには、非芳香族又は部分的に芳香族であるヘテロシクリルと縮合した芳香族ヘテロシクリル基、並びにシクロアルキル環と縮合した芳香族ヘテロシクリル基も含まれる。ヘテロアリールには、荷電した形態のような置換基、例えばピリジニウムも含まれる。

30

【 0 0 4 7 】

特に示さない限り、「ヘテロシクリル」は、N、S及びOから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、連結点が炭素又は窒素である5又は6員環の単環式飽和環を意味する。「ヘテロシクリル」の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、2,3-ジヒドロフロ(2,3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニル等が含まれる。この用語には、窒素を通して結合した2-又は4-ピリドン又はN-置換-(1H,3H)-ピリミジン-2,4-ジオン(N-置換ウラシル)のような、芳香族でない、部分的に不飽和の単環式環も含まれる。ヘテロシクリルには、更に、荷電した形態のような部分、例えばピペリジニウムが含まれる。

40

【 0 0 4 8 】

特に示さない限り、「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

50

【 0 0 4 9 】

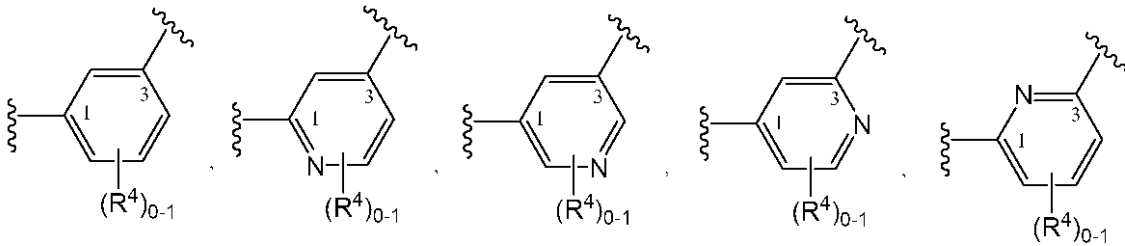
それとは反対に明確に示さない限り、名前のついた置換基による置換は、このような環置換が化学的に可能であり、安定な化合物を生じる限り、環（例えば、アリール、ヘテロアリール環又は飽和ヘテロシクリル環）内の任意の原子上で可能である。「安定な」化合物は、調製し分離することができ、その構造及び性質を保ち、又は本明細書に記載された目的（例えば、患者への治療又は予防のための投与）のために化合物の使用を可能にするのに十分な時間、基本的に変化しないままである化合物である。

【 0 0 5 0 】

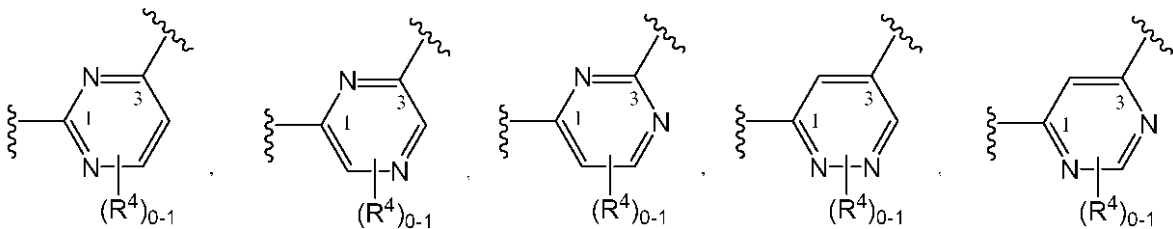
変数 A、

【 0 0 5 1 】

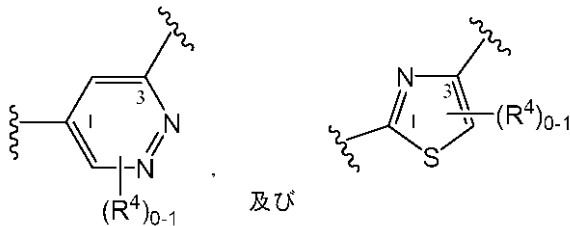
【 化 1 4 】



10



20

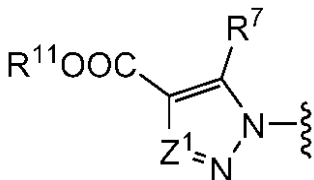


30

を定義する環の表現において、「1」と番号が付けられた環 A の炭素原子が置換基

【 0 0 5 2 】

【 化 1 5 】

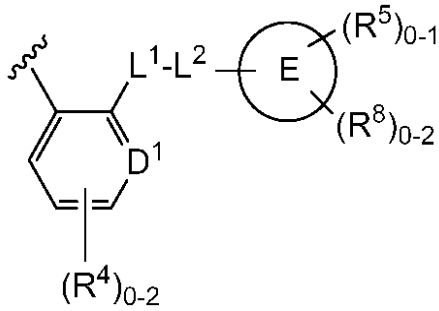


40

と結合し、「3」と番号が付けられた環 A の炭素原子が置換基

【 0 0 5 3 】

【化 1 6】



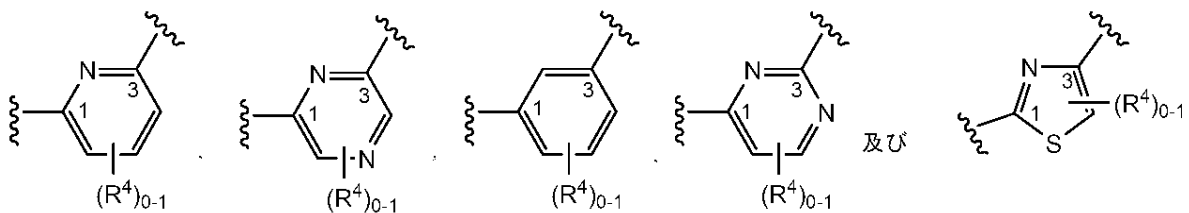
と結合するように、各環の 1, 3 置換が配置される。

【0054】

A の一実施態様においては、同じ 1, 3 置換パターンは以下の通りである。

【0055】

【化 1 7】



【0056】

本発明には、式 I の化合物の全ての立体異性体が含まれる。式 I の化合物中に存在する不斉中心は、お互いに全て独立しており、S 配置又は R 配置を有し得る。本発明には、全ての可能な鏡像異性体及びジアステレオマー及び 2 種以上の立体異性体の混合物、例えば、全ての比率における異性体及び/又はジアステレオマーの混合物が含まれる。従って、鏡像異性体は、ラセミ体の形態及び全ての比率における 2 種の鏡像異性体の形態における、左旋性及び右旋性の双方の対掌体として鏡像異性的に純粋な形態において本発明の対象である。シス/トランス異性の場合において、本発明には、シス形態及びトランス形態の両方、並びに全ての比率におけるこれらの形態の混合物が含まれる。所望であれば、通常の方法、例えば、クロマトグラフィー又は結晶化により、合成のための立体化学的に均一な出発原料の使用により、並びに立体選択的合成により混合物を分離することによって、個々の立体異性体の調製を実施することができる。場合により、立体異性体の分離の前に誘導體化を実施することができる。立体異性体の混合物の分離は、式 I の化合物の段階、又は合成の際の中間体の段階で実施することができる。本発明には、式 I の化合物の全ての互変異性形態も含まれる。

【0057】

式 I の化合物が 1 個以上の酸性又は塩基性基を含む場合、本発明には、対応する生理学的又は毒物学的に許容される塩、特に薬学的に利用可能な塩も含まれる。従って、酸性基を含む式 I の化合物はこれらの置換基上に存在し得、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として、本発明に従って用いることができる。このような塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又はアンモニア、若しくは例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン又はアミノ酸のような有機アミンとの塩である。1 個以上の塩基性基、すなわちプロトン化する置換基を含む式 I の化合物が存在し得、例えば、塩酸、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸等との塩として、無機酸又は有機酸との酸付加塩の形態で本発明に従って用いることが

10

20

30

40

50

できる。式 I の化合物が、分子内に酸性及び塩基性基を同時に含む場合、本発明には、言及された塩形態に加え、分子内塩又はベタイン（両性イオン）も含まれる。塩は、当業者に公知の通常の方法により、例えば、溶媒又は分散剤中における有機若しくは無機酸又は塩基との混合、又は他の塩からのアニオン交換若しくはカチオン交換により、式 I の化合物から得ることができる。本発明は、低い生理学的適合性のために薬剤における直接の使用には適していないが例えば化学反応のための又は生理学的に許容される塩の調製のための中間体として用いることのできる、式 I の化合物の全ての塩を含む。

【 0 0 5 8 】

本発明は、以下に記載され本発明の化合物が得られる、式 I の化合物の製造方法にも関する。

【 0 0 5 9 】

本発明の式 I の化合物は、可溶性グアニレートシクラーゼ（s G C）の活性化により c G M P 濃度の上昇をもたらし、その結果、それらは、低いか若しくは減少した c G M P に関連する障害又はそれにより引き起こされる障害の治療若しくは予防、又は存在する c G M P の上昇が望まれる疾患の治療若しくは予防のための有用な薬剤である。式 I の化合物による s G C の活性化は、例えば、後述する活性アッセイにおいて調べることができる。

【 0 0 6 0 】

低 c G M P レベルに関連するか、又は c G M P レベルの上昇が望まれるか、又はその治療若しくは予防のために式 I の化合物を用いることが可能な障害若しくは病的状態は、例えば、内皮機能不全、拡張機能障害、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、安定及び不安定狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、心不全若しくは肺性高血圧症のような循環器病、又は例えば、勃起障害、気管支ぜん息、慢性腎機能不全及び糖尿病である。式 I の化合物は、更に、肝硬変の治療に、また限定された記憶性能の向上又は学習能力の向上に用いることができる。

【 0 0 6 1 】

式 I の化合物及び生理学的に許容されるその塩は、お互いの混合物、又は医薬製剤の形態におけるそれ自体による薬剤として、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに投与される。従って、本発明の対象は、薬剤として用いられる式 I の化合物及び生理学的に許容されるその塩、可溶性グアニレートシクラーゼを活性化するため、乱れた c G M P バランスを正常化するためのその使用、特に、前述の症候群の治療及び予防におけるそれらの使用、並びにそれらの目的のための薬剤の製造のためのそれらの使用でもある。

【 0 0 6 2 】

更に、本発明の対象は、活性成分として有効量の少なくとも 1 種の式 I の化合物及び / 又は生理学的に許容されるその塩、並びに通常の薬学的に許容される担体、すなわち 1 種以上の薬学的に許容される担体及び / 又は添加剤を含む医薬製剤（又は医薬組成物）である。本発明の対象は、可溶性グアニレートシクラーゼ活性化因子としての、それ自体既に公知であるので前述の式 I の化合物からディスクレーマーにより除外した、そのような式 I の化合物及び生理学的に許容される塩である。

【 0 0 6 3 】

従って、本発明の対象は、例えば、活性成分として前記化合物及び / 又は生理学的に許容されるその塩の有効量と、通常の薬学的に許容される担体とを含む薬剤、医薬製剤として使用するための前記化合物及び / 又は生理学的に許容されるその塩、及び前記症候群の治療又は予防における前記化合物及び / 又は生理学的に許容されるその塩の使用、並びにこれらの目的のために薬剤を製造するためのそれらの使用である。

【 0 0 6 4 】

本発明の薬剤は経口的に、例えば、丸剤、錠剤、ラッカー塗布錠剤（l a c q u e r e d t a b l e t s）、糖衣錠、顆粒、硬及び軟ゼラチンカプセル、水溶液、アルコール性又は油性溶液、シロップ、エマルジョン若しくは懸濁液、又は直腸投与、例えば座剤の形態で投与することができる。投与は、非経口的に、例えば、注射又は注入用溶液の形態で皮下注射、筋肉内注射、静脈注射で投与することができる。他の適切な投与形態は、例

10

20

30

40

50

えば、軟膏、チンキ、スプレー又は経皮治療システムの形態における経皮又は局所投与、又は鼻腔用スプレー又はエアロゾル混合物の形態のような吸入投与、又は例えばマイクロカプセル、インプラント、ロッドである。好ましい投与形態は、例えば、治療すべき疾患及びその重症度に依存する。

【0065】

式Iの活性化合物及び/又は生理学的に許容されるその塩の医薬製剤中の量は、通常は1回分あたり0.2~200mg、好ましくは1~200mgであるが、医薬製剤のタイプに依存し、更に高くてもよい。医薬製剤は、通常、0.5~90重量%の式Iの化合物及び/又は生理学的に許容されるその塩を含む。医薬製剤の製造は、それ自体公知の方法により実施することができる。この目的のため、1種以上の式Iの化合物及び/又は生理学的に許容されるその塩を、1種以上の固形又は液状の薬学的担体物質及び又は添加剤(補助物質)と共に、所望であれば、治療又は予防的作用を有する他の薬学的活性化合物と組み合わせ、その結果、人間医学又は獣医学における薬剤として用いることができる適切な投与形態又は剤形にする。

10

【0066】

丸剤、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルの製造のために、例えば、乳糖、デンプン、例えばトウモロコシデンプン又はデンプン誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を用いることが可能である。軟ゼラチンカプセル及び座剤のための担体は、例えば、脂肪、ろう、半固体及び液状ポリオール、天然又は硬化油等である。液剤、例えば、注射用液剤、エマルジョン又はシロップの液剤のための適切な担体は、例えば、水、生理的塩化ナトリウム溶液、エタノールのようなアルコール類、グリセロール、ポリオール類、ショ糖、転化糖、グルコース、マンニトール、植物油等である。例えば、注射又は注入用製剤を製造するために、式Iの化合物及び生理学的に許容されるその塩を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を用いることも可能である。マイクロカプセル、インプラント又はロッドのための適切な担体は、例えば、グリコール酸及び乳酸のコポリマーである。

20

【0067】

活性化合物及び担体に加え、医薬製剤は、通常添加剤、例えば、充填剤、崩壊剤、バインダー、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色料、香味料、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、持続効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤又は抗酸化剤を含むこともできる。

30

【0068】

投与すべき式Iの活性化合物及び/又は生理学的に許容されるその塩の投与量は個々のケースに依存し、通常、最適な効果を達成するための個々の事情に合わせるべきである。従って、それは治療すべき障害の性質及び重症度、また、治療すべきヒト又は動物の性、年齢、体重及び個々の反応性、用いられる化合物の効果及び作用時間、治療が急性又は慢性又は予防的であるかどうか、式Iの化合物に加え、他の活性化合物を投与するかどうかに依存する。一般に、約0.01~100mg/kg、好ましくは0.01~10mg/kg、特に0.3~5mg/kgの1日投与量が、所望の結果を得るために、体重約75kgの成人への投与に適している。1日投与量は、1回の投与であり、又は大量を投与する時には、特に、数回、例えば、2、3又は4回の個々の投与に分割される。あるケースにおいては、個々の反応性に依存し、所定の1日投与量から上又は下にはずれる。

40

【0069】

式Iの化合物は可溶性グアニレートシクラーゼを活性化する。この性質のために、人間医学及び獣医学における薬学的活性化合物としての使用から離れ、それらは、グアニレートシクラーゼにおけるこのような効果が意図される科学的ツールとして又は生化学研究のための補助としても用いられ、そして例えば、細胞試料又は組織試料のインビトロ診断における診断目的のためにも用いることもできる。式Iの化合物及びその塩は、更に、既に前記で言及したように、他の薬学的活性化合物の製造のための中間体としても用いることができる。

【0070】

50

前記化合物は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリル又はトランドラプリル）、アンジオテンシンⅡ受容体アンタゴニスト（例えば、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン）、中性エンドペプチダーゼ阻害剤（例えば、チオルファン及びホスホラミドン）、アルドステロンアンタゴニスト、レニン阻害剤（例えば、ジ-及びトリ-ペプチドの尿素誘導体（米国特許第5,116,835号を参照されたい）、アミノ酸及び誘導体（米国特許第5,095,119号及び第5,104,869号）、非ペプチド結合により連結したアミノ酸鎖（米国特許第5,114,937号）、ジ-及びトリ-ペプチド誘導体（米国特許第5,106,835号）、ペプチジルアミノジオール類（米国特許第5,063,208号及び第4,845,079号）及びペプチジルベータ-アミノアシルアミノジオールカルバメート類（米国特許第5,089,471号）；以下の米国特許第5,071,837号；第5,064,965号；第5,063,207号；第5,036,054号；第5,036,053号；第5,034,512号及び第4,894,437号に開示されたような種々の他のペプチドアナログ、及び小分子のレニン阻害剤（ジオールスルホンアミド類及びスルフィニル類を含む（米国特許第5,098,924号））、N-モルホリノ誘導体（米国特許第5,055,466号）、N-ヘテロシクリルアルコール類（米国特許第4,885,292号）及びピロールイミダゾロン類（米国特許第5,075,451号）；また、ペプスタチン誘導体（米国特許第4,980,283号）及びスタチン含有ペプチドのフルオロ-及びクロロ誘導体（米国特許第5,066,643号）、エナルクレイン、RO 42-5892、A 65317、CP 80794、ES 1005、ES 8891、SQ 34017、アリスキレン（2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-N-(2-カルバモイル-2-メチルプロピル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2,7-ジイソプロピル-8-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-オクタナミドヘミフマレート）、SPP600、SPP630及びSPP635）、エンドセリン受容体アンタゴニスト、血管拡張剤、カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ガロパミル、ニルジピン、ニモジピン、ニカルジピン）、カルシウムチャンネル活性化剤（例えば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アプリルカリム、ロブラゾラム）、利尿薬（例えば、ヒドロクロロチアジド）、交感神経遮断薬、ベータ-アドレナリン作用遮断薬（例えば、プロプラノロール、アテノロール、ピソプロロール、カルベジロール、メトプロロール又は酒石酸メトプロロール）、アルファ-アドレナリン作用遮断薬（例えば、ドキサゾシン、プラゾシン又はアルファメチルドパ）、中枢アルファアドレナリン作用アゴニスト、末梢血管拡張薬（例えば、ヒドララジン）、脂質低下薬（例えば、シンバスタチン、ロバスタチン、エゼチミブ、アトルバスタチン、プラバスタチン）、インシュリン増感剤及び関連化合物を含む代謝変換薬（例えば、ムラグリタザル、グリピジド、メトホルミン、ロシグリタゾン）を含む他の薬理的活性化合物と、又はニトロプルシド及びジアゾキシドを含む前記疾患の予防又は治療に有益な他の薬剤と併用しても用いられる。

【0071】

Z¹、A、D¹、L¹、L²、E、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR¹¹が前記で定義された式Iの化合物は、与えられる具体的な実施例を考慮し、以下に与えられる一般的スキームに従って合成することができる。合成スキーム全体を通して、別に示さない限り略語は以下の意味をもって使用される。

【0072】

【化 1 8】

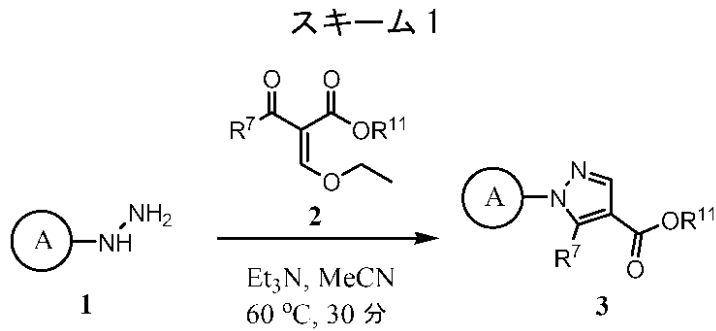
aq, aq. = 水溶液	BuLi, <i>n</i> -BuLi = <i>n</i> -ブチルリチウム	
Ar = アリール	DME = 1,2-ジメトキシエタン	
Ac = 酢酸	Bn = ベンジル	
Bu = ブチル, <i>t</i> -Bu = <i>tert</i> -ブチル	CBZ, Cbz = ベンジルオキシカルボニル	
cPr = シクロプロピル	conc, conc. = 濃縮	
BOC, Boc = <i>t</i> -ブチルオキシカルボニル	DAST = (ジエチルアミノ) サルファトリフルオライド	10
DCM = ジクロロメタン	dba = ジベンジリデンアセトン;	
DIEA = ジイソプロピルエチルアミン	Pd ₂ dba ₃ = <i>tris</i> (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
DMAC, DMA = ジメチルアセトアミド	DIAD = アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DMSO = ジメチルスルホキシド	DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン	
Et = エチル	DMF = <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	
EtOAc = 酢酸エチル	dppf, DPPF = 1,1'- <i>bis</i> (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
eq. = 等量	DIBAL, DIBAL-H = 水素化ジイソブチルアルミニウム	
HOAc = 酢酸	ESI = エレクトロスプレーイオン化	20
iPr = イソプロピル	EtOH = エタノール	
h, hr = 時間	HPLC = 高圧液体クロマトグラフィー	
IPA, <i>i</i> -PrOH = イソプロパノール	LAH = 水素化リチウムアルミニウム	
MeOH = メタノール	LCMS = 液体クロマトグラフ質量分析計	
Me = メチル	LHMDS = リチウム <i>bis</i> (トリメチルシリル)アミド	
OMs, mesyl = メタンスルホニル	min, min. = 分	
NMP = <i>N</i> -メチルピロリジン	Py = ピリジン	
NMR = 核磁気共鳴分析法	Pd/C = パラジウム炭素	
Ph = フェニル	RT, rt = 室温	30
Pr = プロピル	sat. = 飽和	
THF = テトラヒドロフラン	Tosyl = トルエンスルホニル	
TBAI = テトラブチルアンモニウムヨード	OTf, triflate = トリフルオロメタンスルホネート;	
	triflic = トリフルオロメタンスルホン酸	
	TLC = 薄層クロマトグラフィー;	
	prep TLC = 分取薄層クロマトグラフィー	
TFA = トリフルオロ酢酸	Xantphos = 4,5- <i>bis</i> (ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチル キサンテン	40

【0073】

Z¹ = CHである場合、このようなピラゾール酸及び対応エステルは市販されており、文献公知であり、又は当業者によって容易に調製することができる。このような方法の1つをスキーム1に示し、これはEt₃Nのような塩基及びアセトニトリルのような溶媒の存在下、室温又は高温でのアリール又はヘテロアリールヒドラジン1とケトエステル誘導体2との反応を含み、ピラゾール3を得る(J. Comb. Chem. 2003, 5, 465; Heterocycles 1992, 34, 791)。

【0074】

【化19】



10

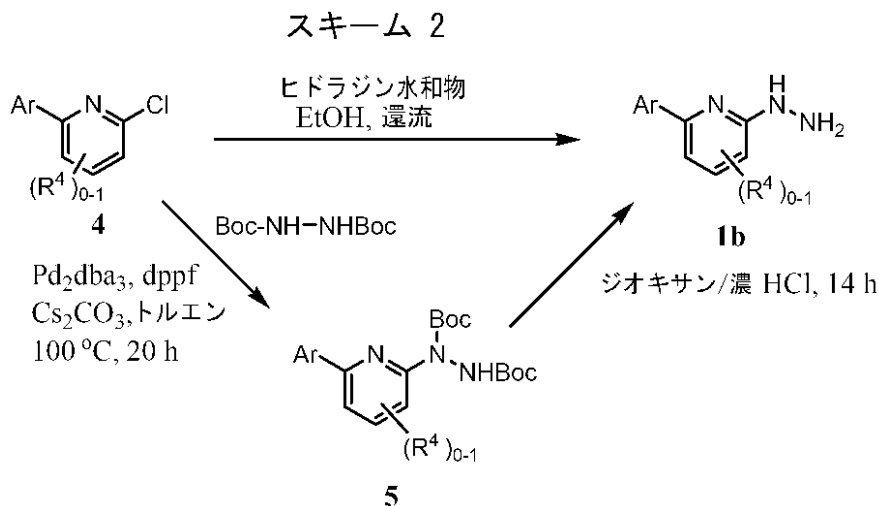
【0075】

このようなアリール及びヘテロアリールヒドラジン 1 は市販されており、文献公知であり、又は当業者によって種々の方法により調製することができる。2 - ヒドラジノピリジン 1 b を生成するための、このような合成方法の 1 つをスキーム 2 に示し、これは、還流エタノール中における 2 - クロロピリジン誘導体 4 とヒドラジン水和物との反応を含む。スキーム 2 にも示す他の方法は、 Pd_2dba_3 のような金属触媒、 dppf のようなリガンド及び Cs_2CO_3 のような塩基の存在下、高温においてトルエンのような溶媒中での 4 とジ-tert-ブチルヒドラジン-1, 2 - ジカルボキシレートとの反応を含み、ビス-Boc-ヒドラジノピリジン 5 を得、次いでジオキサン/濃 HCl のような酸性溶液中での脱保護により 2 - ヒドラジノピリジン 1 b を得る (Org. Lett. 2001, 3(9), 1351-1354)。

20

【0076】

【化20】



30

【0077】

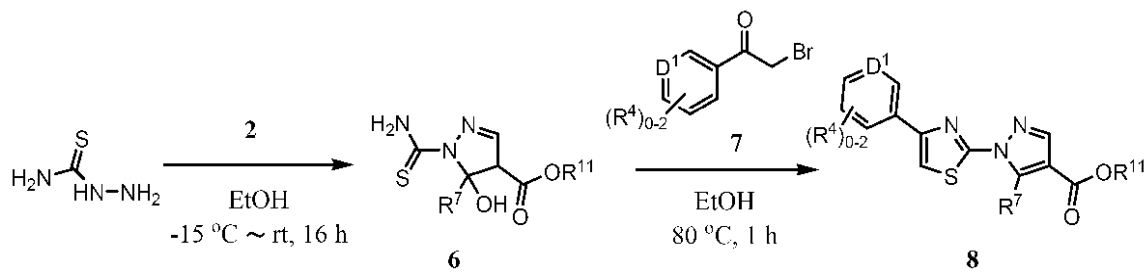
スキーム 3 における要点を述べると、チアゾリルピラゾール 8 は、EtOH のような溶媒中でのチオセミカルバジドと ケトエステル 2 との反応により中間体チオアミドピラゾリン 6 を生成し、次いで、高温下において EtOH のような溶媒中、7 のような - プロモケトンとの反応によりチアゾリルピラゾール 8 を得ることにより容易に調製することができる (J. Comb. Chem. 2002, 4, 23)。

40

【0078】

【化 2 1】

スキーム 3



10

【0079】

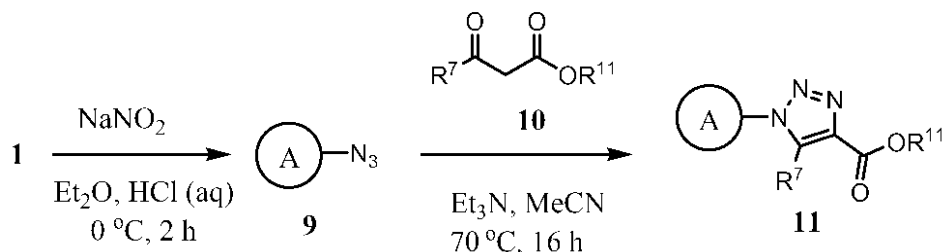
$Z^1 = \text{N}$ である場合、このようなトリアゾール 11 は、スキーム 4 に要約するようにして調製することができ、高温において、ナトリウムエトキシド又は Et_3N のような塩基の存在下で MeCN のような適切な溶媒中での、アリール又はヘテロアリールアジド 9 と α -ケトエステル 10 との反応を含む (J. Med. Chem. 1990, 33 (9), 2646; 米国特許第 4, 474, 599 号)。このようなアジド 9 は市販されており、文献公知であり、又は当業者によって種々の方法により調製することができる。このような 1 つの方法をスキーム 4 に示し、これは、ジエチルエーテル及び濃 HCl の混合溶媒のような適切な酸性溶媒中、ヒドラジン 1 と NaNO_2 との反応を含む (米国特許第 4, 474, 599 号)。

20

【0080】

【化 2 2】

スキーム 4



30

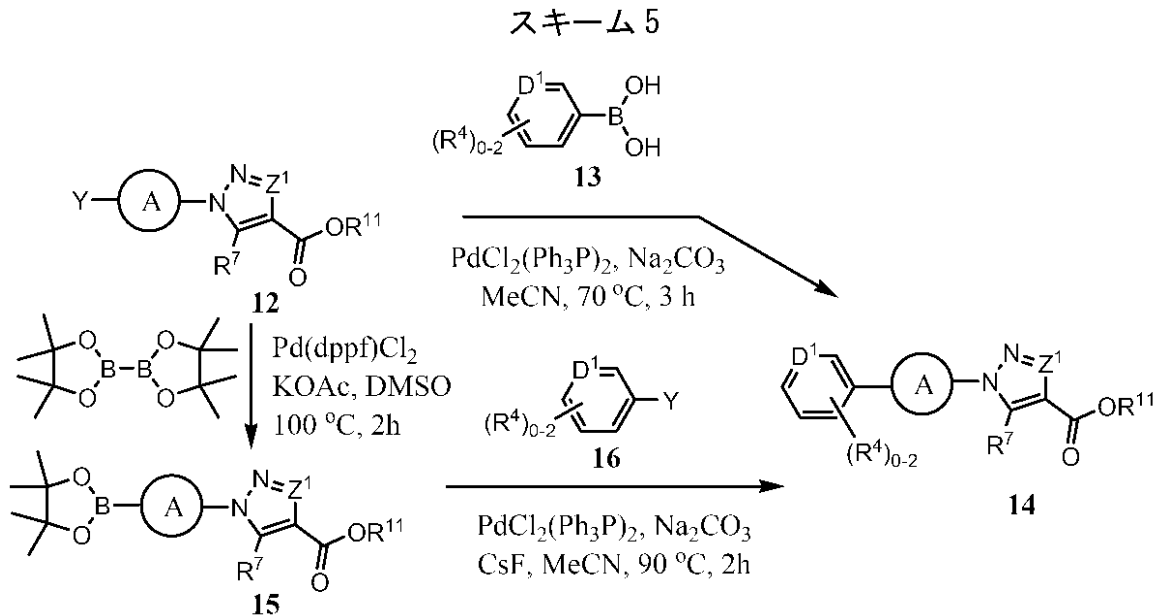
【0081】

所望の場合、当業者により種々のアプローチを用い、適切なフェニル又はピリジル環を環 A と連結し、化合物 14 を得ることができる。このような方法の 1 つをスキーム 5 に示し、これは、多くの場合、高温で、アセトニトリルのような適切な溶媒中、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) のような触媒及び炭酸ナトリウム水溶液のような塩基を利用し、適切に置換された中間体 12 ($\text{Y} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$) とアリール-又はピリジルボロン酸 13 との間の鈴木クロスカップリング反応を含む (Heterocycles, 2003, 60, 1891)。逆に、12 ($\text{Y} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) は、高温において、酢酸カリウムのような塩基及び DMSO のような適切な溶媒の存在下、 Pd(dppf)Cl_2 のような触媒を用いた (J. Org. Chem. 1995, 60, 7508)、又はアセトニトリルのような溶媒中、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム (0) のような触媒及び炭酸ナトリウムのような塩基を用いた (Tetrahedron, 2001, 57, 9813)、ビス(ピナコラート)ジボロンとの反応によりボロネートエステル 15 に変換することができる。次いで、得られたボロネートエステルを、前述したような鈴木カップリング条件を用いて、適切に置換されたアリール又はヘテロアリール環 16 ($\text{Y} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$) とクロスカップリングし、化合物 14 を得ることができる。

40

【0082】

【化23】



【0083】

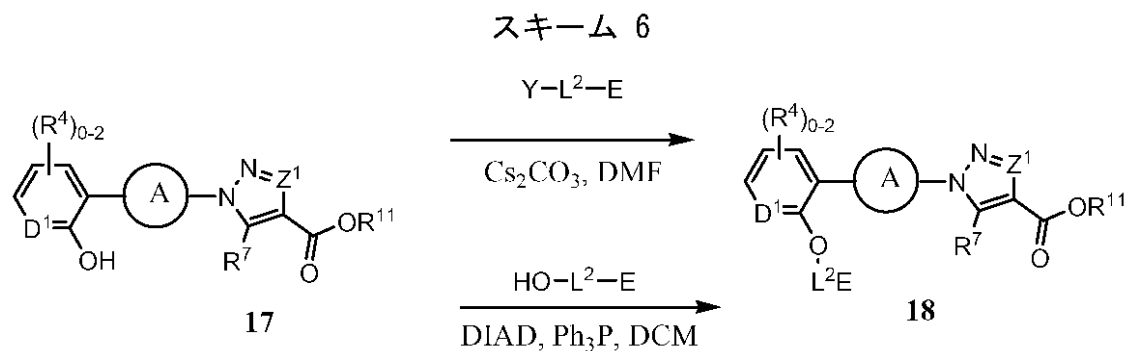
この化合物は、更に、当業者に公知の方法により合成することができる。これらの操作には、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応が含まれるが、これらに限定されない。L¹ = Oである化合物のこのような一例をスキーム6に示し、これは、室温又はわずかに高温において、通常はDMFのような極性溶媒中、K₂CO₃又はCs₂CO₃のような塩基の存在下においてアルキル又はベンジルハライドY-L²-E (Y = Cl, Br)を用いてフェノール又はヒドロキシピリジン17 (当業者に公知であるように、ヒドロキシピリジンは互変異性ピリドン形態でも存在することができるが、簡単にするために初めから終わりまでヒドロキシピリジンとして示す)をアルキル化し、エーテル18を得ることを含む。このようなエーテル18は、トリフェニルホスフィンのようなホスフィン及びジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなアゾジカルボニル試薬の存在下、通常はDCM又はTHFのような非プロトン性溶媒中で、17とアルキル又はベンジルアルコールE-L²-OHとの反応を含む光延条件を用いて生成することもできる (Synthesis 1981, p. 1)。

20

30

【0084】

【化24】



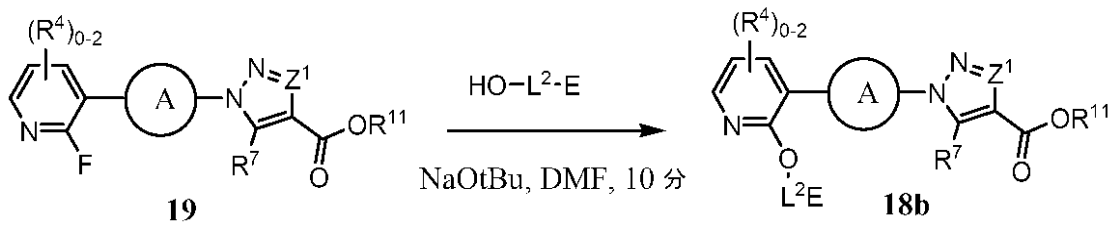
【0085】

スキーム7に示すように、D¹ = Nである場合には、化合物18bは、DMFのような極性溶媒中、NaOtBuのような強塩基の存在下、アルキル又はベンジルアルコールHO-L²-Eを用いて、例えばフルオロピリジン19のような適切な反応中間体の反応により生成することもできる。

【0086】

【化25】

スキーム7



【0087】

10

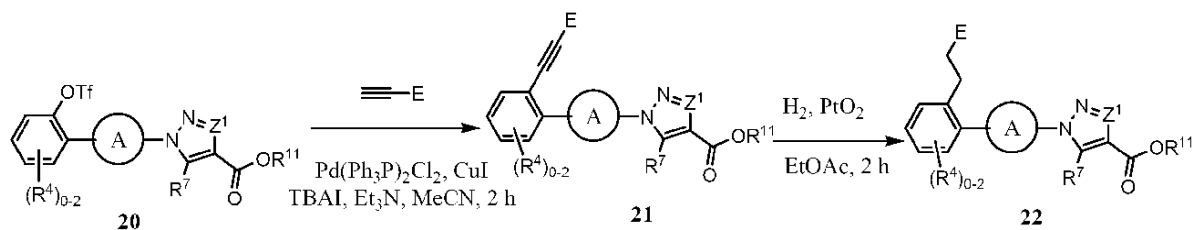
フェニル又はピリジル環が適切に置換されている場合、その化合物はクロスカップリング条件を用いて修飾することができる。このような一例をスキーム8に示し、ここで、アリールトリフラート20を、室温で、アセトニトリル中、ヨウ化銅(I)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム及びEt₃Nの存在下、対応するアルキレンECCHと反応させ、アルキン21を得る(Tetrahedron Lett. 2001, p. 5275)。三重結合を、水素雰囲気下、EtOAcのような溶媒中、PtO₂のような金属触媒を用いた水素化により還元し、エチレン誘導体22を得る。

【0088】

【化26】

20

スキーム8



【0089】

30

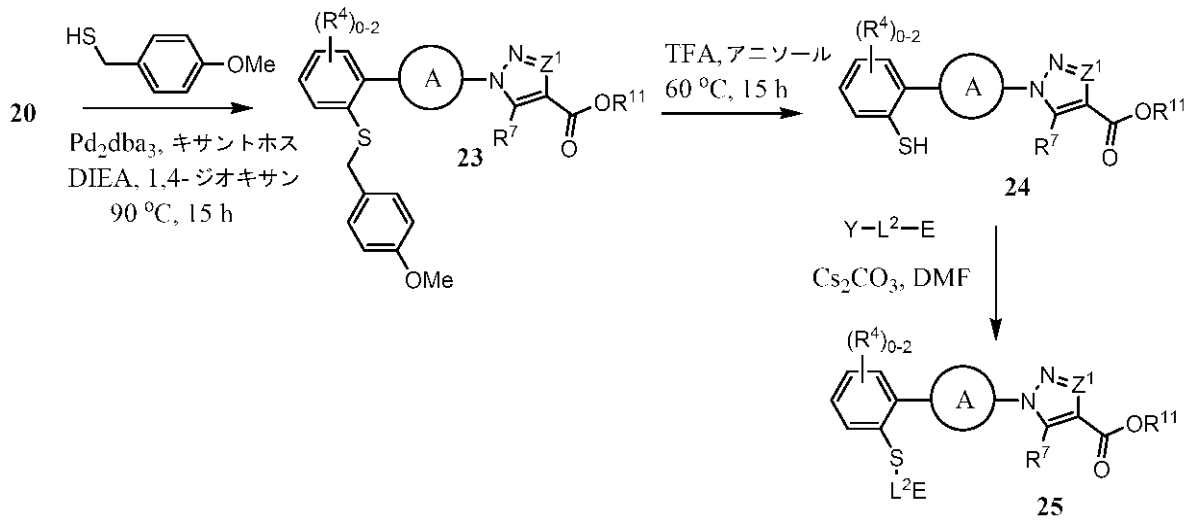
スキーム9に示すように、L¹ = Sである化合物はトリフラート20から得られる。高温において、ジオキサンのような適切な溶媒中、Pd₂dba₃のような金属触媒、キサントホスのようなリガンド及びDIEAのような塩基の存在下で15時間、4-メトキシベンチオールとの反応によりメトキシベンジルチオエーテル23を得る(Organic Letters 2004, 6(24), 4587)。アニソールのような捕獲剤の存在下、TFAのような酸性溶媒中でベンジル基を除去し、対応するジスルフィド二量体を伴う場合があるチオール24を得る。通常、DMFのような極性溶媒中、Cs₂CO₃のような塩基の存在下、所望のアルキル又はベンジルハライドY-L²-E (Y = Cl, Br) によるアルキル化により、チオエーテル25を得る。ジスルフィドが存在する場合においては、反応物へのNaBH₄のような還元剤の添加は、インジツ(in situ)で、ジスルフィドをチオールに変換することにより生成物の収率を向上することを補助し得る。

【0090】

40

【化 27】

スキーム 9



10

【0091】

$L^1 = \text{CH}_2$ であり、 $L^2 = \text{O}$ である化合物を得るための 1 つの方法をスキーム 10 に示し、これは、適切に置換された化合物 12 ($\text{Y} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{OTf}$) と 26 のような適切なボロン酸塩との鈴木クロスカップリングを含み、ヒドロキシメチル類似体 27

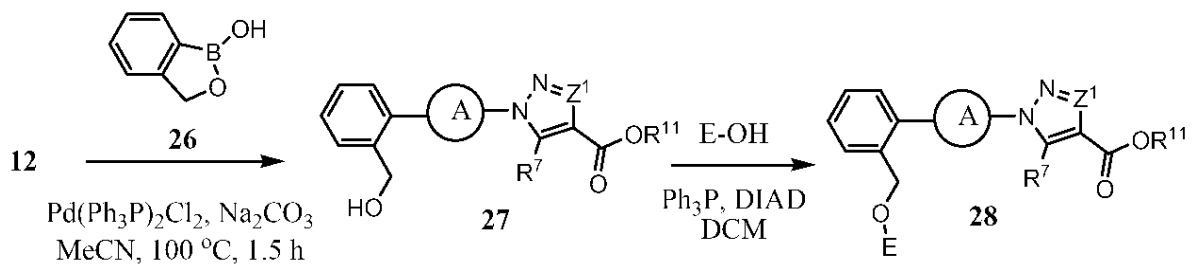
20

を得る。所望であれば、このような化合物を、前述したような光延反応（前記参照）を用いた芳香族及びヘテロ芳香族種 E-OH との反応により更に修飾し化合物 28 を得ることができる。

【0092】

【化 28】

スキーム 10



30

【0093】

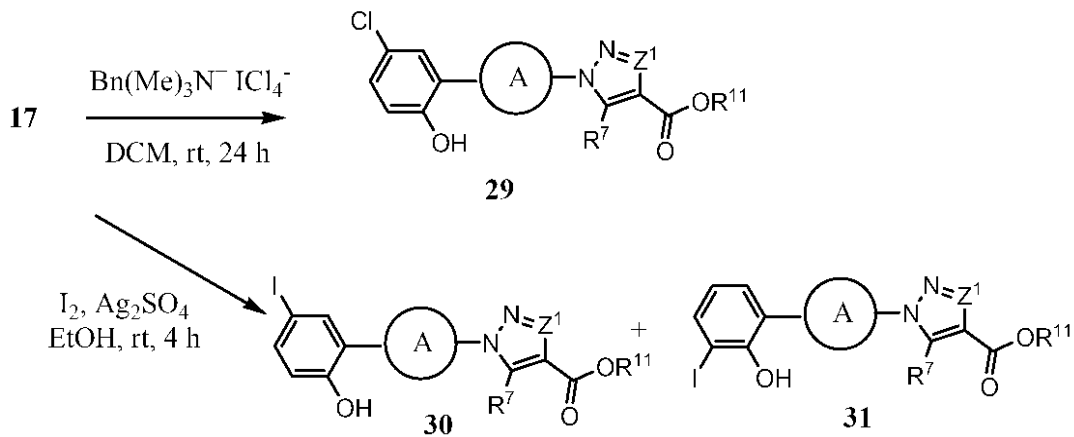
ある場合には、前述したような化合物の更なる修飾が望ましい。このような 1 例をスキーム 11 に示し、これにより、室温において、化合物 17 を DCM 中でベンジルトリメチルアンモニウムテトラクロロヨウ素酸塩のような塩素化剤により 24 時間処理し、主にパラ-クロロ誘導体 29 を得る。反対に、スキーム 11 にも示すように、17 を EtOH のような溶媒中においてヨウ素及び硫酸銀と処理し、パラ-ヨード化合物 30 とオルト-ヨード異性体 31 との混合物を得る。所望であれば、ヨウ素体は、当業者による種々の方法により更に修飾してもよい。これらの変化には、限定されることなく、クロスカップリング反応、シアン化反応、ハロゲン交換反応及びカルボニル化反応が含まれる。次いで、フェノール基を、前述のように更に修飾してもよい（前記参照）。

40

【0094】

【化29】

スキーム 11



10

【0095】

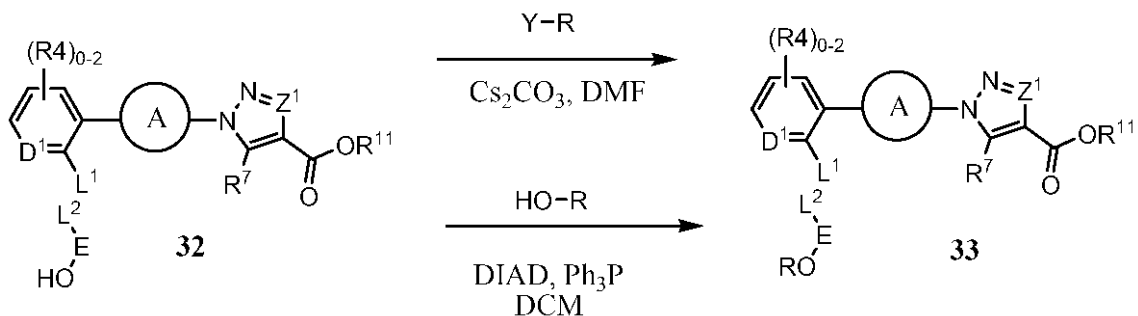
ある例においては、環Eの更なる修飾が望ましい。このような変化の例をスキーム12に示し、ここでは化合物32の環Eはアリール又はヘテロアリール環である。このような化合物は、前述したように、塩基性条件下、RY (R = アルキル、ベンジル; Y = Br、Cl、I、OMs、OTs) により、又は光延カップリング条件を用いてROH (R = アルキル、ベンジル) により、アルキル化され、エーテル33が得られる(前記参照)。

20

【0096】

【化30】

スキーム 12



30

【0097】

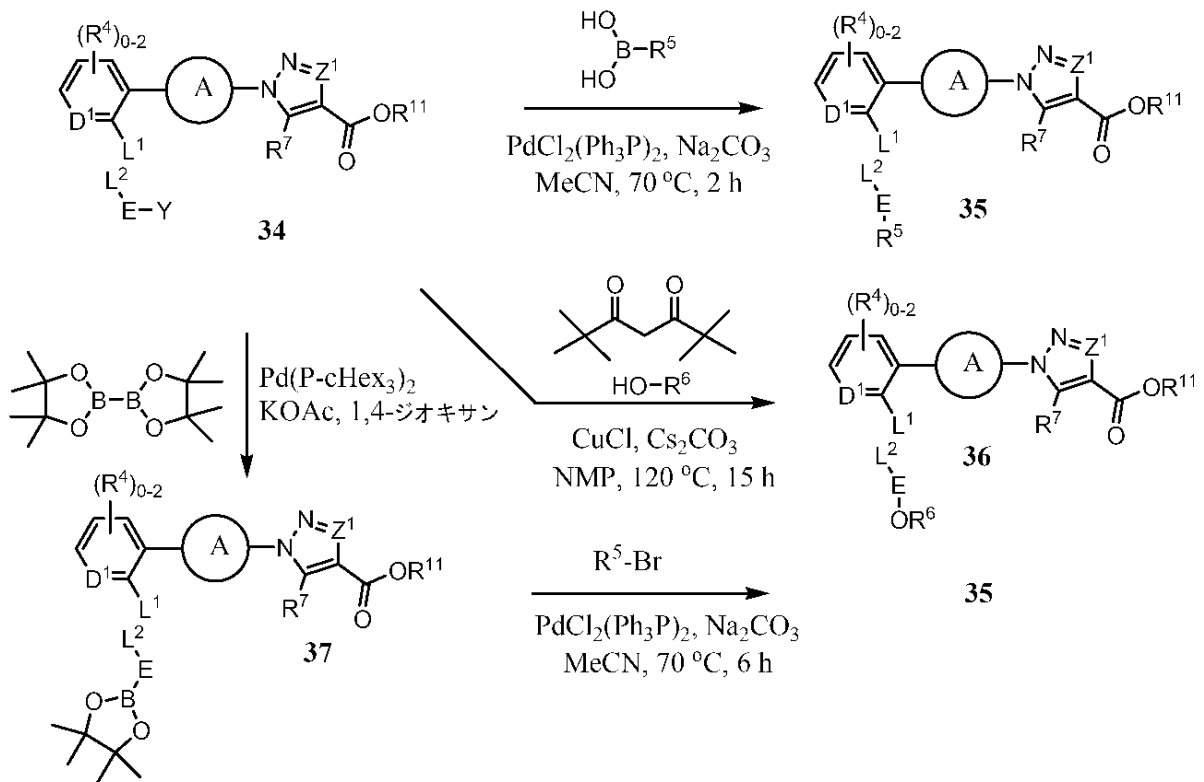
E環は、クロスカップリング反応によって修飾してもよい。例えば、スキーム13に示すように、Eが芳香環又はヘテロ芳香環である場合、化合物34 (Y = Br、Cl、I、OTf) は、前述したように、鈴木クロスカップリング条件を用いてアルキル、アルケニル、ヘテロアリール及びアリールボロン酸R⁵-B(OH)₂とカップリングし、生成物35が得られる(前記参照)。ハロゲン化アリールは、高温において、N-メチルピロリジノンのような適切な溶媒中で、CuClのような触媒、2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオンのようなリガンド及びCs₂CO₃のような塩基の存在下での反応を含むUllman (Org. Lett. 2002, p. 1623)の方法を用いてフェノールのようなヘテロ芳香族種と連結し、アリールエーテル36を得てもよい。また、前述したように、化合物34 (Y = Br、I)を対応するボロン酸エステル37に変換し、次いで鈴木カップリング条件下に適切なR⁵-Y (Y = Cl、Br、I、OTf)とクロスカップリングし、化合物35を得ることができる(前記参照)。

40

【0098】

【化31】

スキーム 13



10

20

【0099】

当業者に理解されるように、前記のようにして得られた化合物は、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、クロスカップリング及び加水分解反応を含むが、これらに限定されない種々の化学反応によって更に修飾してもよい。

【0100】

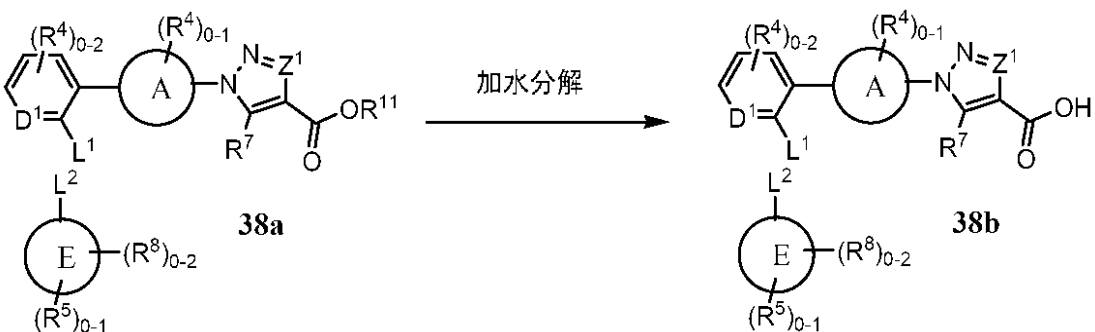
スキーム 14 に示すように、R¹¹ がアルキル基である場合、このようなピラゾール及びトリアゾールエステル 38 a、並びに合成中間体は、当業者に公知の方法を用いて、対応するカルボン酸に容易に変換することができる。例えば、エステル 38 a のけん化は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール又は同様の溶媒の混合物のような極性溶媒中、水酸化リチウム又はナトリウムの水溶液のような塩基を用いて実施し、対応するカルボン酸 38 b を得ることができる。更に、R¹¹ が tert-ブチル基である場合、このようなエステルは、トリフルオロ酢酸のような酸、通常塩化メチレンとの 1 : 1 混合物による、室温での 0.5 ~ 8 時間の処理により都合良くカルボン酸 38 b に変換することができる。

30

【0101】

【化32】

スキーム 14



40

【0102】

50

当業者に公知であるように、全てのスキームにおいて、生成物 I 及び全ての合成中間体は、再結晶、粉碎、分取用薄層クロマトグラフィー、W. C. Still et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923 に開示されたようなシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー、又は逆相 HPLC により不要な副生物、試薬及び溶媒から精製することができる。HPLC により精製された化合物は、対応する塩として分離することができる。

【0103】

更に、ある場合においては、最終化合物 I 及び合成中間体は、シス及びトランス異性体、鏡像異性体又はジアステレオマーの混合物を含む。当業者に公知であるように、このようなシス及びトランス異性体、鏡像異性体及びジアステレオマーは、結晶化、ホモキラルな固定層を用いたクロマトグラフィー、シス/トランス異性体及びジアステレオマーの場合は、順相及び逆相クロマトグラフィーを含む種々の方法により分離することができる。

10

【0104】

式 I の化合物及びそれらの調製のための中間体の以下の実施例は、本発明を限定することなしに本発明を説明する。

【0105】

化学反応は LCMS により観察し、反応生成物の純度及び同定は LCMS (エレクトロスプレーイオン化) 及び NMR によりアッセイした。¹H NMR スペクトルは、残渣のプロチオ溶媒のシグナルに対して内部基準とした。¹H NMR についてのデータは、化学シフト (ppm)、多重度 (s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット)、結合定数 (Hz) 及び積分を用いて報告される。

20

【0106】

分取用 HPLC は、4 mL / 分の初期流速で 1.35 分間、次いで 20 mL / 分で 13.6 分間、YMC-Pack Pro C18 カラム (150 × 20 mm 内径) 又は Kromasil 100-10C8 カラム (100 × 30 mm 内径) のいずれかで実施した。ランの早い部分の間で使用される勾配を記載し、全てのランは、20 mL / 分、0.5 分間の 100% 有機溶媒が続いて実施された。

【0107】

太陽灯を用いた反応は、250 W の電球を有する Fisher 120 V、3 A ランプを用いた。

30

【0108】

シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーは、UV 検出器を備えた、Biota ge Horizon 又は Biota ge SP-1 装置による予め充填されたシリカゲルを用いて実施した。

【0109】

以下の実施例は、本発明が更に十分に理解されるように提供される。それらは多少なりとも本発明を限定するとして解釈すべきではない。

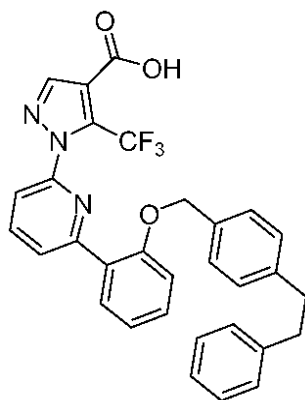
【0110】

実施例 1

40

【0111】

【化33】



10

【0112】

工程A．エチル - 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 1
H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

2 - クロロ - 6 - ヒドラジノピリジン (1 . 00 g , 6 . 97 mmol) 及びトリエチルアミン (0 . 971 mL , 6 . 97 mmol) のアセトニトリル (35 mL) 中の溶液に、エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキサプロピレート (1 . 36 mL , 6 . 97 mmol) を加えた。20 分後、反応混合物を 60 の油浴中に置いた。30 分後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 30 % EtOAc、次いでヘキサン中の 30 ~ 100 % EtOAc) による精製により、標題の化合物を得た：LCMS m/z 319 . 9 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 8 . 10 (s , 1 H) , 7 . 88 (t , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 58 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 47 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 38 (q , J = 7 . 0 Hz , 2 H) , 1 . 38 (t , J = 7 . 0 Hz , 3 H) 。

20

【0113】

工程B．エチル 1 - [6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 1、工程 A からの標題の化合物 (500 mg , 1 . 56 mmol) を含むフラスコに、2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (237 mg , 1 . 72 mmol) 及びトランス - ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (112 mg , 0 . 16 mmol) を加えた。アセトニトリル (4 mL) 及び炭酸ナトリウム (3 . 9 mL , 1 . 0 M 水溶液 , 3 . 9 mmol) を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応混合物を 70 で 3 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、水中に注ぎ入れた。混合物を EtOAc で抽出し、減圧下で有機層を濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 30 % EtOAc、次いで、ヘキサン中の 30 ~ 100 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 378 . 5 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 12 . 02 (s , 1 H) , 8 . 18 (s , 1 H) , 8 . 09 - 8 . 04 (m , 2 H) , 7 . 82 (dd , J = 8 . 0 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 50 (dd , J = 7 . 5 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 38 - 7 . 34 (m , 1 H) , 7 . 06 - 7 . 03 (m , 1 H) , 6 . 99 - 6 . 95 (m , 1 H) , 4 . 40 (q , J = 7 . 0 Hz , 2 H) , 1 . 40 (t , J = 7 . 0 Hz , 3 H) 。

30

40

【0114】

工程C．エチル 1 - [6 - (2 - { [4 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 1、工程 B からの標題の化合物 (36 . 0 mg , 0 . 095 mmol)、炭酸セシウム (62 . 2 mg , 0 . 191 mmol) 及び 4 - クロロメチルベンジル (33 . 0 mg , 0 . 143 mmol) でバイアルを満たした。DMF (0 . 5 mL) を加え、得

50

られた懸濁液を激しく攪拌した。2時間後、反応混合物をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～25%EtOAc、次いでヘキサン中の25～100%EtOAc）により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 572.5 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.98 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)、7.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.39 - 7.36 (m, 1H)、7.29 - 7.26 (m, 4H)、7.22 - 7.17 (m, 5H)、7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、2.93 (app s, 4H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

【0115】

工程D. 1 - [6 - (2 - { [4 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例1、工程Cからの標題の化合物(27.0 mg, 0.048 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)中の溶液に、水酸化リチウム(1.0 mL, 2.0 M水溶液、2.0 mmol)を加え、得られた混合物を60 で攪拌した。15分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで、1,4-ジオキサンで希釈し、0.45 ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の30～100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 544.4 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 8.25 (s, 1H)、8.14 - 8.07 (m, 2H)、7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.27 - 7.14 (m, 8H)、7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、5.19 (s, 2H)、2.86 (app s, 4H)。

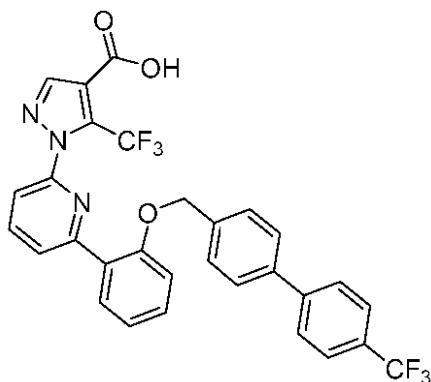
20

【0116】

実施例2

【0117】

【化34】



40

【0118】

工程A. エチル 1 - (6 - { 2 - [(4 - プロモベンジル) オキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例1、工程Bからの標題の化合物(682 mg, 1.81 mmol)のDMF(10 mL)中の溶液に、臭化4-プロモベンジル(678 mg, 2.71 mmol)及び炭酸セシウム(1.77 g, 5.42 mmol)を加えた。1.5時間後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～25%EtOAc、次いでヘキサン中の25～100%EtOAc

50

)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 548.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.13 (s, 1H)、8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.95 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H)、7.88 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.39 - 7.36 (m, 1H)、7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、4.39 (q, $J=7.0$ Hz, 2H)、1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0119】

工程B. エチル5-(トリフルオロメチル)-1-[6-(2-{[4'-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]メトキシ}フェニル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例2、工程Aからの標題の化合物(40.0 mg、0.073 mmol)を含むフラスコに、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(21.0 mg、0.110 mmol)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(2.6 mg、0.004 mmol)を加えた。脱気したアセトニトリル(0.5 mL)及び炭酸ナトリウム(0.183 mL、1.0 M水溶液、0.183 mmol)を加え、反応混合物を70で攪拌した。1.5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いでシリカゲルの短いプラグに通し、DCMを溶出してろ過した。更に精製することなく、鈴木生成物を次の工程で用いた。LCMS m/z 612.2 $[M+H]^+$ 。

【0120】

工程C. 5-(トリフルオロメチル)-1-[6-(2-{[4'-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]メトキシ}フェニル)ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例2、工程Bからの標題の化合物(約0.073 mmol)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)中の溶液に、水酸化リチウム(0.50 mL、水中に2.0 M、1.00 mmol)を加え、得られた混合物を50で攪拌した。2時間後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで1,4-ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の50~100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 584.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) 8.30 (s, 1H)、8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.75 - 7.71 (m, 4H)、7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.46 - 7.43 (m, 1H)、7.30 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.11 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)。

【0121】

実施例3

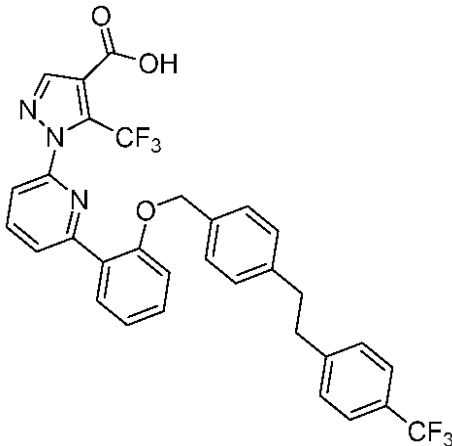
【0122】

10

20

30

【化35】



10

【0123】

工程A. エチル5-(トリフルオロメチル)-1-(6-{2-[(4-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル}ベンジル)オキシ]フェニル}ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例2、工程Aからの標題の化合物(50.0mg、0.092mmol)を含むバイアルに、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニルボロン酸(29.6mg、0.137mmol)及びトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(6.4mg、0.009mmol)を加えた。アセトニトリル(0.400mL)及び炭酸ナトリウム(0.229mL、1.0M水溶液、0.229mmol)を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応バイアルに蓋をし、予め加熱した油浴(70℃)に入れた。18時間後、反応混合物を室温まで冷却し、水中に注ぎ入れた。混合物をDCMで抽出し、減圧下で有機層を濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~30% EtOAc、次いでヘキサン中の30~100% EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 638.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.97 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.88 (t, J=7.5Hz, 1H)、7.61 (br s, 4H)、7.54 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.52 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.41-7.39 (m, 1H)、7.37 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.21-7.06 (m, 4H)、5.18 (s, 2H)、4.38 (q, J=7.0Hz, 2H)、1.39 (t, J=7.0Hz, 3H)。

20

30

【0124】

工程B. 5-(トリフルオロメチル)-1-(6-{2-[(4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ベンジル)オキシ]フェニル}ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例3、工程Aからの標題の化合物(24.0mg、0.038mmol)のEtOAc(2mL)中の脱気した溶液に、酸化白金(IV)(8.0mg)を加えた。反応混合物に、三方向アダプタを取り付けた水素バルーンを取り付けた。次いで、反応フラスコ内を排出し、水素を再度充填(back-fill)した。この工程を3回繰り返した後、反応混合物を水素雰囲気下に置き、激しく撹拌した。45分後、反応混合物をセライトでろ過し、EtOAcで洗浄した。減圧下で混合物を濃縮し、更に精製することなく用いた：LCMS m/z 640.6 [M+H]⁺。水素化生成物の1,4-ジオキサン(2mL)中の溶液に、水酸化リチウム(1.0mL、水中に2.0M、2.00mmol)を加え、得られた混合物を50℃で撹拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで1,4-ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の50~100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m

40

50

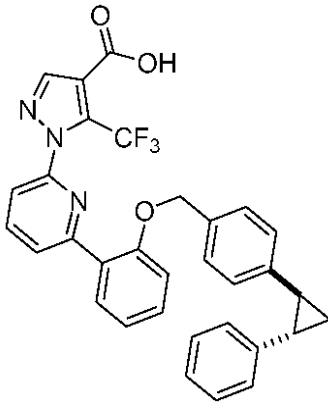
m/z 612.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、8.11 (s, 1H)、8.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.74 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H)、7.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.09 (t, $J=8.5$ Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、2.97-2.94 (m, 2H)、2.91-2.88 (m, 2H)。

【0125】

実施例 4

【0126】

【化36】



【0127】

工程 A. 1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニルシクロプロピル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸及び 1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [(1 R , 2 R) - 2 - フェニルシクロプロピル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 2、工程 A からの特記の化合物 (600 mg、1.10 mmol)、ラセミ化合物のトランス - 2 - フェニルシクロプロピルボロン酸 (356 mg、2.20 mmol) 及び三塩基性リン酸カリウム (769 mg、3.62 mmol) でバイアルを満たした。フラスコに窒素ガスを流し、次いで、トルエン (5.00 mL) 及び水 (0.198 mL、10.98 mmol) を加えた。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (127 mg、0.110 mmol) を加え、反応物に蓋をし、予め加熱した油浴 (100) に入れ、激しく撹拌した。18 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 20 % EtOAc、次いでヘキサン中の 20 ~ 100 % EtOAc) により精製し、鈴木生成物を得た：LCMS m/z 556.2 $[M+H]^+$ 。鏡像異性体を分取用キラル HPLC によって分離した (IA カラム、ヘプタン中の 30 % IPA、9 mL / 分の流速：最初に溶出する鏡像異性体の $t_r = 15.03$ 分；二番目に溶出する鏡像異性体の $t_r = 22.83$ 分。50 で、エナンチオピュアなエチルエステルを別個にジオキサン (4 mL) 中の LiOH (1.5 mL、2.0 M 水溶液、3.0 mmol) でけん化した。1 時間後、2 N HCl を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで 1, 4 - ジオキサン及び DMF で希釈し、逆相 HPLC (水中の 50 ~ 100 % アセトニトリル (いずれも 0.1 % v/v の TFA を含む)) により精製し、特記の化合物を得た：LCMS m/z 544.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) 8.29 (s, 1H)、8.15 - 8.09 (m, 2H)、7.73 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H)、7.70 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)、7.44 - 7.40 (m, 1H)、7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.28 - 7.24 (m, 3H)、7.16 - 7.15

10

20

30

40

50

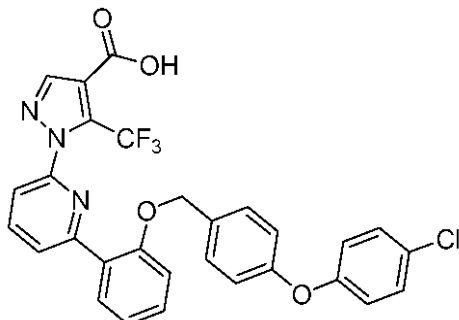
(m, 5H)、5.20 (s, 2H)、2.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、1.46 - 1.43 (m, 2H)。

【0128】

実施例5

【0129】

【化37】



10

【0130】

工程A. エチル 1 - (6 - { 2 - [(4 - ヨードベンジル) オキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例1、工程Bからの標題の化合物(304mg、0.81mmol)のDMF(2.7mL)中の溶液に、臭化4-ヨードベンジル(359mg、1.21mmol)及び炭酸セシウム(788mg、2.42mmol)を加えた。12時間後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン中の0~25% EtOAc、次いでヘキサン中の25~100% EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 594.4 [M+H]⁺；¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 8.13 (s, 1H)、8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.94 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)、7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.39 - 7.35 (m, 1H)、7.14 - 7.12 (m, 1H)、7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、5.09 (s, 2H)、4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

30

【0131】

工程B. 1 - [6 - (2 - { [4 - (4 - クロロフェノキシ) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

塩化銅(I)(1.7mg、0.017mmol)、炭酸セシウム(55.0mg、0.169mmol)、4-クロロフェノール(21.7mg、0.169mmol)及び実施例5、工程Aからの標題の化合物(50.0mg、0.084mmol)でバイアルを満たした。2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ジオン(0.007mL、0.034mmol)を加え、混合物に窒素を流した。脱気したN-メチルピロリジノン(0.170mL)を加え、バイアルに蓋をし、予め加熱した油浴(120℃)に入れた。15時間後、混合物を室温まで冷却し、次いで、DCMでシリカゲルの短いプラグを通してろ過し、減圧下で濃縮した：LCMS m/z 594.3 [M+H]⁺。未精製のカップリング生成物の1, 4-ジオキサン(1mL)中の溶液に、水酸化リチウム(0.5mL、水中に2.0M、1.00mmol)を加え、得られた混合物を50℃で攪拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いでジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の50~100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 564.4 [M-H]⁻；¹H NMR (500MHz

40

50

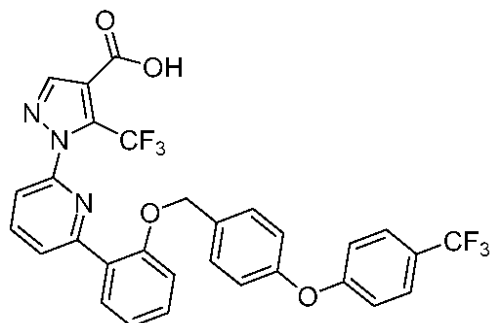
z, d₆ - DMSO) 8.27 (s, 1H)、8.15 - 8.09 (m, 2H)、7.74 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、7.70 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H)、7.47 - 7.42 (m, 4H)、7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.12 - 7.09 (m, 2H)、7.04 - 7.00 (m, 3H)、5.22 (s, 2H)。

【0132】

実施例 6

【0133】

【化38】



10

【0134】

工程 A . メチル 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンゾアート

20

フラスコを、メチル 4 - ヒドロキシベンゾアート (500 mg、3.29 mmol)、酢酸銅 (II) (895 mg、4.93 mmol)、4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (2.50 g、13.15 mmol) 及び 4 オングストロームのモレキュラーシーブ (500 mg) で満たした。ジクロロメタン (33 mL) 及び トリエチルアミン (1.83 mL、13.15 mmol) を加え、反応混合物を空気に開放しながら急速に撹拌した。48 時間後、反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 10 % EtOAc、次いでヘキサン中の 10 ~ 100 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 297.5 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.07 - 8.05 (m, 2H)、7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.06 - 7.04 (m, 2H)、3.92 (s, 3H)。

30

【0135】

工程 B . 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル } メタノール

実施例 6、工程 A からの標題の化合物 (325 mg、1.10 mmol) の THF (6 mL) 中の冷却 (- 78) 溶液に、DIBAL - H (2.2 mL、ヘプタン中に 1.50 M、3.29 mmol) を加えた。30 分後、反応混合物を 0 の槽に移し、この温度に 45 分間維持し、すぐに MeOH (0.5 mL) を加えることにより反応を停止した。得られた混合物をエーテル及び飽和酒石酸ナトリウム / カリウム水溶液で希釈し、透明な相分離が得られるまで混合物を激しく撹拌した。次いで、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 60 % EtOAc、次いでヘキサン中の 60 ~ 100 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 251.6 [M - OH]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.06 - 7.03 (m, 4H)、4.71 (s, 2H)。

40

【0136】

工程 C . 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - { 6 - [2 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 1、工程 B からの標題の化合物 (107 mg、0.40 mmol)、実施例 6、

50

工程 B からの特題の化合物 (75.0 mg、0.20 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (104 mg、0.40 mmol) の DCM (1 mL) 中の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.077 mL、0.40 mmol) を加え、得られた混合物を室温で攪拌した。18 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。DCM を用いてシリカゲルプラグを通したる過により、特題の化合物を得た: LCMS m/z 628.1 [M + H]⁺。

【0137】

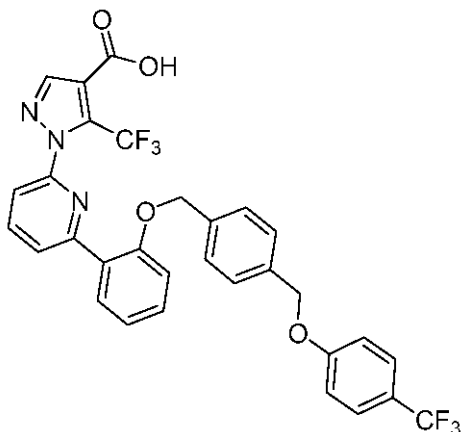
光延生成物の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中の溶液に水酸化リチウム (1.0 mL、2.0 M 水溶液、2.00 mmol) を加え、得られた混合物を 50 で攪拌した。30 分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いでジオキサンで希釈し、0.45 ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相 HPLC (水中の 50 ~ 100 % アセトニトリル (それぞれ 0.1 % v/v の TFA を含む)) による精製により特題の化合物を得た: LCMS m/z 598.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 8.28 (s, 1H)、8.16 - 8.10 (m, 3H)、7.75 - 7.70 (m, 4H)、7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.47 - 7.44 (m, 1H)、7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.15 - 7.10 (m, 5H)、5.25 (s, 2H)。

【0138】

実施例 7

【0139】

【化 39】



【0140】

工程 A . エチル 1 - [6 - (2 - { [4 - (ヒドロキシメチル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 1、工程 B の特題の化合物 (150 mg、0.40 mmol) 及び 1,4-ベンゼンジメタノール (165 mg、1.19 ミリモル) の THF (2 mL) 中の溶液に、トリフェニルホスフィン (313 mg, 1.19 mmol)、次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.232 mL, 1.19 ミリモル) を加えた。反応バイアルに蓋をし、60 で攪拌した。1.5 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 40 % EtOAc、次いでヘキサン中の 40 ~ 100 % EtOAc) によるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、特題の化合物を得た: LCMS m/z 498.1 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.95 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)、7.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.39 - 7.28 (m, 5H)、7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)、4.98 - 4.94 (m, 2H)、4.38 (

q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.39 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

【0141】

工程B. エチル5-(トリフルオロメチル)-1-(6-{2-[(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例7、工程Aの標題の化合物(30.0mg、0.060mmol)及び4-ヒドロキシベンゾトリフルオライド(29.3mg、0.181mmol)のTHF(0.400mL)中の溶液に、トリフェニルホスフィン(47.5mg、0.181mmol)及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.035mL、0.181mmol)を加えた。得られた混合物を60で撹拌した。3.5時間後、混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~50%EtOAc、次いでヘキサン中の50~100%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 642.3[M+H]⁺。

10

【0142】

工程C. 5-(トリフルオロメチル)-1-(6-{2-[(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}ベンジル)オキシ]フェニル}ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例7、工程Bからの標題の化合物(15.0mg、0.023mmol)の1,4-ジオキサン(0.500mL)中の溶液に、水酸化リチウム(0.5mL、水中に2.0M、1.00mmol)を加え、得られた混合物を50で撹拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで、1,4-ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の30~100%アセトニトリル(それぞれ0.1%v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 614.2[M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, d₆-DMSO) 8.29(s, 1H)、8.14(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H)、8.10(t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.73(dd, $J = 7.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.70(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.65(d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H)、7.46-7.41(m, 5H)、7.27(d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.18(d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H)、7.09(t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H)、5.25(s, 2H)、5.18(s, 2H)。

20

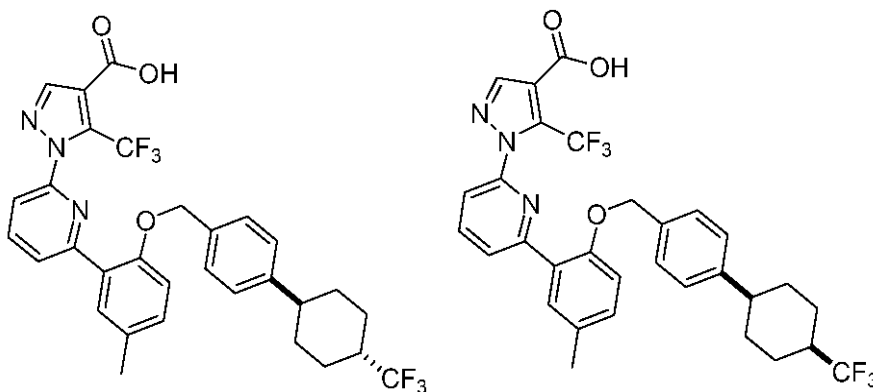
30

【0143】

実施例8

【0144】

【化40】



40

【0145】

工程A. エチル1-[6-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例1、工程Aからの標題の化合物(1.50g、4.69mmol)を含むフラスコに、2-メトキシ-5-メチルフェニルボロン酸(0.779g、4.69mmol)

50

及びトランス - ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (329 mg、0.469 mmol) を加えた。アセトニトリル (12 mL) 及び炭酸ナトリウム (11.7 mL、1.0 M 水溶液、11.7 mmol) を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応混合物を 70 °C で 18 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、水中に注ぎ入れた。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 20 % EtOAc、次いでヘキサン中の 20 ~ 100 % AcOEt) により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 406.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.12 (s, 1H)、8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.19 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.87 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0146】

工程 B . エチル 1 - [6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 8、工程 A からの標題化合物の DCM (20 mL) 中の冷却溶液 (0 °C) に、三臭化ホウ素 (11.7 mL、DCM 中に 1.0 M、11.7 mmol) を加えた。15 分後、反応混合物を室温まで加温した。更に 2 時間後、反応混合物を 0 °C まで冷却し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液を滴下して加えて反応を停止し (ガスが発生)、DCM で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 30 % EtOAc、次いでヘキサン中の 30 ~ 100 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 392.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 11.78 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.07 - 8.03 (m, 2H)、7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.48 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0147】

工程 C . エチル 4 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] ベンゾアート

4 - トリフルオロメチルシクロヘキサノン (3.00 g、18.1 mmol) の無水 THF (100 mL) 中の冷却溶液 (-78 °C) に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (19.9 mL、THF 中に 1.0 M、19.9 mmol) を滴下して加えた。10 分後、2 - [N, N - ビス (トリフルオロメチルスルホニル) アミノ] 5 - クロロピリジン (7.09 g、18.1 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を加え、得られた混合物を一晩かけてゆっくりと室温まで加温し、この時点で飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れることにより反応を停止した。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られたエノールトリフラートを更に精製することなく用いた。未精製のエノールトリフラートを含むフラスコに、4 - エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (3.68 g、18.69 mmol) 及びトランス - ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (633 mg、0.903 mmol) を加えた。アセトニトリル (90 mL) 及び炭酸ナトリウム (45 mL、1.0 M 水溶液、45.0 mmol) を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応混合物を 70 °C で 1.5 時間攪拌し、室温まで冷却し、水に注ぎ入れた。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 10 % EtOAc、次いで 10 ~ 100 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 299.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、6.20 - 6.18 (m, 1H)、4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2

10

20

30

40

50

H)、2.61 - 2.18 (m, 6H)、1.74 - 1.68 (m, 1H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0148】

工程D. エチル4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンゾアート及びエチル4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンゾアート

実施例8、工程Cからの標題の化合物(50.0 mg、0.168 mmol)の脱気したi-PrOH(3 mL)中の溶液に、5%ロジウム/アルミナ(25.0 mg)を加えた。反応混合物を、三方向アダプタを取り付けた水素バルーンに取り付けた。次いで、反応フラスコ内を排出し、水素を再度充填した。この工程を3回繰り返した後、反応混合物を水素雰囲気下に置き、激しく撹拌した。1時間後、反応混合物をセライトでろ過し、EtOAcで洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、異性体の2:1(シス:トランス)混合物を得た。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~2%エーテル)により精製し、異性体混合物(1:1 シス:トランス)の混合物として生成物を得た。キャラクタリゼーションのために一部を更に精製した。シリカゲルにより最初に溶出する異性体についての分析データ(トランス シクロヘキシル): LCMS m/z 301.5 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、2.67 - 2.61 (m, 1H)、2.39 - 2.33 (m, 1H)、1.97 (app d, J = 13.0 Hz, 2H)、1.88 (app d, J = 13.0 Hz, 2H)、1.59 - 1.51 (m, 2H)、1.46 - 1.39 (m, 2H)、1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。シリカゲルにより二番目に溶出する異性体についての分析データ(シス シクロヘキシル): LCMS m/z 301.5 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、2.87 - 2.82 (m, 1H)、2.54 - 2.49 (m, 1H)、1.87 - 1.82 (m, 2H)、1.77 - 1.73 (m, 6H)、1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0149】

工程E. 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]フェニルメタノール及び4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]フェニルメタノール

実施例8、工程Dからの標題の化合物(2.49 g、8.28 mmol)の冷却したTHF(55 mL)中の溶液(0)に、DIBAL-H(33.1 mL、トルエン中に1.0 M、33.1 mmol)を加えた。2時間後、MeOH(5.0 mL)を加えることにより反応を停止した。得られた混合物をエーテル及び飽和酒石酸ナトリウム/カリウム水溶液で希釈し、透明な相分離が得られるまで混合物を激しく撹拌した。次いで、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、ジアステレオマー混合物(1:1 シス:トランス)として標題の化合物を得、これを更に精製することなく用いた: LCMS m/z 241.4 [M-OH]⁺。

【0150】

工程F. 1 - {6 - [5 - メチル - 2 - ({4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸及び1 - {6 - [5 - メチル - 2 - ({4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例8、工程Bからの標題の化合物(150 mg、0.383 mmol)、実施例8、工程Eからの標題の化合物(148 mg, 0.575 mmol)及びトリフェニルホスフィン(151 mg, 0.575 mmol)のDCM(5 mL)中の溶液に、ジソプロピルアゾジカルボキシレート(0.112 mL、0.575 mmol)を加え、得られた混合物を室温で撹拌した。18時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルによ

10

20

30

40

50

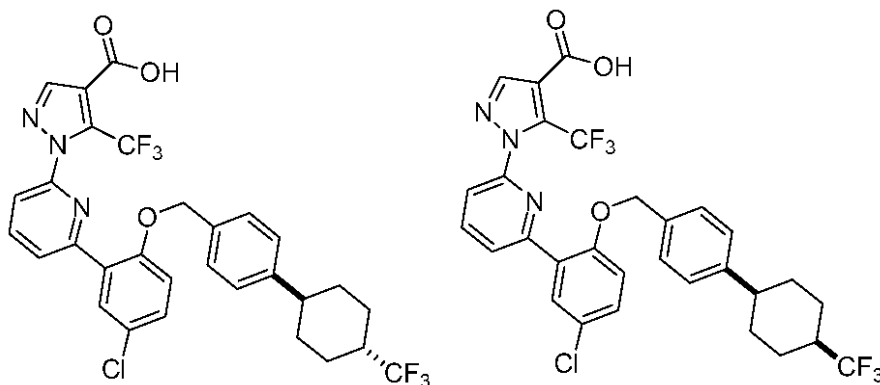
るフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～8% EtOAc、次いでヘキサン中の8～100% EtOAc）により精製し、標題の化合物を得た。最初に溶出するジアステレオマーはトランス異性体である：LCMS m/z 632.3 [M+H]⁺。二番目に溶出するジアステレオマーはシス異性体である：LCMS m/z 632.3 [M+H]⁺。1,4-ジオキサン（2 mL）中の光延生成物の別々の溶液に、水酸化リチウム（1.0 mL、水中に2.0 M、2.00 mmol）を加え、得られた混合物を50で撹拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで1,4-ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC（水中の60～100%アセトニトリル（それぞれ0.1% v/vのTFAを含む））により精製し、標題の化合物を得た。トランス異性体についての分析データ：LCMS m/z 604.6 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz, d₆-DMSO）8.29 (s, 1H)、8.15 - 8.08 (m, 2H)、7.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.24 - 7.19 (m, 2H)、7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、5.16 (s, 2H)、2.54 - 2.49 (m, 1H)、2.36 - 2.31 (m, 1H)、2.27 (s, 3H)、1.96 - 1.93 (m, 2H)、1.86 - 1.84 (m, 2H)、1.54 - 1.46 (m, 2H)、1.43 - 1.35 (m, 2H)。シス異性体についての分析データ：LCMS m/z 604.6 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz, d₆-DMSO）8.27 (s, 1H)、8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、8.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.57 (br s, 1H)、7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.23 - 7.22 (m, 1H)、7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.16 (s, 2H)、2.76 - 2.71 (m, 1H)、2.50 - 2.48 (m, 1H, DMSOシグナルにより隠れる)、1.82 - 1.78 (m, 2H)、1.74 - 1.71 (m, 6H)。

【0151】

実施例9

【0152】

【化41】



【0153】

工程A. エチル1 - [6 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例1、工程Bからの標題の化合物（1.00 g、2.65 mmol）のDCM（13 mL）中の溶液に、ベンジルトリメチルアンモニウムテトラクロロヨード（1.13 g、2.70 mmol）を加え、得られた混合物を室温で撹拌した。24時間後、混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～18% EtOAc、次いでヘキサン中の18～100% EtOAc）により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 412.0 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）11.98 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.10 (t, J = 8

10

20

30

40

50

. 0 Hz, 1 H)、8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.78 (br s, 1 H)、7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.30 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H)、6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)、4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)、1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0154】

工程B. エチル 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート及びエチル 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

10

実施例 9、工程 A からの標題の化合物 (90.0 mg、0.219 mmol)、実施例 8、工程 E からの標題の化合物 (85.0 mg、0.328 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (86.0 mg、0.328 mmol) の DCM (1 mL) 中の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.064 mL、0.328 mmol) を加え、得られた混合物を室温で撹拌した。18 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 12 % EtOAc、次いでヘキサン中の 12 ~ 100 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た。最初に溶出する化合物はトランス異性体である：LCMS m/z 652.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、8.13 (s, 1 H)、7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1 H)、7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.31 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1 H)、7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H)、7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2 H)、6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、5.12 (s, 2 H)、4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)、2.55 - 2.50 (m, 1 H)、2.10 - 2.01 (m, 5 H)、1.50 - 1.46 (m, 4 H)、1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。二番目に溶出する化合物はシス異性体である：LCMS m/z 652.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、8.13 (s, 1 H)、7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.31 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H)、7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2 H)、7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2 H)、7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、5.12 (s, 2 H)、4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)、2.73 - 2.70 (m, 1 H)、2.34 - 2.28 (m, 1 H)、1.98 - 1.89 (m, 4 H)、1.80 - 1.71 (m, 4 H)、1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

20

30

【0155】

工程C. 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸及び 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

40

実施例 9、工程 B からの標題の化合物の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中の別々の溶液に水酸化リチウム (0.5 mL、2.0 M 水溶液、1.00 mmol) を加え、得られた混合物を 50 で撹拌した。30 分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで 1, 4 - ジオキサンで希釈し、0.45 ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相 HPLC (水中の 65 ~ 100 % アセトニトリル (それぞれ 0.1 % v/v の TFA を含む)) により精製し、標題の化合物を得た。トランス異性体についての分析データ：LCMS m/z 624.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 8.29 (s, 1 H)、8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、8.1

50

4 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.77 - 7.75 (m, 2H)、7.49 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、5.22 (s, 2H)、2.52 - 2.48 (m, 1H, 残渣のDMSOピークにより隠れる)、2.35 - 2.32 (m, 1H)、1.96 - 1.94 (m, 2H)、1.87 - 1.84 (m, 2H)、1.54 - 1.46 (m, 2H)、1.44 - 1.35 (m, 2H)。シス異性体についての分析データ: LCMS m/z 624.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 8.29 (s, 1H)、8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.78 - 7.75 (m, 2H)、7.48 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、5.23 (s, 2H)、2.77 - 2.73 (m, 1H)、2.52 - 2.48 (m, 1H, 残渣のDMSOピークにより隠れる)、1.82 - 1.78 (m, 2H)、1.74 - 1.71 (m, 6H)。

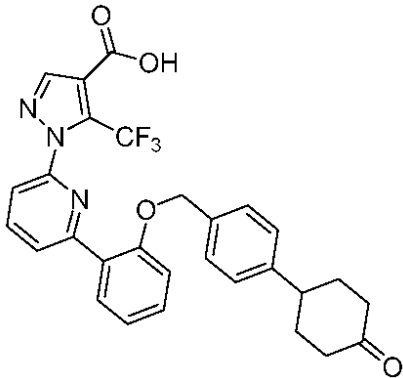
10

【0156】

実施例10

【0157】

【化42】



20

【0158】

工程A. エチル4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)ベンゾアート

30

1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール(1.00g、6.40mmol)の無水THF(30mL)中の冷却溶液(-78)に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(7.7mL、THF中に1.0M、7.70mmol)を滴下して加えた。10分後、2-[N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]5-クロロピリジン(2.51g、6.40mmol)のTHF(10mL)中の溶液を加え、得られた混合物を一晚かけてゆっくりと室温まで加温し、この時点で飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ入れることにより反応を停止した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。未精製のエノールトリフラート(1.36g、4.72mmol)を含むフラスコに、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸(1.10g、5.66mmol)及びトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(331mg、0.472mmol)を加えた。アセトニトリル(24mL)及び炭酸ナトリウム(11.8mL、1.0M水溶液、11.8mmol)を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応混合物を70で3時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、水に注ぎ入れた。混合物をEtOAcで抽出し、減圧下で有機層を濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~30%EtOAc、次いでヘキサン中の30~100%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 289.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、6.12 - 6.10 (m, 1H)、4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H)

40

50

)、4.03 (s, 4H)、2.70 - 2.67 (m, 2H)、2.50 - 2.48 (m, 2H)、1.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0159】

工程B. エチル4 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカ - 8 - イル)ベンゾアート

実施例10、工程Aからの標題の化合物(907mg、3.15mmol)のEtOAc中の溶液を、窒素パージにより脱気した。次いで、酸化白金(IV)(225mg、0.991mmol)を加えた。反応フラスコに、水素バルーンを備えた三方向アダプタを取り付けた。3回の真空/水素サイクルの後、反応混合物を水素雰囲気下に置いた。1時間後、反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮した。未精製の生成物を次の工程で用いた：LCMS m/z 291.0 [M+H]⁺。

10

【0160】

工程C. [4 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカ - 8 - イル)フェニル]メタノール

実施例10、工程Bからの標題の化合物(450mg、1.55mmol)のTHF(8mL)中の冷却溶液(-78℃)に、DIBAL-H(3.10mL、ヘプタン中に1.50M、4.65mmol)を加えた。30分後、反応混合物を0℃の槽に移し、この温度に45分間維持し、ここで、MeOH(0.63mL、15.5mmol)を加えることにより反応を停止した。得られた混合物をエーテル及び飽和酒石酸ナトリウム/カリウム水溶液で希釈し、透明な相分離が得られるまで混合物を急速に攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~30% EtOAc、次いでヘキサン中の30~100% EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 231.1 [M-OH]⁺；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、4.65 (s, 2H)、3.98 (s, 4H)、2.59 - 2.54 (m, 1H)、1.87 - 1.66 (m, 8H)。

20

【0161】

工程D. エチル1 - [6 - (2 - {[4 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカ - 8 - イル)ベンジル]オキシ}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

30

実施例1、工程Bからの標題の化合物(251mg、0.67mmol)、実施例10、工程Cからの標題の化合物(248mg、1.00mmol)及びトリフェニルホスフィン(349mg、1.33mmol)のDCM(3mL)中の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.259mL、1.33mmol)を加えた。得られた混合物を室温で攪拌した。5時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~25% EtOAc、次いでヘキサン中の25~100% EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 608.06 [M+H]⁺；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.38 - 7.35 (m, 1H)、7.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.12 - 7.06 (m, 2H)、5.12 (s, 2H)、4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.98 (s, 4H)、2.60 - 2.54 (m, 1H)、1.87 - 1.65 (m, 8H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

40

【0162】

工程E. エチル1 - [6 - (2 - {[4 - (4 - オキシシクロヘキシル)ベンジル]オキシ}フェニル)ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

50

実施例 10、工程 D からの標題の化合物 (300 mg、0.49 mmol) の酢酸 (1.8 mL) 及び水 (0.6 mL) 中の溶液を 80 で攪拌した。2 時間後、混合物を室温まで加温し、次いで減圧下で濃縮した。得られた油状物質をエーテルで希釈し、次いで、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 20% EtOAc、次いでヘキサン中の 20 ~ 100% EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 564.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.96 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)、7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.40 - 7.36 (m, 1H)、7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、5.14 (s, 2H)、4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.04 (dddd, J = 12.0, 12.0, 3.5, 3.5 Hz, 1H)、2.54 - 2.50 (m, 4H)、2.25 - 2.21 (m, 2H)、1.99 - 1.91 (m, 2H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0163】

工程 F . 1 - [6 - (2 - { [4 - (4 - オキシシクロヘキシル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

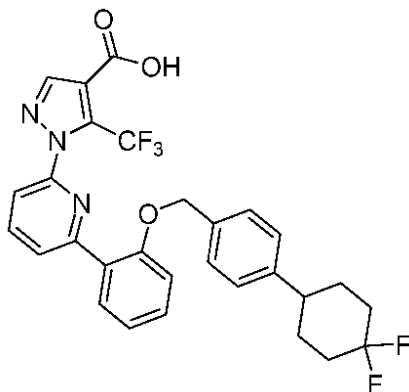
実施例 10、工程 E からの標題の化合物 (20.0 mg、0.035 mmol) の 1,4 - ジオキサン (1.0 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム (0.500 mL、水中に 2.0 M、1.00 mmol) を加え、得られた混合物を 50 で攪拌した。30 分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで、1,4 - ジオキサンで希釈し、0.45 ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相 HPLC (水中の 40 ~ 95% アセトニトリル (それぞれ 0.1% v/v の TFA を含む)) により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 536.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 8.30 (s, 1H)、8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、8.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.73 - 7.70 (m, 2H)、7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.29 - 7.26 (m, 3H)、7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、5.21 (s, 2H)、3.07 - 3.02 (m, 1H)、2.57 (td, J = 14.0, 5.5 Hz, 2H)、2.26 - 2.24 (m, 2H)、2.05 - 2.03 (m, 2H)、1.90 - 1.82 (m, 2H)。

【0164】

実施例 11

【0165】

【化 43】



【0166】

工程 A . エチル 1 - [6 - (2 - { [4 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

テフロンバイアルを、実施例 10、工程 E からの特題の化合物 (87 mg、0.154 mmol) の DCM (0.75 mL) 中の溶液で満たした。DAST (0.035 mL、0.262 mmol)、次いでエタノール (0.002 mL、0.03 mmol) を加え、得られた混合物を室温で攪拌した。4 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止し、DCM で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 25% EtOAc、次いでヘキサン中の 25 ~ 100% EtOAc) により精製し、特題の化合物を得た：LCMS m/z 586.2 [M+H]⁺。

10

【 0167 】

工程 B . 1 - [6 - (2 - { [4 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 11、工程 A からの特題の化合物 (20.0 mg、0.034 mmol) の 1,4-ジオキサン (1 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム (0.500 mL、水中に 2.0 M、1.00 mmol) を加え、得られた混合物を 50 で攪拌した。30 分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで 1,4-ジオキサンで希釈し、0.45 ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相 HPLC (水中の 50 ~ 100% アセトニトリル (それぞれ 0.1% v/v の TFA を含む)) により精製し、特題の化合物を得た：LCMS m/z 558.2 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 8.29 (s, 1H)、8.15 - 8.09 (m, 2H)、7.73 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.09 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、2.71 - 2.66 (m, 1H)、2.11 - 2.07 (m, 2H)、2.00 - 1.83 (m, 4H)、1.67 - 1.60 (m, 2H)。

20

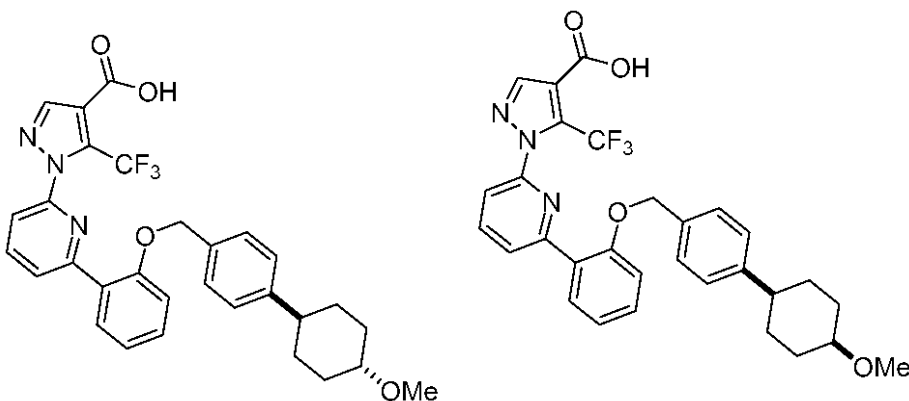
【 0168 】

30

実施例 12

【 0169 】

【 化 44 】



40

【 0170 】

工程 A . 1 - [6 - (2 - { [4 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 及び 1 - [6 - (2 - { [4 - (シス - 4 - メトキシシクロヘキシル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

50

実施例10、工程Eからの標題の化合物(220mg、0.390mmol)のTHF(2mL)中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(29.5mg、0.781mmol)を加え、混合物を室温で攪拌した。30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られたアルコールを更に精製することなく次に進めた：LCMS m/z 566.1 [M+H]⁺。未精製の還元生成物(64mg、0.113mmol)のDCM(0.400mL)中の溶液に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン(0.038mL、0.170mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸銀(32.0mg、0.124mmol)を加えた。得られた溶液を0℃まで冷却し、ヨードメタン(0.009mL、0.136mmol)を加えた。30分後、反応混合物を室温まで加温し、この温度に1.5時間維持し、その時点でセライトを通してろ過し、DCMで洗浄した。減圧下で反応混合物を濃縮し、精製することなく次の工程において用いた：LCMS m/z 580.3 [M+H]⁺。粗メチルエーテル(約66mg、0.113mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)中の溶液に、水酸化リチウム(1.00mL、水中に2.0M、2.00mmol)を加え、得られた混合物を50℃で攪拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで1,4-ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。ジアステレオマー(主要な異性体はトランスシクロヘキシルである)を、逆相HPLC(水中の40~90%アセトニトリル(それぞれ0.1%v/vのTFAを含む))により精製分離し、標題の化合物を得ることができた。トランスシクロヘキシル異性体についての分析データ：LCMS m/z 552.2 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, d₆-DMSO) 8.30(s, 1H)、8.15-8.09(m, 2H)、7.73-7.70(m, 2H)、7.42(t, J=7.5Hz, 1H)、7.32(d, J=8.0Hz, 2H)、7.26(d, J=8.0Hz, 1H)、7.20(d, J=8.0Hz, 2H)、7.08(t, J=7.5Hz, 1H)、5.19(s, 2H)、3.24(s, 3H)、3.16-3.13(m, 1H)、2.50-2.47(m, 1H)、2.07(d, J=10Hz, 2H)、1.79(d, J=12.5Hz, 2H)、1.46-1.43(m, 2H)、1.25-1.17(m, 2H)。シスシクロヘキシル異性体についての分析データ：LCMS m/z 552.2 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, d₆-DMSO) 8.29(s, 1H)、8.16-8.10(m, 2H)、7.73(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H)、7.70(d, J=7.5Hz, 1H)、7.44-7.41(m, 1H)、7.33(d, J=8.0Hz, 2H)、7.27(d, J=8.0Hz, 1H)、7.18(d, J=8.0Hz, 2H)、7.09(t, J=7.5Hz, 1H)、5.19(s, 2H)、3.35(m, 1H, 残渣の水ピークにより隠れる)、3.23(s, 3H)、2.56-2.52(m, 1H)、1.95-1.92(m, 2H)、1.69-1.61(m, 2H)、1.52-1.46(m, 2H)、1.23-1.17(m, 2H)。

【0171】

実施例13

【0172】

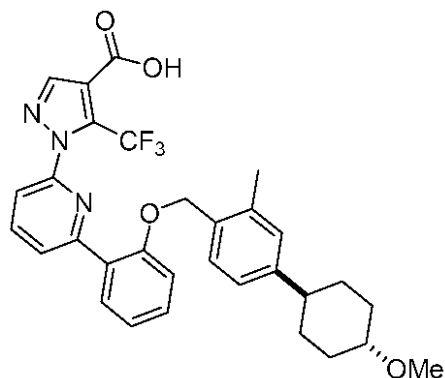
10

20

30

40

【化45】



10

【0173】

工程A．メチル2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾアート

丸底フラスコを、メチル4-プロモ-2-メチルベンゾアート(3.98g、17.37mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(4.85g、19.11mmol)、酢酸カリウム(5.12g、52.1mmol)及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.426g、0.521mmol)で満たした。フラスコを窒素でパージした。無水DMSO(100mL)を加え、窒素パージにより、得られた懸濁液を脱気した。次いで、混合物を予め加熱した油浴(80℃)に入れ、この温度に2時間維持し、この時点で室温まで冷却し、次いで水中に注ぎ入れた。水層をエーテルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。次いで、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~10%EtOAc、次いでヘキサン中の10~100%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 277.6[M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 7.87(d, J=7.5Hz, 1H)、7.68(s, 1H)、7.66(d, J=7.5Hz, 1H)、3.89(s, 3H)、2.59(s, 3H)、1.35(s, 12H)。

20

【0174】

工程B．メチル4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-2-メチルベンゾアート

実施例10、工程Aにより合成されたエノールトリフラート(1.10g、3.82mmol)を含むフラスコに、実施例13、工程Aからの標題の化合物(1.16g、4.20mmol)及びトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(134mg、0.191mmol)を加えた。アセトニトリル(15mL)及び炭酸ナトリウム(9.54mL、1.0M水溶液、9.54mmol)を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応混合物を70℃で15時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、水に注ぎ入れた。混合物をEtOAcで抽出し、減圧下で有機層を濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~30%EtOAc、次いでヘキサン中の30~100%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 289.4[M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 7.87(d, J=8.5Hz, 1H)、7.27-7.25(m, 2H)、6.09-6.07(m, 1H)、4.03(s, 4H)、3.88(s, 3H)、2.68-2.65(m, 2H)、2.60(s, 3H)、2.49-2.47(m, 2H)、1.94-1.91(m, 2H)。

40

【0175】

工程C．メチル4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-メチルベンゾアート

実施例13、工程Bからの標題の化合物(606mg、2.10mmol)のEtOAc(15mL)中の脱気した溶液に、酸化白金(IV)(150mg)を加えた。反応混

50

合物に、水素バルーンを備えた三方向アダプタを取り付けた。次いで、反応フラスコを排出し、水素を再充填した。この工程を3回繰り返した後、反応混合物を水素雰囲気下に置き、激しく攪拌した。45分後、反応混合物をセライトでろ過し、EtOAcで洗浄した。次いで、減圧下で混合物を濃縮し、標題の化合物を得、これを更に精製することなく用いた：LCMS m/z 259.4 [M - CH₃O]⁺。

【0176】

工程D．メチル2 - メチル - 4 - (4 - オキシシクロヘキシル) ベンゾアート

実施例13、工程Cからの標題の化合物(610mg、2.10mmol)の酢酸(7.8mL)及び水(2.6mL)中の溶液を80℃で攪拌した。2時間後、混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮した。得られた油状物質をエーテルで希釈し、次いで、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~50%EtOAc、次いでヘキサン中の50~100%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 215.4 [M - CH₃O]⁺；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 7.88(d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.14 - 7.10(m, 2H)、3.88(s, 3H)、3.05 - 3.00(m, 1H)、2.59(s, 3H)、2.51(app dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 4H)、2.24 - 2.20(m, 2H)、1.97 - 1.92(m, 2H)。

10

【0177】

工程E．メチル4 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - メチルベンゾアート

実施例13、工程Dからの標題の化合物(232mg、0.942mmol)のTHF(5.0mL)中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(71.3mg、1.88mmol)を加えた。45分後、飽和NH₄Cl水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して標題の化合物を得、これを更に精製することなく用いた：LCMS m/z 249.4 [M + H]⁺。

20

【0178】

工程F．メチル4 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 2 - メチルベンゾアート

実施例13、工程Eからの標題の化合物(234mg、0.942mmol)のDCM(4.7mL)中の溶液に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン(0.318mL、1.41mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸銀(266mg、1.04mmol)を加えた。得られた溶液を0℃まで冷却し、ヨードメタン(0.071mL、1.13mmol)を加えた。30分後、反応混合物を室温まで加温し、この温度に3時間維持し、この時点でセライトを通してろ過し、DCMで洗浄した。減圧下で反応混合物を濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~30%EtOAc、次いでヘキサン中の30~100%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た。主要な異性体(トランスシクロヘキシル)についての分析データ：LCMS m/z 263.17 [M + H]⁺；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 7.85(d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.08 - 7.06(m, 2H)、3.86(s, 3H)、3.38(s, 3H)、3.24 - 3.17(m, 1H)、2.58(s, 3H)、2.49(dt, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H)、2.21 - 2.18(m, 2H)、1.94 - 1.92(m, 2H)、1.54 - 1.46(m, 2H)、1.39 - 1.30(m, 2H)。

30

40

【0179】

工程G．[4 - (トランス - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 2 - メチルフェニル] メタノール

実施例13、工程Fからの標題の化合物(90.0mg、0.343mmol)のTH

50

F (1 . 7 m L) 中の冷却溶液 (- 7 8) に、DIBAL - H (1 . 0 3 m L 、トルエン中に 1 . 0 M 、 1 . 0 3 m m o l) を加えた。30 分後、反応混合物を 0 まで加温した。2 時間後、MeOH (0 . 1 4 0 m L) を加えることにより反応混合物の反応を停止した。得られた混合物をジエチルエーテル及び飽和酒石酸ナトリウム / カリウム水溶液で希釈し、透明な相分離が得られるまで急速に撹拌した。次いで、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、標題の化合物を得、これを更に精製することなく用いた。

【 0 1 8 0 】

工程 H . エチル 1 - [6 - (2 - { [4 - (トランス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 2 - メチルベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

10

実施例 8、工程 F に記載された化学を用い、実施例 13、工程 G からの標題の化合物と、実施例 1、工程 B からの標題の化合物との光延カップリングにより標題の化合物を調製した。: LCMS m/z 594.7 [M+H]⁺。

【 0 1 8 1 】

工程 I . 1 - [6 - (2 - { [4 - (トランス) - 4 - メトキシシクロヘキシル) - 2 - メチルベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 1、工程 D に記載された化学を用い、実施例 13、工程 H からの標題の化合物の加水分解により標題の化合物を調製した: LCMS m/z 566.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) : 8.29 (s, 1 H), 8.08 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.71 - 7.68 (m, 2 H), 7.46 - 7.42 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.18 - 3.13 (m, 1 H), 2.43 - 2.40 (m, 1 H), 2.08 - 2.06 (m, 2 H), 1.79 - 1.76 (m, 2 H), 1.48 - 1.42 (m, 2 H), 1.24 - 1.17 (m, 2 H)。

20

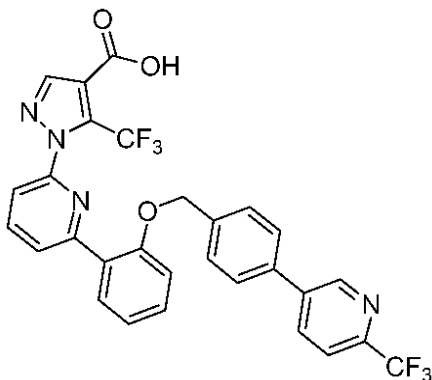
【 0 1 8 2 】

実施例 14

30

【 0 1 8 3 】

【 化 4 6 】



40

【 0 1 8 4 】

工程 A . エチル 1 - [6 - (2 - { [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 2、工程 A からの生成物 (300 mg, 0.549 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (153 mg, 0.604 mmol)、ビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (0) (25.0 mg, 0.037 mmol) 及び酢酸カリウム (135 mg, 1.37 mmol) でバイアルを満たした。混合物に窒素を流し、次いで、脱気

50

した1,4-ジオキサン(2.7 mL)を加えた。バイアルに蓋をし、15時間攪拌し、この時点で、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~20% EtOAc、次いでヘキサン中の20~100% EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 594.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.16 (s, 1H)、8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、7.39 - 7.37 (m, 1H)、7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、5.21 (s, 2H)、4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H)、1.39 (s, 12H)。

【0185】

工程B. エチル5-(トリフルオロメチル)-1-{6-[2-(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例14、工程Aからの標題の化合物(14.0 mg、0.024 mmol)を含むバイアルに、3-ブromo-6-トリフルオロメチルピリジン(6.4 mg、0.028 mmol)及びトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.7 mg、0.0024 mmol)を加えた。アセトニトリル(0.500 mL)及び炭酸ナトリウム(0.059 mL, 水中に1.0 M、0.059 mmol)を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応バイアルに蓋をし、予め加熱した油浴(70)に入れた。6時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いでシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した: LCMS m/z 613.2 [M+H]⁺。

【0186】

工程C. 5-(トリフルオロメチル)-1-{6-[2-(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピリジン-2-イル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

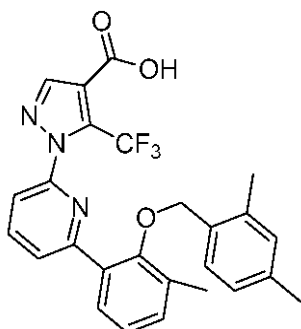
実施例14、工程Bからの標題の化合物の1,4-ジオキサン(0.500 mL)中の溶液に水酸化リチウム(0.5 mL、水中に2.0 M、1.00 mmol)を加え、得られた混合物を50 で攪拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで1,4-ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の50~100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 585.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.36 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、8.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.47 - 7.43 (m, 1H)、7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、5.34 (s, 2H)。

【0187】

実施例15

【0188】

【化47】



【0189】

工程A．エチル1-〔6-(2-ヒドロキシ-3-ヨードフェニル)ピリジン-2-イル〕-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例1、工程Bからの標題の化合物(2.00g、5.30mmol)及び硫酸銀(1.653g、5.30mmol)のEtOH(53mL)中の懸濁液に、ヨウ素(1.35g、5.30mmol)を加えた。得られた懸濁液を室温で激しく攪拌した。4時間後、反応混合物をEtOAcで希釈し、有機層を、水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び飽和NaHCO₃水溶液で連続的に洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~15%EtOAc、次いでヘキサン中の15%EtOAc、次いでヘキサン中の15~100%EtOAc；
 標題の化合物は遅く溶出する異性体である)による精製により、パラ-ヨード異性体から
 標題の化合物を分離した：LCMS m/z 504.5[M+H]⁺；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 13.08(s, 1H)、8.17(s, 1H)、8.10(t, J=8.0Hz, 1H)、8.06(d, J=8.0Hz, 1H)、7.86(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H)、7.82(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H)、7.52(d, J=7.5Hz, 1H)、6.75(t, J=8.0Hz, 1H)、4.33(q, J=7.0Hz, 2H)、1.43(t, J=7.0Hz, 3H)。

【0190】

工程B．エチル1-(6-{2-〔(2,4-ジメチルベンジル)オキシ〕-3-ヨードフェニル}ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例15、工程Aからの標題の化合物(200mg、0.397mmol)、2,4-ジメチルベンジルアルコール(81.0mg、0.596mmol)及びトリフェニルホスフィン(156mg、0.596mmol)のDCM(2mL)中の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.114mL、0.596mmol)を加え、得られた混合物を室温で攪拌した。18時間後、減圧下で反応混合物を濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~20%EtOAc、次いでヘキサン中の20~100%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 594.8[M+H]⁺；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.17(s, 1H)、8.02(d, J=8.0Hz, 1H)、7.92(d, J=7.5Hz, 1H)、7.85-7.81(m, 2H)、7.60(d, J=7.5Hz, 1H)、7.13(d, J=7.5Hz, 1H)、7.05(t, J=7.5Hz, 1H)、6.95-6.92(m, 2H)、4.69(s, 2H)、4.41(q, J=7.0Hz, 2H)、2.30(s, 3H)、2.17(s, 3H)、1.43(t, J=7.0Hz, 3H)。

【0191】

工程C．エチル1-(6-{2-〔(2,4-ジメチルベンジル)オキシ〕-3-メチルフェニル}ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例15、工程Bからの生成物(40mg、0.064mmol)、トリメチルボロ

10

20

30

40

50

キシシ(49 mg、50重量%、0.193 mmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン錯体(5.3 mg、0.006 mmol)をバイアルに満たした。炭酸ナトリウム(0.161 mL、1.0 M水溶液、0.161 mmol)及びTHF(0.25 mL)を加え、窒素パージにより、得られた懸濁液を脱気した。次いで、バイアルに蓋をし、予め加熱した油浴(65)に入れた。18時間後、混合物を室温まで冷却し、次いで水に注ぎ入れた。水層をEtOAcで抽出し、減圧下で有機層を濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~20% EtOAc、次いでヘキサン中の20~100% EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 510.8 [M+H]⁺。

10

【0192】

工程D. 1 - (6 - {2 - [(2,4-ジメチルベンジル)オキシ] - 3 - メチルフェニル}ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例15、工程Cからの標題の化合物(12.0 mg、0.023 mmol)の1,4-ジオキサン(1.5 mL)中の溶液に、水酸化リチウム(0.5 mL、水中に2.0 M、1.00 mmol)を加え、得られた混合物を50で撹拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより、反応混合物を酸性にし、次いで1,4-ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の40~100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 482.8 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) 8.30(s, 1H)、8.08(t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.95(d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.74(d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.45(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)、7.35-7.32(m, 1H)、7.18(t, J = 7.5 Hz, 1H)、6.91-6.86(m, 3H)、4.52(s, 2H)、2.27(s, 3H)、2.21(s, 3H)、2.06(s, 3H)。

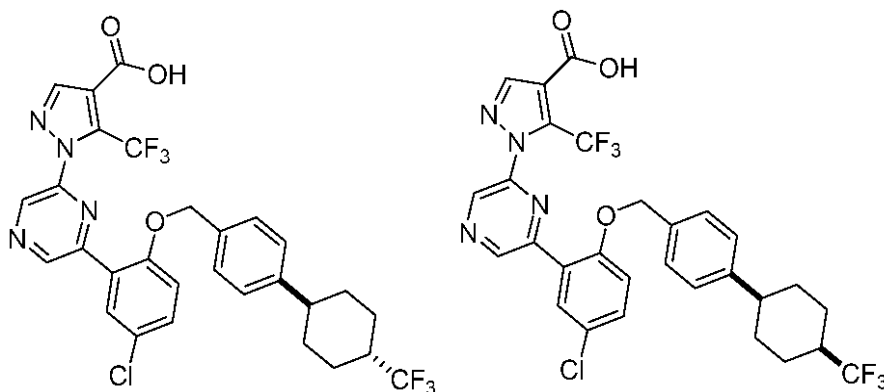
20

【0193】

実施例16

【0194】

【化48】



30

40

【0195】

工程A. 2 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル)フェノール

2,6-ジクロロピラジン(1.00 g, 6.71 mmol)、2-ヒドロキシフェニルボロン酸(972 mg、7.05 mmol)及びトランスジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(471 mg、0.671 mmol)の混合物に、アセトニトリル(20 mL)及び炭酸ナトリウム(13.4 mL、水中に1.0 M、13.4 mmol)を加え、窒素パージにより、得られた混合物を脱気した。反応フラスコに還流冷却器を取り付け、次いで予め加熱した油浴(75)中に入れ、急速に撹拌した。5時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで水中に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。

50

有機層を分離し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～25% EtOAc、次いでヘキサン中の25～100% EtOAc）により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 207.6 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 11.64 (s, 1H)、9.11 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、7.85 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)、7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

【0196】

工程B. エチル1-[6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例16、工程Aからの標題の化合物(0.500g、2.42mmol)のエタノール(20mL)中の溶液に、ヒドラジン水和物(3.25mL、35% v/v、36.3mmol)を加えた。反応フラスコに還流冷却器を取り付け、反応混合物を80 で攪拌した。12時間後、混合物を室温まで冷却し、ここで、黄色の固体が沈殿した。固体をヘキサンで粉碎し、ろ過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥した：LCMS m/z 203.2 [M+H]⁺。粗ピラジニルヒドラジンのアセトニトリル(10mL)中の溶液に、トリエチルアミン(0.675mL、4.84mmol)及びエチル2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブチレート(0.872g、3.63mmol)を加えた。室温で40分後、反応混合物を60 の槽中に置き、30分間攪拌し、この時点で反応混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～60% EtOAc、次いでヘキサン中の60～100% EtOAc）により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 379.1 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 10.98 (s, 1H)、9.35 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.93 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)、7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

【0197】

工程C. 1-{6-[5-クロロ-2-(4-[トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル)オキシ]フェニル]ピラジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び1-{6-[5-クロロ-2-(4-[シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル)オキシ]フェニル]ピラジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例16、工程Bからの標題の化合物(100.0mg、0.264mmol)、実施例8、工程Eからの標題の化合物(102mg、0.397mmol)及びトリフェニルホスフィン(104mg、0.397mmol)のDCM(7mL)中の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.077mL、0.397mmol)を加え、得られた混合物を室温で攪拌した。18時間後、減圧下で反応混合物を濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の0～20% EtOAc、次いでヘキサン中の20～100% EtOAc）により精製し、標題の化合物を得た。最初に溶出する化合物はトランス異性体である：LCMS m/z 619.2 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.44 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.00 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)、7.46-7.43 (m, 1H)、7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.16-7.12 (m, 2H)、5.18 (s, 2H)、4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、2.54-2.51 (m, 1H)、2.11-2.00 (m, 5H)、1.50-1.45 (m, 4H)、1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。二番目に溶出する化合物はシス異性体である：LCMS m/z 619.2 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.46 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.01 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1

10

20

30

40

50

H)、7.47 - 7.44 (m, 1H)、7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.17 - 7.13 (m, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、2.74 - 2.71 (m, 1H)、2.36 - 2.29 (m, 1H)、2.01 - 1.90 (m, 4H)、1.81 - 1.71 (m, 4H)、1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0198】

工程D. エチル 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピラジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート及びエチル 1 - { 6 - [5 - クロロ - 2 - ({ 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ベンジル}オキシ)フェニル]ピラジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

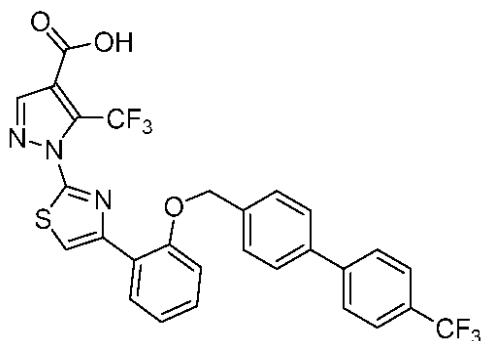
実施例16、工程Cからの標題の化合物の1,4-ジオキササン(1mL)中の別々の溶液に、水酸化リチウム(0.5mL、2.0M水溶液、1.00mmol)を加え、得られた混合物を50で攪拌した。30分後、塩酸水溶液を加えることにより反応混合物を酸性にし、次いで1,4-ジオキササンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の40~100%アセトニトリル(それぞれ0.1%v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た。トランス異性体についての分析データ: LCMS m/z 591.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) 9.37 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、7.78 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)、7.54 - 7.50 (m, 1H)、7.37 - 7.34 (m, 3H)、7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、5.23 (s, 2H)、2.55 - 2.49 (m, 1H)、2.35 - 2.32 (m, 1H)、1.96 - 1.85 (m, 4H)、1.55 - 1.36 (m, 4H)。シス異性体についての分析データ: LCMS m/z 591.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) 9.38 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.78 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)、7.54 - 7.50 (m, 1H)、7.39 - 7.34 (m, 3H)、7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)、2.76 - 2.73 (m, 1H)、2.52 - 2.48 (m, 1H)、1.82 - 1.77 (m, 2H)、1.75 - 1.70 (m, 6H)。

【0199】

実施例17

【0200】

【化49】



【0201】

工程A. エチル 1 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

エチル 1 - (アミノカルボノチオイル) - 5 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (470mg、1.65mmol、J. Comb. Chem. 2002, 4, 23 - 32 に従って調製) 及び 2

- ブロモ - 2' - メトキシアセトフェノン (377 mg、1.65 mmol) のエタノール (8 mL) 中の溶液を 80 に加熱した。1 時間後、混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 55 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を灰色がかった白色の固体として得た：LCMS m/z 398.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.26 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H)、8.13 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.37 (ddd, J = 8.9, 6.5, 1.8 Hz, 1H)、7.12 - 7.01 (m, 2H)、4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、4.02 (s, 3H)、1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0202】

10

工程 B . エチル 1 - [4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 17、工程 A からの標題の化合物 (353 mg、0.888 mmol) の DCM (6.3 mL) 中の冷却溶液 (0) に、BBr₃ (2.67 mL、DCM 中に 1.0 M、2.67 mmol) を滴下して加えた。添加が完了した後、混合物を室温まで加温した。1 時間後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止し、DCM で抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 60 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を黄色の固体として得た：LCMS m/z 384.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 10.17 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.67 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H)、7.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、7.09 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H)、6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、4.45 (m, 2H)、1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

【0203】

工程 C . 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [4 - (2 - { [4' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

標題の化合物を、実施例 2、工程 A ~ C に概説した方法と類似の方法により、直接、実施例 17、工程 B の標題の化合物から調製した：LCMS m/z 590.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 8.40 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.08 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)、7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.40 - 7.37 (m, 1H)、7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、5.43 (s, 2H)。

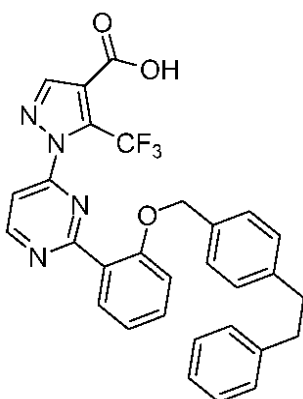
30

【0204】

実施例 18

【0205】

【化 50】



40

50

【0206】

工程A . エチル 1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

2 - クロロ - 6 - ヒドラジノピリミジン (1 . 0 0 g , 6 . 9 2 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 9 6 4 m L , 6 . 9 2 m m o l) のアセトニトリル (3 5 m L) 中の溶液に、エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブチレート (1 . 3 5 m L , 6 . 9 7 m m o l) を加えた。45分後、反応混合物を90の油浴中に入れた。1時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~60% EtOAc、次いでヘキサン中の60~100% EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 321.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz , C D C l ₃) 8.80 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 8.12 (s , 1 H) , 7.76 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 4.39 (q , J = 7.0 Hz , 2 H) , 1.39 (t , J = 7.0 Hz , 3 H) 。

10

【0207】

工程B . 1 - [2 - (2 - { [4 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例18、工程Aからの標題の化合物と、2 - メトキシフェニルボロン酸との鈴木カプリング、それに続く B B r ₃ による処理 (実施例8、工程A及びBに従い) により、ピリミジニルフェノールを得、これを実施例1、工程C及びDに従い処理し、標題の化合物とした：LCMS m/z 545.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz , d₆-DMSO) 9.20 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 8.42 (s , 1 H) , 7.88 (d , J = 5.5 Hz , 1 H) , 7.69 (dd , J = 8.0 , 2.0 Hz , 1 H) , 7.50 - 7.47 (m , 1 H) , 7.27 - 2.08 (m , 11 H) , 5.13 (s , 2 H) , 2.82 (s , 4 H) 。

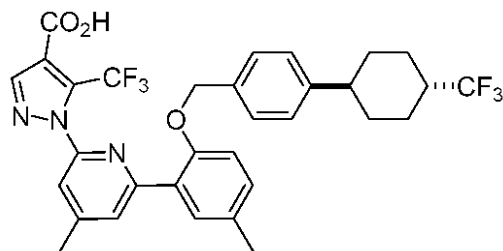
20

【0208】

実施例19

【0209】

【化51】



30

【0210】

工程A . 2 - クロロ - 6 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 4 - ニトロピリジン

2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルボロン酸と2,6-ジクロロ-4-ニトロピリジンとの反応により、実施例1、工程Bに記載の方法に従い、標題の化合物を調製した：LCMS m/z 279.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz , C D C l ₃) 8.19 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.52 (d , J = 2.1 Hz , 1 H) , 7.44 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.28 (dd , J = 8.5 , 2.1 Hz , 1 H) , 6.83 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 3.72 (s , 3 H) , 2.42 (s , 3 H) 。

40

【0211】

工程B . ジ - tert - ブチル 1 - [6 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 4 - ニトロピリジン - 2 - イル] ヒドラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート

実施例19、工程Aからの標題の化合物 (1.5 g , 5.4 mmol) 、ジ - tert

50

- ブチルヒドラジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (1.375 g、5.92 mmol)、DPPF (360 mg、0.65 mmol)、Pd₂dab₃ (0.4 g、0.43 mmol)、Cs₂CO₃ (1.90 g、5.83 mmol) 及び 12 mL のトルエンの混合物を 100 で攪拌した。20 時間後、混合物を室温まで冷却し、次いで移動相としてヘキサン - EtOAc (20 : 1 ~ 4 ; 1 v / v) を用いたシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 375.6 ([M + H]⁺ 1 つの Boc 基の消失に相当するイオンの観察) ; ¹H NMR (400 MHz, acetone - d₆) 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.26 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)、1.54 (s, 9H)、1.47 (s, 9H)。

10

【0212】

工程 C . 2 - ヒドラジノ - 6 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 4 - ニトロピリジン

実施例 19、工程 B からの標題の化合物 (2.0 g、2.2 mmol)、23 mL の 1, 4 - ジオキサン及び濃 HCl (2 mL) の混合物を 14 時間攪拌した。濃 HCl (8 mL) を滴下して加えた。1 時間後、濃 HCl (4 mL) を滴下して加えた。4 時間後、反応混合物を水で希釈し、濃縮して固体形状とした。固体を更にエーテルで 2 回洗浄し、粗生成物の標題の化合物を得、これを更に精製することなく用いた：LCMS m/z 275.5 [M + H]⁺。

20

【0213】

工程 D . エチル 1 - [6 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) - 4 - ニトロピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール 4 - カルボキシレート

実施例 1、工程 A に記載した化学に従い、実施例 19、工程 C からの標題の化合物とエチル 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブチレートとの反応により標題の化合物を得た：LCMS m/z 451.6 [M + H]⁺。

【0214】

工程 E . エチル 1 - [4 - アミノ - 6 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 19、工程 D からの標題の化合物 (1.2 g、2.7 mmol)、DMF (15 mL)、水 (1.5 mL) 及び塩化スズ (II) 二水和物 (1.8 g、7.9 mmol) の混合物を 70 で 1.5 時間加熱し、ニトロ基を還元し、対応するヒドロキシルアミンに導いた。塩化スズ (II) 二水和物の第二の添加 (2.4 g、10.6 mmol) に続いて 100 で一晩加熱し、反応がわずかに進行した。水を加え、反応混合物をヘキサン - EtOAc で抽出した。有機層を分離し、シリカゲルのパッドに通した。50 psi の H₂ 雰囲気下、EtOAc : EtOH (100 mL、1 : 1 v / v) 中、Pd - ブラック (450 mg、4.2 mmol) を用いて水素化し、次いでろ過し、濃縮し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 421.6 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, acetone - d₆) 8.09 (s, 1H)、7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、7.13 (dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.82 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

40

【0215】

工程 F . エチル 1 - [4 - ヨード - 6 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 19、工程 E からの標題の化合物 (1.2 g、2.9 mmol) 及びヨウ素 (0.87 g、3.4 mmol) のクロロホルム (20 mL) 中の溶液に、亜硝酸 tert - ブチル (0.68 mL、0.59 mmol) を加えた。得られた混合物を 60 で 30 分間加熱し、冷却し、亜硫酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。ヘキサン - EtOAc で

50

抽出し、次いで、ヘキサン - EtOAc (20/1 ~ 7/1) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより標題の化合物を得た: LCMS m/z 532.6 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.25 (dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.93 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)、1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0216】

工程G. エチル 1 - [6 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) - 4 - ヨードピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

10

実施例 19、工程 F からの標題の化合物 (1 g、1.88 mmol) 及びヨードトリメチルシラン (3.6 mL) のクロロホルム 15 mL 中の溶液を 80 °C で 7 時間加熱した。ヨードトリメチルシランの第二の部分 (2 mL) を加え、90 °C での加熱を一晩続けた。減圧下で揮発性物質を除去した。トルエンを加え、減圧下で揮発性物質を除去した。最後に、無水 MeOH を加え、減圧下で揮発性物質を除去した。ヘキサン : EtOAc (20 : 1 ~ 純粋な EtOAc) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより標題の化合物を得た: LCMS m/z 518.6 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, acetone - d₆) 8.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 2 Hz, 1H)、7.18 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H)、6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、2.30 (s, 3H)、1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

【0217】

工程H. 1 - (クロロメチル) - 4 - [トランス] - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンゼン及び 1 - (クロロメチル) - 4 - [シス] - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンゼン

実施例 8、工程 E からの標題の化合物 (140 mg、0.542 mmol) のクロロホルム (1.4 mL) 中の溶液に、塩化チオニル (0.100 mL、1.37 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 15% EtOAc、次いでヘキサン中の 15 ~ 25% EtOAc) により精製し、シス : トランス異性体の混合物として標題の化合物を得た: LCMS m/z 241.6 [M - Cl]⁺。

30

【0218】

工程I. エチル 1 - {4 - ヨード - 6 - [5 - メチル - 2 - ({4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル} オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 19、工程 G からの標題の化合物 (150 mg、0.289 mmol)、実施例 19、工程 H からの標題の化合物 (100 mg、0.361 mmol)、Cs₂CO₃ (141 mg、0.434 mmol) 及び DMF (1 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。2 N HCl を加え、反応混合物を、ヘキサン及び EtOAc の混合物で抽出した。一緒にした有機層を濃縮し、分取用 TLC (ヘキサン中の 20% EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 758.7 [M + H]⁺。

40

【0219】

工程J. 1 - {4 - メチル - 6 - [5 - メチル - 2 - ({4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル} オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 19、工程 I からの標題の化合物 (20 mg、0.026 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (10.7 mg、0.009 mmol)、K₂CO₃ (11 mg、0.08 mmol)、トリメチルボロキシン (11.6 mg、0.09 mmol) 及びジオキサン (

50

0.5 mL)の混合物を、マイクロ波反応器中、140 で1時間加熱し、冷却し、ヘキサンで希釈し、シリカゲルのパッドにジクロロメタンにより溶出することにより通した。減圧下で溶媒を除去した。1,4-ジオキサン(0.1 mL)、MeOH(0.1 mL)及び3N NaOH(0.1 mL)の混合物と、50 で15分間処理し、次いでYMC C-18カラムを用いた逆相HPLC(水中の45~95%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により標題の化合物を得た: LCMS m/z 618.8 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, acetone-d₆)、8.17(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.75(d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.48(s, 1H)、7.41(d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.27(d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.20(dd, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1H)、7.12(d, J = 8.4 Hz, 1H)、2.43(s, 3H)、2.29(s, 3H)、2.59(m, 1H)、1.96(m, 2H)、1.67-1.39(m, 4H)。

10

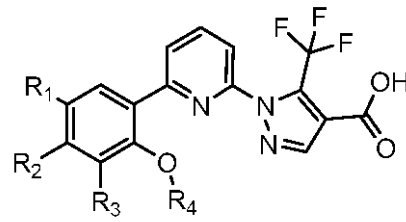
【0220】

表1中の化合物を、実施例1~19に記載の化学を用いて調製した。

【0221】

【表 1 - 1】

表 1



項目	R1	R2	R3	R4	MS
20	-CF ₃	H	H		592.1 [M + H] ⁺
21	H	H	H		546.2 [M + H] ⁺
22	H	H	H		572.1 [M + Na] ⁺
23	H	H	H		584.1 [M + H] ⁺
24	Me	H	H		598.7 [M + H] ⁺
25	Me	H	H		564.6 [M + H] ⁺
26	Me	H	H		528.4 [M - H] ⁻
27	Br	H	H		624.5 [M + H] ⁺
29	cPr	H	H		584.5 [M + H] ⁺
30	CF ₃	H	H		618.2 [M + H] ⁺
31	CF ₃	H	H		652.3 [M + H] ⁺
32	CF ₃	H	H		602.2 [M + H] ⁺
33	H	H	H		584.4 [M + H] ⁺
34	H	H	H		568.1 [M + H] ⁺

【 0 2 2 2 】

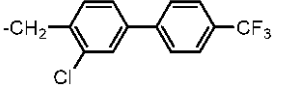
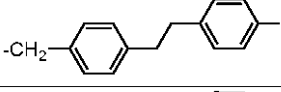
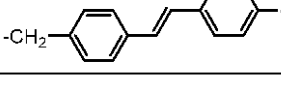
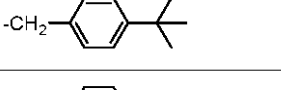
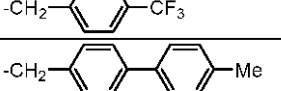
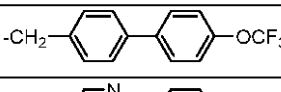
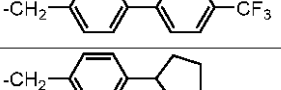
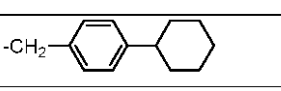
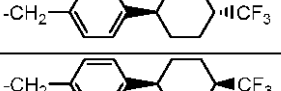

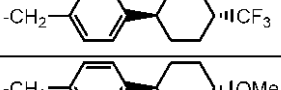
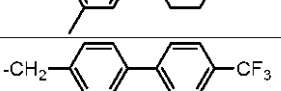
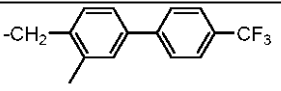
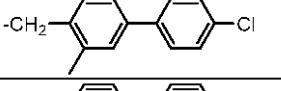
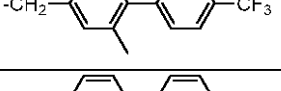
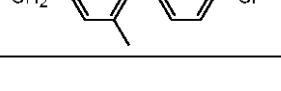




10

20

30

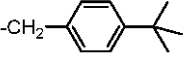
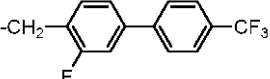
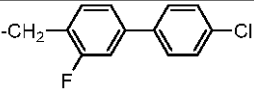
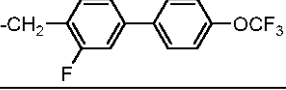
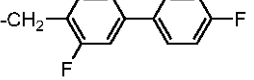
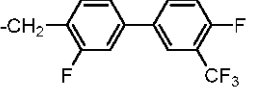
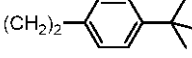
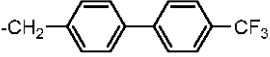
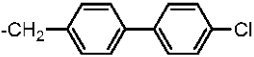
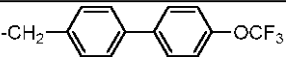
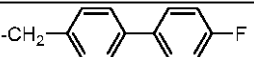
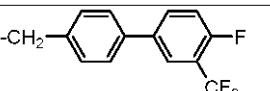
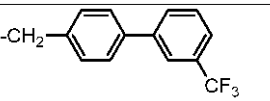
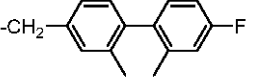
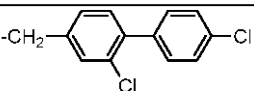
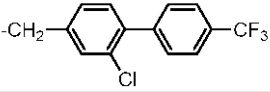
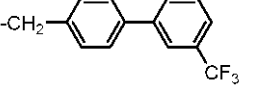
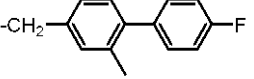
40

【表 1 - 2】

35	H	H	H		618.0 [M + H] ⁺	
36	H	H	H		562.5 [M + H] ⁺	
37	H	H	H		610.5 [M + H] ⁺	
38	Me	H	H		510.6 [M + H] ⁺	10
39	Me	H	H		522.5 [M + H] ⁺	
40	H	H	H		552.2 [M + Na] ⁺	
41	H	H	H		600.2 [M + H] ⁺	
42	Me	H	H		599.6 [M + H] ⁺	
43	H	H	H		508.6 [M + H] ⁺	20
44	H	H	H		522.6 [M + H] ⁺	
45	H	H	H		590.5 [M + H] ⁺	
46	H	H	H		590.5 [M + H] ⁺	
47	Me	H	I		730.6 [M + H] ⁺	
48	Cl	H	I		750.6 [M + H] ⁺	30
49	H	H	I		692.9 [M + H] ⁺	
50	cPr	H	H		624.2 [M + H] ⁺	
51	H	H	H		598.2 [M + H] ⁺	
52	H	H	H		586.2 [M + Na] ⁺	
53	H	H	H		598.2 [M + H] ⁺	40
54	H	H	H		564.2 [M + H] ⁺	

【 0 2 2 3 】

【表 1 - 3】

55	H	H	H		496.6 [M + H] ⁺	
56	H	H	H		602.4 [M + H] ⁺	
57	H	H	H		568.5 [M + H] ⁺	
58	H	H	H		618.4 [M + H] ⁺	10
59	H	H	H		552.4 [M + H] ⁺	
60	H	H	H		620.4 [M + H] ⁺	
61	H	H	H		510.5 [M + H] ⁺	
62	F	H	H		602.3 [M + H] ⁺	20
63	F	H	H		566.3 [M - H] ⁻	
64	F	H	H		618.3 [M + H] ⁺	
65	F	H	H		552.4 [M + H] ⁺	
66	F	H	H		620.4 [M + H] ⁺	
67	F	H	H		602.4 [M + H] ⁺	30
68	H	H	H		562.6 [M + H] ⁺	
69	H	H	H		584.0 [M + H] ⁺	
70	H	H	H		618.0 [M + H] ⁺	
71	Me	H	H		598.2 [M + H] ⁺	40
72	H	H	H		548.2 [M + H] ⁺	

【 0 2 2 4 】

【表 1 - 4】

73	H	H	H		548.5 [M - H] ⁻
74	H	H	H		564.4 [M - H] ⁻
75	H	H	H		548.5 [M - H] ⁻
76	H	H	H		598.4 [M - H] ⁻
77	H	H	H		568.5 [M - H] ⁻
78	H	H	H		596.2 [M + Na] ⁺
79	H	H	H		552.2 [M + H] ⁺
80	H	H	H		584.0 [M + H] ⁺
81	H	H	H		602.1 [M + Na] ⁺
82	H	H	H		617.8 [M + H] ⁺
83	H	H	H		617.8 [M + H] ⁺
84	Me	H	H		612.2 [M + H] ⁺
85	Me	H	H		580.1 [M + Na] ⁺
86	Me	H	H		600.0 [M + Na] ⁺
87	Me	H	H		590.0 [M + H] ⁺
88	Me	H	H		482.1 [M + H] ⁺
89	H	H	H		619.1 [M + H] ⁺
90	H	H	H		566.1 [M + H] ⁺

10

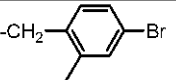
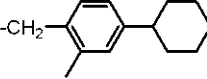
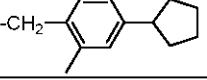
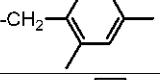
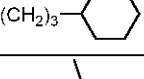
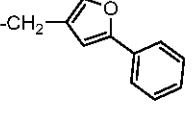
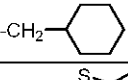
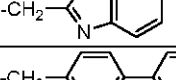
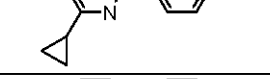
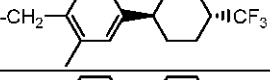
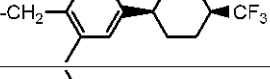
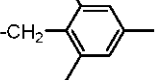
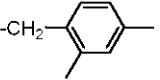
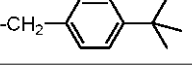
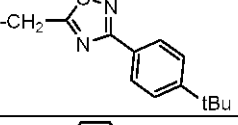
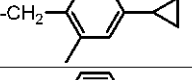
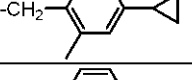
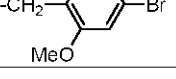
20

30

40

【 0 2 2 5 】

【表 1 - 5】

91	H	H	H		534.0 [M + H] ⁺
92	H	H	H		558.1 [M + Na] ⁺
93	H	H	H		544.1 [M + Na] ⁺
94	H	H	H		468.0 [M + H] ⁺
95	Me	H	H		488.0 [M + H] ⁺
96	Me	H	H		556.1 [M + Na] ⁺
97	Me	H	H		460.0 [M + H] ⁺
98	Me	H	H		511.1 [M + H] ⁺
99	H	H	H		625.4 [M + H] ⁺
100	H	H	H		604.4 [M + H] ⁺
101	H	H	H		604.5 [M + H] ⁺
102	Me	H	H		518.0 [M + Na] ⁺
103	CF3	H	H		536.6 [M + H] ⁺
104	CF3	H	H		564.6 [M + H] ⁺
105	Me	H	H		578.6 [M + H] ⁺
106	Me	H	H		508.6 [M + H] ⁺
107	CF3	H	H		584.5 [M + H] ⁺
108	H	H	H		548.0 [M + H] ⁺

【 0 2 2 6 】

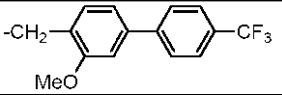
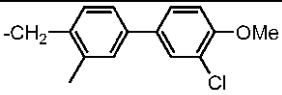

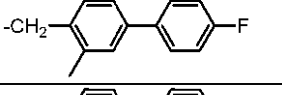
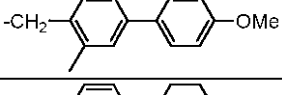
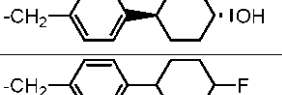
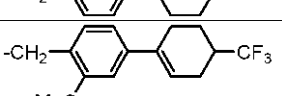

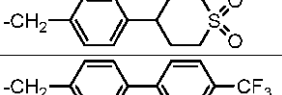
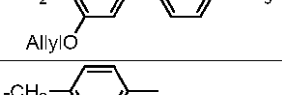
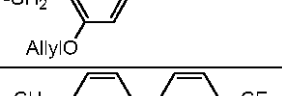
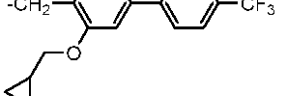
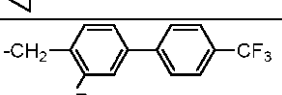
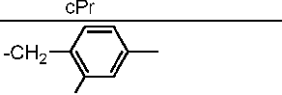
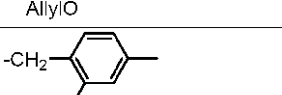
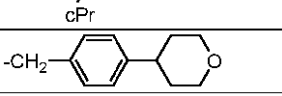
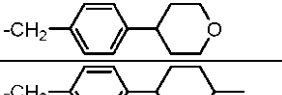


10

20

30

40

【表 1 - 6】

109	H	H	H		614.1 [M + H] ⁺	
110	H	H	H		616.2 [M + Na] ⁺	
111	H	H	H		566.2 [M + Na] ⁺	
112	H	H	H		570.0 [M + Na] ⁺	10
113	H	H	H		582.0 [M + Na] ⁺	
114	H	H	H		538.8 [M + H] ⁺	
115	H	H	H		540.9 [M + H] ⁺	
116	H	H	H		618.1 [M + H] ⁺	
117	H	H	H		540.5 [M + H] ⁺	20
118	H	H	H		572.5 [M + H] ⁺	
119	H	H	H		640.2 [M + H] ⁺	
120	Me	H	H		524.6 [M + H] ⁺	
121	H	H	H		564.2 [M + H] ⁺	30
122	H	H	H		624.2 [M + H] ⁺	
123	H	H	H		510.6 [M + H] ⁺	
124	Me	H	H		530.7 [M + H] ⁺	
125	H	H	H		546.6 [M + Na] ⁺	40
126	Cl	H	H		580.6 [M + Na] ⁺	
127	H	H	H		536.7 [M + H] ⁺	

【 0 2 2 7 】

【表 1 - 7】

128	H	H	H		536.9 [M + H] ⁺
129	Cl	H	H		568.7 [M - H] ⁻
130	Cl	H	H		568.8 [M - H] ⁻
131	H	H	H		548.8 [M - H] ⁻
132	H	H	H		548.8 [M - H] ⁻
133	Cl	H	H		616.6 [M + Na] ⁺
134	Cl	H	H		630.8 [M - H] ⁻
135	Cl	H	H		626.7 [M - H] ⁻
136	Me	H	H		538.8 [M + H] ⁺
137	Me	H	H		550.9 [M + H] ⁺
138	Me	H	H		550.9 [M + H] ⁺
139	H	H	H		608.8 [M + H] ⁺
140	Me	H	H		566.6 [M + H] ⁺
141	Me	H	H		586.6 [M + H] ⁺
142	H	H	H		550.9 [M - H] ⁻
143	cPr	H	H		508.8 [M + H] ⁺
144	Cl	H	H		500.7 [M - H] ⁻
145	H	H	H		562.4 [M - H] ⁻
146	H	Cl	H		578.5 [M + H] ⁺
147	H	F	H		586.5 [M+Na] ⁺
148	H	F	H		620.5 [M+Na] ⁺
149	H	F	H		602.6 [M + H] ⁺

【 0 2 2 8 】

10

20

30

40

【表 1 - 8】

150	H	H	cPr		508.8 [M + H] ⁺
151	H	H	Cl		500.7 [M - H] ⁻
152	Me	H	Cl		516.7 [M + H] ⁺
153	I	H	H		592.7 [M - H] ⁻
154	H	H	I		592.7 [M - H] ⁻
155	Me	H	Cl		530.7 [M + H] ⁺
156	Me	H	Cl		556.7 [M + H] ⁺
157	Me	H	Cl		522.6 [M + H] ⁺
158	H	H	H		580.0 [M + H] ⁺
159	H	H	Me		604.9 [M + H] ⁺
160	H	H	Me		604.9 [M + H] ⁺
161	-CF ₃	H	H		612.6 [M + H] ⁺
162	Cl	H	H		558.5 [M + H] ⁺
163	H	H	H		508.6 [M + H] ⁺
164	H	H	H		524.5 [M + H] ⁺
165	H	H	H		516.6 [M + H] ⁺
166	Cl	H	H		578.4 [M - H] ⁻

【 0 2 2 9 】

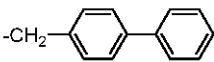
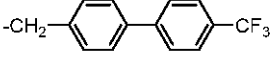
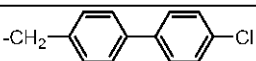
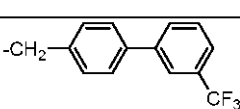
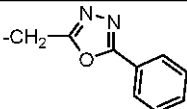
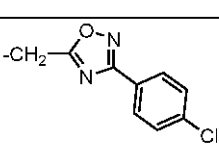
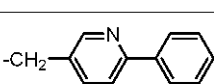
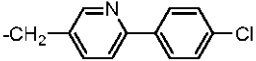
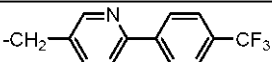
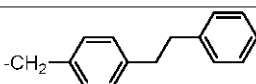
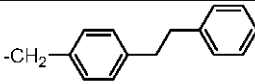
10

20

30

40

【表 1 - 9】

167	Cl	H	H		550.2 [M + H] ⁺
168	Cl	H	H		618.2 [M + H] ⁺
169	Cl	H	H		584.2 [M + H] ⁺
170	Cl	H	H		618.2 [M + H] ⁺
171	H	H	H		508.5 [M + H] ⁺
172	H	H	H		542.4 [M + H] ⁺
173	H	H	H		517.5 [M + H] ⁺
174	H	H	H		551.4 [M + H] ⁺
175	H	H	H		585.4 [M + H] ⁺
176	Me	H	H		558.5 [M + H] ⁺
177	F	H	H		562.5 [M + H] ⁺

10

20

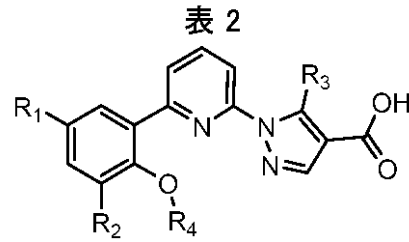
【 0 2 3 0 】

表 2 中の化合物を、実施例 1 ~ 9 に記載の化学を用いて調製した。

【 0 2 3 1 】

30

【表 2 - 1】



項目	R1	R2	R3	R4	MS
178	H	H	Me		490.2 [M + H] ⁺
179	Cl	H	Me		524.1 [M + H] ⁺
180	H	H	Me		462.2 [M + H] ⁺
181	Cl	H	Me		496.1 [M + H] ⁺
182	H	H	Me		496.1 [M + H] ⁺
183	H	H	Me		529.9 [M + H] ⁺
184	H	H	CF ₂ H		532.0 [M + H] ⁺
185	H	H	CF ₂ H		566.2 [M + H] ⁺
186	H	H	CF ₂ H		526.2 [M + H] ⁺
187	Cl	H	CF ₂ H		566.0 [M + H] ⁺
188	Cl	H	CF ₂ H		600.0 [M + H] ⁺
189	H	H	CF ₂ H		582.0 [M + H] ⁺

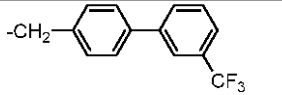
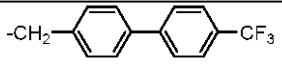
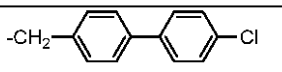
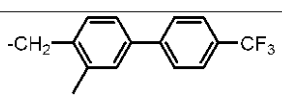

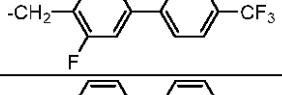
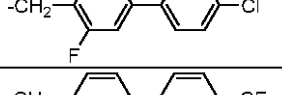

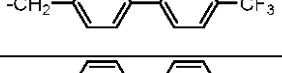
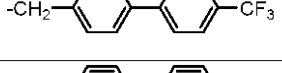
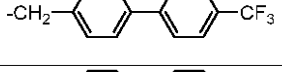
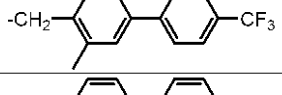
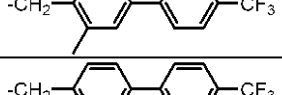
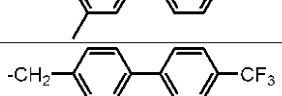
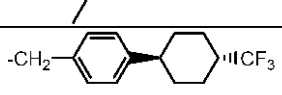

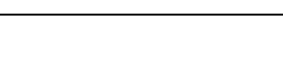
【 0 2 3 2 】

10

20

30

【表 2 - 2】

190	H	H	CF ₂ H		566.1 [M + H] ⁺
191	Me	H	CF ₂ H		580.5 [M + H] ⁺
192	Me	H	CF ₂ H		546.5 [M + H] ⁺
193	H	H	CF ₂ H		580.5 [M + H] ⁺
194	H	H	CF ₂ H		546.5 [M + H] ⁺
195	H	H	CF ₂ H		584.4 [M + H] ⁺
196	H	H	CF ₂ H		550.4 [M + H] ⁺
197	H	H	Et		544.5 [M + H] ⁺
198	H	H	iPr		558.5 [M + H] ⁺
199	H	H	cPr		556.5 [M + H] ⁺
200	H	H	-CH ₂ OMe		560.5 [M + H] ⁺
201	H	H	Et		558.5 [M + H] ⁺
202	H	H	iPr		572.5 [M + H] ⁺
203	H	H	cPr		570.5 [M + H] ⁺
204	H	H	-CH ₂ OMe		574.5 [M + H] ⁺
205	H	H	CF ₂ H		572.6 [M + H] ⁺
206	H	H	CF ₂ H		572.6 [M + H] ⁺

10

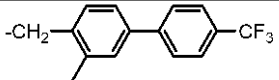
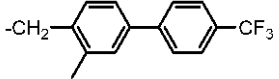
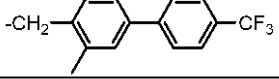
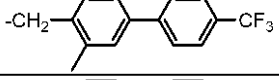
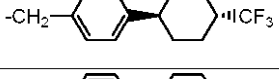
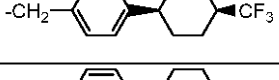
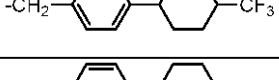

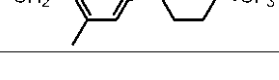
20

30

40

【 0 2 3 3 】

【表 2 - 3】

207	H	H	Pr		572.6 [M + H] ⁺
208	H	H	Ph		606.6 [M + H] ⁺
209	Cl	Cl	CF ₂ H		648.4 [M + H] ⁺
210	Cl	H	CF ₂ H		614.5 [M + H] ⁺
211	Cl	H	CF ₂ H		606.5 [M + H] ⁺
212	Cl	H	CF ₂ H		606.5 [M + H] ⁺
213	Cl	Cl	CF ₂ H		640.5 [M + H] ⁺
214	H	H	CF ₂ H		587.0 [M + H] ⁺
215	H	H	CF ₂ H		587.0 [M + H] ⁺

10

20

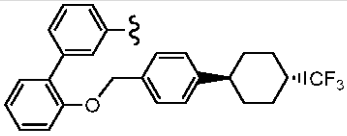
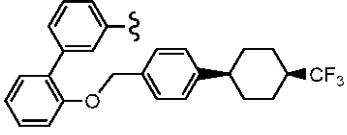
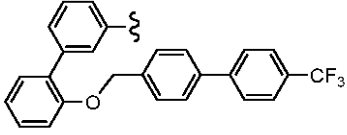
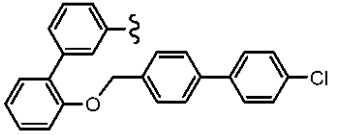
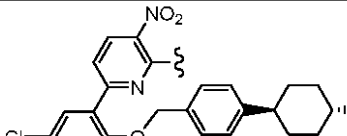
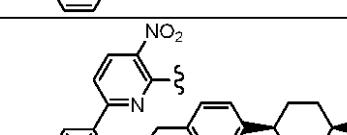
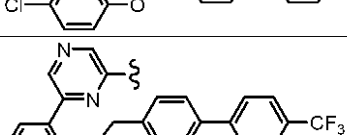
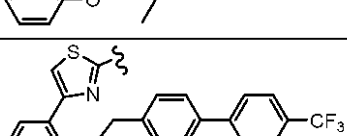
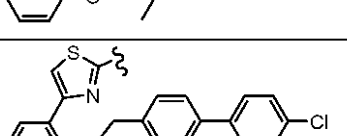
【 0 2 3 4 】

表 3 中の化合物を、実施例 1 ~ 19 に記載の化学を用いて合成した。

【 0 2 3 5 】

【表 3 - 1】

表 3

項目	R	MS
216		589.5 [M + H] ⁺
217		589.5 [M + H] ⁺
218		583.5 [M + H] ⁺
219		549.5 [M + H] ⁺
220		669.9 [M + H] ⁺
221		669.9 [M + H] ⁺
222		599.5 [M + H] ⁺
223		604.5 [M + H] ⁺
224		570.4 [M + H] ⁺

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

【表 3 - 2】

225		556.5 [M + H] ⁺
226		608.5 [M + H] ⁺
227		574.4 [M + H] ⁺
228		730.8 [M + H] ⁺
229		618.8 [M + H] ⁺
230		730.8 [M + H] ⁺
231		638.8 [M + H] ⁺
232		551.1 [M + H] ⁺
233		517.2 [M + H] ⁺

10

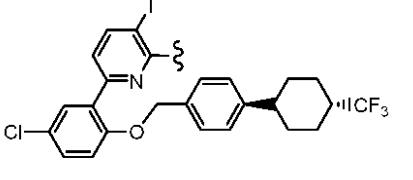
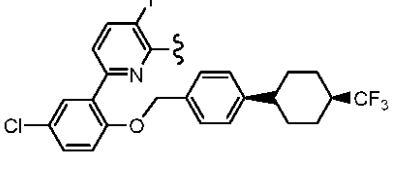
20

30

40

【 0 2 3 7 】

【表 3 - 3】

234		750.9 [M + H] ⁺
235		750.9 [M + H] ⁺

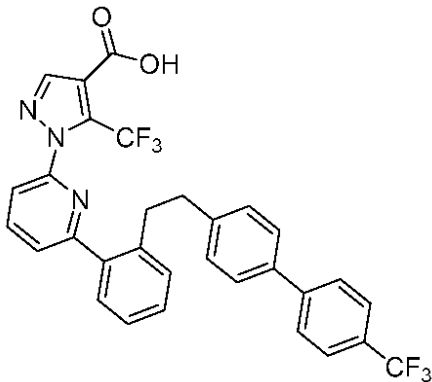
10

【0238】

実施例 236

【0239】

【化52】



20

【0240】

工程 A . エチル 1 - (6 - { 2 - [(4 - メトキシフェニル) エチニル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

30

実施例 1、工程 B から の 標 題 の 化 合 物 (374 mg、0.991 mmol) 及 び ピリジン (0.241 mL、2.97 mmol) の DCM (5 mL) 中 の 冷 却 溶 液 (0) に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.251 mL、1.487 mmol) を加えた。すぐに冷却槽を取り除き、反応混合物を室温で撹拌した。45分後、反応混合物を水中に注ぎ入れ、DCMで抽出した。層を分離し、有機層を減圧下で濃縮し、次の工程に用いるのに十分に純粋な材料を得た：LCMS m/z 510.0 [M + H]⁺。未精製のトリフラートを含むフラスコに、ヨウ化銅 (I) (56.1 mg、0.294 mmol)、トランス - ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (68.9 mg、0.098 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (1.088 g、2.94 mmol) 及び 4 - メトキシフェニルアセチレン (195 mg、1.47 mmol) を加えた。フラスコに窒素を流し、アセトニトリル (5 mL) を加えた。窒素を用いて混合物を脱気し、トリエチルアミン (1.00 mL、7.17 mmol) を加え、得られた混合物を室温で撹拌した。20時間後、減圧下で反応混合を濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 30 % EtOAc、次いでヘキサン中の 30 ~ 100 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 492.1 [M + H]⁺；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.65 - 7.63 (m, 2H)、7.47 -

40

50

7.39 (m, 2H)、7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、3.82 (s, 3H)、1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0241】

工程B. エチル 1 - (6 - {2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] フェニル} ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例236、工程Aからの標題の化合物(255 mg、0.519 mmol)のEtOAc(3 mL)及びEtOH(3 mL)中の脱気した溶液に、酸化白金(IV)(175 mg)を加えた。三方向アダプタを備えた水素バルーンを反応混合物に取り付けた。次いで、反応フラスコを排出し、水素を再度充填した。この工程を3回繰り返した後、反応混合物を水素雰囲気下に置き、激しく攪拌した。2時間後、反応混合物をセライトでろ過し、EtOAcで洗浄した。減圧下で混合物を濃縮し、更に精製することなく用いた：LCMS m/z 496.2 [M+H]⁺。

10

【0242】

工程C. エチル 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (6 - {2 - [2 - (4 - {[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} フェニル) エチル] フェニル} ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例236、工程Bからの標題の化合物(177 mg、0.357 mmol)のDCM(3 mL)中の冷却溶液(0)に、三臭化ホウ素(1.07 mL、DCM中に1.0 M、1.07 mmol)を加えた。45分後、飽和NaHCO₃水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止し、次いで室温まで加温した。水層をDCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られたフェノールを更に精製することなく用いた：LCMS m/z 482.2 [M+H]⁺。前記で得られた生成物の冷却した(0)DCM溶液(5 mL)に、ピリジン(0.087 mL、1.07 mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.091 mL、0.536 mmol)を加え、得られた混合物を室温まで加温した。1時間後、飽和NaHCO₃水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止し、DCMで抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~40% EtOAc、次いでヘキサン中の40~100% EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 614.2 [M+H]⁺。

20

30

【0243】

工程D. 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [6 - (2 - {2 - [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] エチル} フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例236、工程Cからの標題の化合物(60.0 mg、0.098 mmol)、4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸(24.2 mg、0.127 mmol)及びトランス - ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(6.9 mg、0.010 mmol)でバイアルを満たした。アセトニトリル(0.400 mL)及び炭酸ナトリウム(0.244 mL、1.0 M水溶液、0.244 mmol)を加え、混合物を窒素で脱気した。次いで、バイアルに蓋をし、予め加熱した油浴(70)に入れた。15時間後、混合物を水及びDCMで希釈し、有機層を、DCMを用いてシリカゲル及びゼライトの短いパッドに通し、次いで、減圧下で濃縮した：LCMS m/z 610.4 [M+H]⁺。未精製の鈴木生成物の1,4 - ジオキサン(2.0 mL)中の溶液に、水酸化リチウム(1.0 mL、水中に2.0 M、2.00 mmol)を加え、得られた混合物を50 で攪拌した。1時間後、塩酸水溶液を加えることにより、反応混合物を酸性にし、次いで、1,4 - ジオキサンで希釈し、0.45ミクロンのシリンジフィルターに通した。逆相HPLC(水中の60~100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 582.4 [M+H]⁺；¹H NMR(500 MHz, d₆ - DMSO) 8.34 (s, 1H)、8

40

50

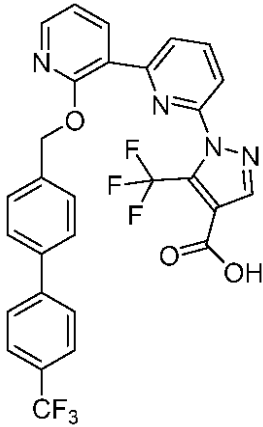
. 20 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.82 - 7.73 (m, 6H)、7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.44 - 7.34 (m, 4H)、6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、2.97 - 2.93 (m, 2H)、2.78 - 2.74 (m, 2H)。

【0244】

実施例237

【0245】

【化53】



10

【0246】

20

工程A. エチル 1 - (2' - フルオロ - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例1、工程Aからの標題の化合物 (100 mg、0.3 mmol)、(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (66 mg、0.47 mmol)、トランスジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (31.0 mg、0.05 mmol)、 Na_2CO_3 (0.47 mL、2.0 M 水溶液、0.94 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) の混合物を、窒素を満たして蓋をしたバイアル中、100 で攪拌した。50 分後、混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。移動相としてヘキサン : EtOAc (6 : 1 ~ 4 : 1 v/v) を用いたシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィにより精製し、標題の化合物を得た : LCMS m/z 381.1 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.63 (m, 1H)、8.27 (m, 1H)、8.13 (s, 1H)、8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、8.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.35 (m, 1H)、4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

【0247】

工程B. 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - (2' - { [4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

バイアルに、KOtBu (15.0 mg、0.13 mmol)、[4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メタノール (米国特許第 2004209936 号) (36.0 mg、0.14 mmol) 及び DMF (0.3 mL) を逐次的に加えた。5 分後、実施例 237、工程Aからの標題の化合物 (20.0 mg、0.05 mmol) を加えた。30 分後、反応混合物を、NaOH (0.1 mL、3 N 水溶液、0.3 mmol)、MeOH (0.1 mL) 及び 1, 4 - ジオキサン (0.1 mL) で、50 で 20 分間処理した。YMC C-18 カラム (水中の 65 ~ 100 % アセトニトリル (それぞれ 0.1 % v/v の TFA を含む)) を用いた逆相 HPLC により標題の化合物を得た : LCMS m/z 584.9 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H)、8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、8.27 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.9

40

50

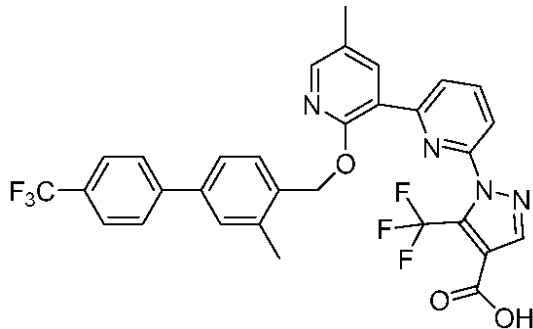
4 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.69 (s, 4H)、7.62 - 7.53 (m, 5H)、7.10 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H)、5.63 (s, 2H)。

【0248】

実施例238

【0249】

【化54】



10

【0250】

工程A. エチル 1 - (5' - ブロモ - 2' - フルオロ - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例1、工程Aからの標題の化合物 (2.0 g、6.3 mmol)、クロロホルム (20 mL) 及び 57% HI (20 mL) の混合物を激しく攪拌しながら 100 で加熱した。22時間後、有機層を、食塩水、水及び NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、一緒にした水層を DCM で抽出した。一緒にした有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、9:1 ~ 4:1 v/v) による精製により、標題の化合物 (LCMS m/z 412.0 [M+H]⁺) と実施例1、工程Aからの標題の化合物の混合物 (約 2:1) を得た。前記で得られた粗生成物の混合物 (1.95 g)、(5 - ブロモ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (1.31 g、5.96 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (274 mg、0.237 mmol)、Na₂CO₃ (9.5 mL、2 M 水溶液、19 mmol) 及び アセトニトリル (25 mL) を 100 で 30 分間攪拌した。水性処理及び移動相としてヘキサン - トリエチルアミン (19:1 ~ 7:1 v/v) を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより標題の化合物を得た: LCMS m/z 461.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) 8.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H)、8.36 (m, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.13 (m, 2H)、7.80 (m, 1H)、4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

30

【0251】

工程B. エチル 1 - (2' - フルオロ - 5' - メチル - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例238、工程Aからの標題の化合物 (120 mg、0.26 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (30.0 mg、0.026 mmol)、K₂CO₃ (72.0 mg、0.52 mmol)、トリメチルボロキシン (33.0 mg、0.26 mmol) 及び ジオキサン (1.5 mL) の混合物をマイクロ波反応器中、140 で 35 分間加熱し、冷却し、ろ過し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、93:7 ~ 85:15 v/v) により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 395.1 [M+H]⁺。

40

【0252】

工程C. 1 - (5' - メチル - 2' - { [3 - メチル - 4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例237、工程Bに記載した方法に従い、実施例238、工程Bからの標題の化合

50

物と、[3-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メタノール (PCT国際公開WO2005118542)との反応により標題の化合物を調製した：
LCMS m/z 612.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, acetone- d_6) 8.18 (m, 2H)、7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.80 (m, 3H)、7.63 (m, 2H)、5.66 (s, 2H)、2.51 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)。

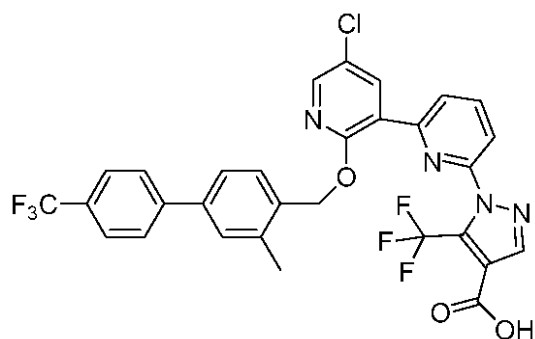
【0253】

実施例239

【0254】

【化55】

10



【0255】

20

工程A. エチル 1-(5'-クロロ-2'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例238、工程Aからの標題の化合物(115mg、0.25mmol)、CuCl (74mg、0.75mmol)及びDMF(1mL)の混合物を、マイクロ波反応器中、170 で10分間加熱し、DMCで希釈し、ろ過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、95:5~85:15 v/v)により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 415.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) 8.64 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H)、8.26 (m, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.13 (m, 2H)、7.80 (m, 1H)、4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H)、1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

30

【0256】

工程B. 1-(5'-クロロ-2'-{[3-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メトキシ}-2,3'-ビピリジン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例237、工程Bに記載した方法に従い、実施例239、工程Aからの標題の化合物と、[3-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メタノール (PCT国際公開WO2005118542)との反応により標題の化合物を調製した：
LCMS m/z 632.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, acetone- d_6) 8.22 (m, 2H)、7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.83 (m, 3H)、7.63 (m, 2H)、5.70 (s, 2H)、2.52 (s, 3H)。

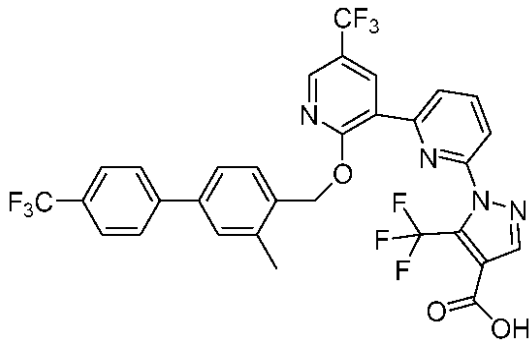
40

【0257】

実施例240

【0258】

【化56】



【0259】

工程A. エチル 1 - [2' - フルオロ - 5' - (トリフルオロメチル) - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1 . 3 0 g、 6 . 5 2 m m o l)、ビス (ピナコラート) ジボロン (2 . 0 0 g、 7 . 8 7 m m o l)、K O A c (1 . 5 2 g、 1 5 . 5 m m o l)、2 6 0 m g のビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (0) (2 6 0 m g、 0 . 4 0 m m o l) 及び 1, 4 - ジオキサソ (1 0 m L) の混合物を 1 0 0 で 5 0 分間加熱した。水を加え、反応混合物を E t O A c で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルパッドに通し、濃縮した。ヘキサソを加え、反応混合物をろ過し、濃縮し、粗生成物の 2 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジンを得た。実施例 1、工程 A から の 標 題 の 化 合 物 (1 . 0 0 g、 3 . 1 m m o l)、前記で得られた粗生成物の化合物 (2 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン、 2 . 0 9 g)、トランス - ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (1 5 4 m g、 0 . 2 2 m m o l)、C s F (1 . 4 3 g、 9 . 4 0 m m o l)、N a 2 C O 3 (3 . 9 m L、 2 . 0 M 水 溶 液、 7 . 8 m m o l) 及 び アセトニトリル (1 5 m L) の混合物を 1 0 0 で 4 5 分間撹拌した。水、ヘキサソ及び E t O A c を用いた水性処理、それに続くシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサソ : E t O A c 9 : 1 ~ 8 . 5 : 1 . 5 v / v) により標題の化合物を得た : L C M S m / z 4 4 9 . 1 [M + H] + ; 1 H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 9 6 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 5 H z , 1 H)、 8 . 5 6 (s , 1 H)、 8 . 1 6 - 8 . 1 2 (m , 2 H)、 8 . 0 8 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H)、 7 . 7 9 (d d , J = 7 . 8 , 0 . 8 H z , 1 H)、 4 . 3 9 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H)、 1 . 4 0 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H)。

【0260】

工程B. 1 - [2' - { [3 - メチル - 4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メトキシ } - 5' - (トリフルオロメチル) - 2, 3' - ビピリジン - 6 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 2 3 7、工程 B に記載した方法に従い、実施例 2 4 0、工程 A から の 標 題 の 化 合 物 と、[3 - メチル - 4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] メタノール (P C T 国際公開 WO 2 0 0 5 1 1 8 5 4 2) と の 反 応 に よ り 標 題 の 化 合 物 を 調 製 し た : L C M S m / z 6 6 6 . 8 [M + H] + ; 1 H N M R (5 0 0 M H z , a c e t o n e - d 6) (p p m) 8 . 7 8 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H)、 8 . 7 1 (s , 1 H)、 8 . 4 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H)、 8 . 2 6 (m , 2 H)、 8 . 2 2 (m , 1 H)、 7 . 9 2 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H)、 7 . 8 8 (m , 1 H)、 7 . 8 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H)、 7 . 6 6 (s , 1 H)、 7 . 5 9 (d d , J = 7 . 9 , 1 . 7 H z , 1 H)、 5 . 8 0 (s , 2 H)、 2 . 5 4 (s , 3 H)。

【0261】

10

20

30

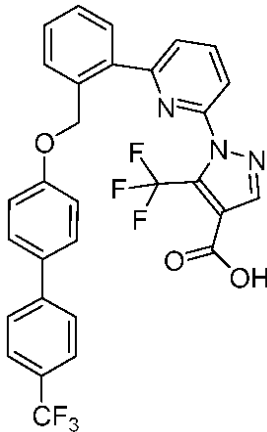
40

50

実施例 2 4 1

【 0 2 6 2 】

【 化 5 7 】



10

【 0 2 6 3 】

工程 A . エチル 1 - { 6 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル }
- 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 1、工程 A からの標題の化合物 (3 0 0 m g 、 0 . 9 4 m m o l)、2 , 1 - ベンゾオキサボロール - 1 (3 H) - オール (1 8 9 m g 、 1 . 4 0 m m o l)、トランス - ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (9 4 m g 、 0 . 1 4 m m o l)、 Na_2CO_3 (1 . 4 m L 、 2 . 0 M 水溶液、2 . 8 m m o l) 及びアセトニトリル (1 . 5 m L) の、窒素を満たして蓋をしたバイアル中の混合物を 1 0 0 で 1 . 5 時間攪拌し、冷却し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc、3 : 1 ~ 2 : 1 v / v) により精製し、標題の化合物を得た : LCMS 3 7 4 . 1 [M - OH] ⁺ ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 1 6 (s , 1 H)、8 . 0 6 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H)、7 . 7 7 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H)、7 . 5 9 - 7 . 4 1 (m , 5 H)、4 . 5 1 (s , 2 H)、4 . 3 6 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H)、1 . 4 0 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H)。

20

【 0 2 6 4 】

工程 B . 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - { 6 - [2 - ({ [4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] オキシ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 2 4 1、工程 A からの標題の化合物 (3 3 . 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l)、4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - オール (3 3 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 及び PPh_3 (3 4 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の THF (0 . 5 m L) 中の溶液に、DIAD (0 . 0 3 m L 、 0 . 1 5 m m o l) を滴下して加えた。反応混合物を 1 5 分間熟成し、濃縮し、1 , 4 - ジオキサン (0 . 1 5 m L)、MeOH (0 . 1 5 m L) 及び 3 N NaOH (0 . 1 5 m L) の混合物と、6 0 で 3 0 分間処理した。YMC C - 1 8 カラムを用いた逆相 HPLC (水中の 4 5 ~ 1 0 0 % アセトニトリル (それぞれ 0 . 1 % v / v の TFA を含む)) により標題の化合物を得た : LCMS m / z 5 8 4 . 2 [M + H] ⁺ ; ¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 2 3 (s , 1 H)、8 . 0 5 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H)、7 . 7 8 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H)、7 . 7 4 - 7 . 4 8 (m , 1 1 H)、6 . 9 8 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H)、5 . 2 8 (s , 2 H)。

30

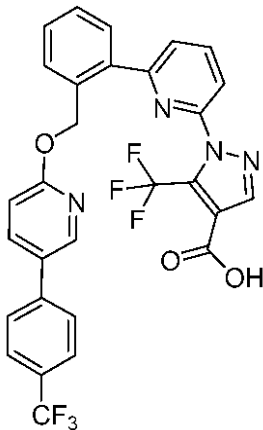
40

【 0 2 6 5 】

実施例 2 4 2

【 0 2 6 6 】

【化58】



10

【0267】

工程A. 5-(トリフルオロメチル)-1-(6-{2-[(5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル}オキシ)メチル]フェニル}ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

5-ブロモ-2-フルオロピリジン(72 mg、0.41 mmol)及び実施例241、工程Aからの標題の化合物(80 mg、0.2 mmol)のDMF(1 mL)中の溶液にKOtBu(15 mg、0.22 mmol)を加えた。25分後、飽和NH₄Cl水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の7%~20% EtOAc)により精製し、LCMS分析により、約50%の所望の生成物、エチル1-[6-(2-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]メチル}フェニル)ピリジン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール4-カルボキシレートを得た。: LCMS m/z 548.9 [M+H]⁺。前記で得られた物質(35 mg)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(24 mg、0.13 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15.0 mg、0.013 mmol)、Na₂CO₃(0.128 mL、2 M水溶液、0.256 mmol)及びDME(0.7 mL)の、窒素を満たして蓋をしたバイアル中の混合物を112 で15分間攪拌し、冷却し、濃縮し、3 N NaOH(0.1 mL)、MeOH(0.1 mL)及び1,4-ジオキサン(0.1 mL)の混合物と、60 で30分間処理した。YMC C-18カラムを用いて逆相HPLC(水中の45~100%アセトニトリル(それぞれ0.1% v/vのTFAを含む))により標題の化合物を得た: LCMS m/z 584.9 [M+H]⁺; ¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) 8.40(d, J=2.4 Hz, 1H)、8.22(m, 2H)、8.04(dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H)、7.89(d, J=7.8 Hz, 1H)、7.86(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.80(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.76(d, J=8.0 Hz, 1H)、7.51(m, 2H)、6.83(d, J=8.5 Hz, 1H)。

20

30

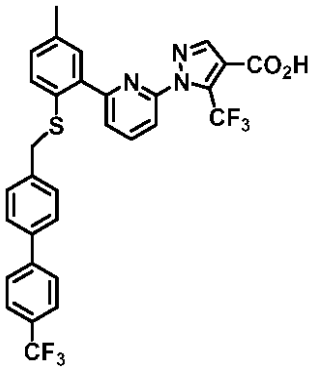
【0268】

実施例243

【0269】

40

【化59】



10

【0270】

工程A. エチル 1 - [6 - (5 - メチル - 2 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 8、工程 B からの標題の化合物 (2 . 0 5 g、5 . 2 4 m m o l) 及びピリジン (1 . 0 6 m L、1 3 . 1 m m o l) の D C M (5 0 m L) 中の冷却溶液 (- 7 8) にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1 . 0 6 m L、6 . 2 9 m m o l) を加え、反応混合物を室温まで加温した。反応が完了した後、2 N H C l 水溶液で混合物の反応を停止し、水層をヘキサン：酢酸エチル (3 : 1 v / v) で希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、D C M で溶出してシリカゲルのパッドに通し、減圧下で濃縮した。更に精製することなく標題の化合物を用いた：L C M S m / z 5 2 4 . 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 1 4 (s , 1 H)、8 . 0 2 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H)、7 . 8 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H)、7 . 7 1 (s , 1 H)、7 . 6 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H)、7 . 3 0 (s , 2 H)、4 . 3 9 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H)、2 . 4 4 (s , 3 H)、1 . 3 9 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H)。

20

【0271】

工程B. エチル 1 - (6 - { 2 - [(4 - メトキシベンジル) チオ] - 5 - メチルフェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 2 4 3、工程 A からの標題の化合物 (2 . 7 4 g、5 . 2 3 m m o l)、4 - メトキシ - トルエンチオール (0 . 8 8 m L、6 . 2 8 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (7 5 m L) 中の溶液に、D I E A (1 . 8 3 m L、1 0 . 5 m m o l)、キサントホス (0 . 6 1 g、1 . 0 5 m m o l) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 4 8 g、0 . 5 2 m m o l) を加え、反応混合物を 9 0 で加熱した。1 5 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いでヘキサンの希釈した。得られた黄色の固体をろ過により取り除き、集めた有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 5 ~ 2 0 % 酢酸エチル) により精製し、標題の化合物を得た：L C M S m / z 5 2 8 . 6 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) 8 . 1 1 (s , 1 H)、7 . 9 4 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H)、7 . 7 2 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H)、7 . 5 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H)、7 . 3 6 (m , 2 H)、7 . 1 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H)、7 . 0 4 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) 6 . 7 4 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) 4 . 3 5 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H)、3 . 8 7 (s , 2 H)、3 . 7 3 (s , 3 H)、2 . 3 7 (s , 3 H)、1 . 3 7 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H)。

40

【0272】

工程C. エチル 1 - [6 - (2 - メルカプト - 5 - メチルフェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート及びジエチル 1 , 1 ' - { ジチオビス [(5 - メチル - 2 , 1 - フェニレン) ピリジン - 6 , 2 - ジ

50

イル] }ビス[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート]

実施例243、工程Bからの標題の化合物(2.76g、5.23mmol)のTFA(15mL)中の溶液にアニソール(1.71mL、15.7mmol)を加え、得られた混合物を60℃で加熱した。15時間後、混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の5~20%酢酸エチル)により精製し、標題の化合物を、モノマー及びジスルフィドダイマーの混合物として得た。LCMS m/z 408.6 [M+H]⁺ (モノマー)、LCMS m/z 406.6 [M+H]⁺ (ダイマー); ¹H NMR(500MHz, CD₂Cl₂) (ダイマー) 8.14(s, 1H)、7.97(t, J=7.9Hz, 1H)、7.67(d, J=7.8Hz, 1H)、7.58(d, J=8.1Hz, 1H)、7.53(d, J=8.1Hz, 1H)、7.35(d, J=1.1Hz, 1H)、7.13(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H)、4.36(q, J=7.2Hz, 2H)、2.35(s, 3H)、1.37(t, J=7.1Hz, 3H)。

【0273】

工程D. エチル1-(6-{2-[(4-プロモベンジル)チオ]-5-メチルフェニル}ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

実施例243、工程Cからの標題の化合物(モノマー及びダイマーの混合物、209mg、約0.54mmol)及び臭化4-プロモベンジル(192mg、0.77mmol)のDMF(3mL)中の溶液に、炭酸セシウム(501mg、1.54mmol)を加え、得られた混合物を、モノマーが消費されるまで30分間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム(58mg、1.54mmol)を加え、反応混合物を、再度45分間攪拌した結果、ダイマーのジスルフィド結合を切断し、所望の生成物を生成させた。反応がいったん完了すると、混合物を0℃まで冷却し、2N HCl水溶液を加えることにより反応を停止した。水層を、ヘキサン中の酢酸エチルの3:1混合物で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~15%酢酸エチル)により精製し、標題の化合物を得た: LCMS m/z 576.6 [M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, CD₂Cl₂) 8.12(s, 1H)、7.96(t, J=7.8Hz, 1H)、7.70(d, J=7.8Hz, 1H)、7.60(d, J=8.1Hz, 1H)、7.36(d, J=1.4Hz, 1H)、7.32(d, J=8.2Hz, 3H)、7.16(dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)、6.97(d, J=8.5Hz, 2H)、4.35(q, J=7.1Hz, 2H)、3.81(s, 2H)、2.37(s, 3H)、1.37(t, J=7.2Hz, 3H)。

【0274】

工程E. 1-{6-[5-メチル-2-({[4'-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]メチル}チオ)フェニル]ピリジン-2-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

実施例243、工程Dからの標題の化合物(24mg、0.04mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(10.4mg、0.06mmol)、トランスジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(8.9mg、0.01mmol)及びフッ化セシウム(19mg、0.13mmol)のアセトニトリル(0.5mL)中の溶液を5分間攪拌し、次いで炭酸ナトリウム(0.13mL、1.0M水溶液、0.13mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で攪拌した。30分後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで、水で反応を停止し、ヘキサン中の30%酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、DCMで溶出してシリカパッドに通し、減圧下で濃縮した。粗反応生成物の1,4-ジオキサン(0.200mL)及びメタノール(0.030mL)中の溶液に、水酸化ナトリウム(0.040mL、1.0M水溶液、0.040mmol)を加え、次いで、反応混合物を50℃で加熱した。15分後、反応混合

10

20

30

40

50

物を室温まで冷却した。減圧下で反応混合物を濃縮し、TFA (DMSO中、2N) で酸性にした。逆相HPLC (水中の65 ~ 100%アセトニトリル (それぞれ0.1% v/vのTFAを含む)) により精製し、標題の化合物を得た。LCMS m/z 614.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) 8.13 (s, 1H)、7.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.69 - 7.65 (m, 4H)、7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.18 (d, J = 8.2 Hz, 3H)、3.94 (s, 2H)、2.36 (s, 3H)。

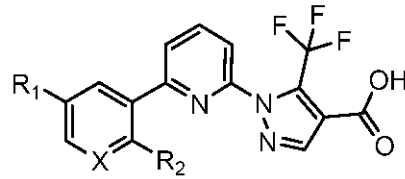
【0275】

表4中の化合物を、実施例236 ~ 243に記載の化学を用いて調製した。

【0276】

【表 4 - 1】

表 4



項目	X	R1	R2	MS ([M+H] ⁺)
244	CH	H		549.9
245	CH	H		595.8
246	CH	Cl		617.8
247	CH	H		617.8
248	CH	H		597.9
249	CH	Me		615.8
250	CH	Me		611.8
251	CH	H		548.4
252	N	H		544.9
253	N	H		599.0
254	N	Cl		620.8
255	N	Cl		602.8
256	N	Me		598.8
257	N	Me		582.9

10

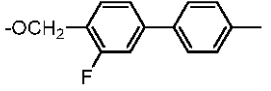
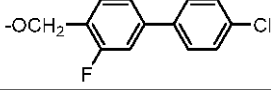
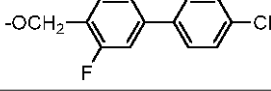
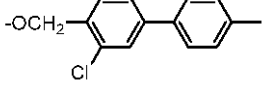
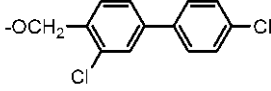
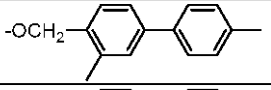
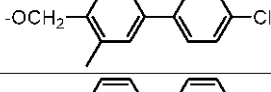
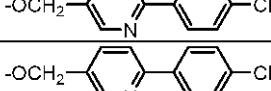
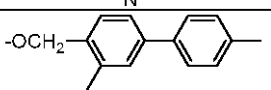
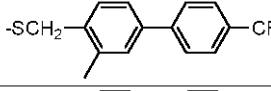
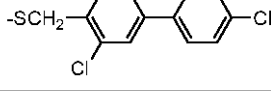
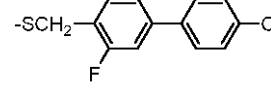
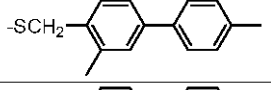
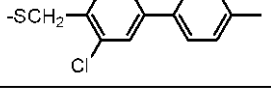
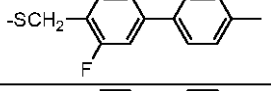
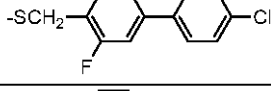
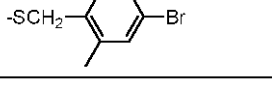

20

30

40

【 0 2 7 7 】

【表 4 - 2】

258	N	Cl		582.9
259	N	Cl		602.8
260	N	Cl		636.7
261	N	Cl		598.8
262	N	Cl		652.8
263	N	Cl		578.9
264	N	Cl		598.8
265	N	Cl		619.9
266	N	Me		600.0
267	N	CF ₃		613.0
268	CH	H		614.9
269	CH	H		634.9
270	CH	H		618.9
271	CH	H		560.9
272	CH	H		580.9
273	CH	H		564.9
274	CH	H		584.8
275	CH	Me		562.7

10

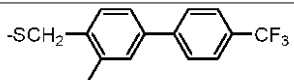
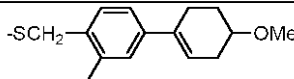
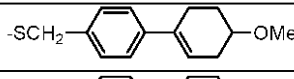
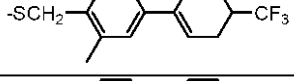
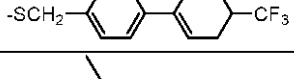
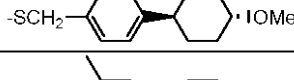
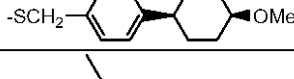
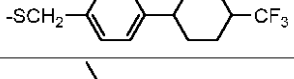
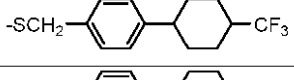
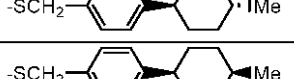
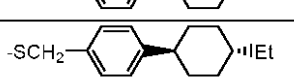
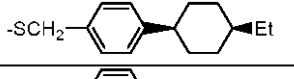
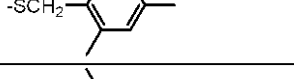
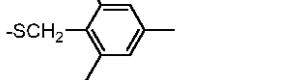
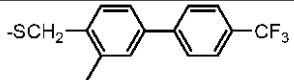
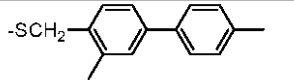
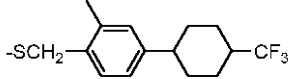

20

30

40

【 0 2 7 8 】

【表 4 - 3】

276	CH	Me		628.9
277	CH	Me		595.0
278	CH	Me		580.9
279	CH	Me		632.9
280	CH	Me		618.9
281	CH	Me		596.8
282	CH	Me		596.8
283 (異性体 A)	CH	Me		635.0
284 (異性体 B)	CH	Me		635.0
285	CH	Me		566.9
286	CH	Me		566.9
287	CH	Me		580.9
288	CH	Me		580.9
289	CH	Me		498.7
290	CH	Me		512.7
291	CH	Cl		648.7
292	CH	Cl		594.7
293 (異性体 A)	CH	Cl		654.8

【 0 2 7 9 】

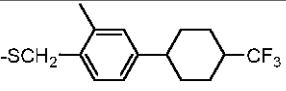
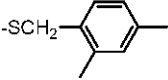
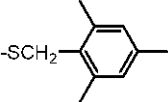
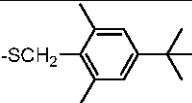
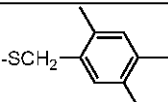
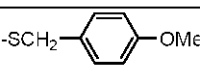
10

20

30

40

【表 4 - 4】

294 (異性体 B)	CH	Cl		654.7
295	CH	Cl		518.7
296	CH	Cl		532.8
297	CH	Cl		574.9
298	CH	Cl		532.8
299	CH	Cl		520.7

10

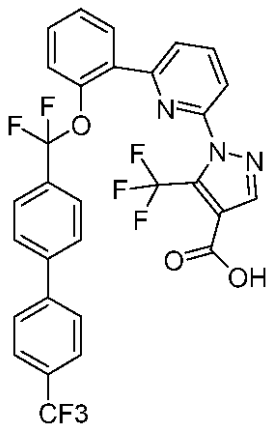
【 0 2 8 0 】

実施例 300

20

【 0 2 8 1 】

【化 6 0】



30

【 0 2 8 2 】

工程 A . エチル 1 - (6 - { 2 - [(4 - プロモフェニル) (ジフルオロ) メトキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 1、工程 B からの標題の化合物 (515 mg、1.37 mmol) の DMF (5 mL) 中の冷却溶液 (0) に、NaH (35.0 mg、1.46 mmol) を加えた。反応容器を 25 分間かけて室温まで加温し、次いで、1 - プロモ - 4 - [プロモ (ジフルオロ) メチル] ベンゼン (445 mg、1.56 mmol、米国特許第 6939990 号に従って合成) を加え、60 で加熱した。24 時間後、反応混合物を冷却し、2 N HCl を加えて反応を停止し、ヘキサン - EtOAc で抽出した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 5 % EtOAc ~ ヘキサン中の 10 % EtOAc) により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 564.1 [M - F]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (s, 1H)、7.88 - 7.82 (m, 2H)、7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.57 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.46 - 7.41 (m, 2H)、7.39 - 7.32 (m, 3H)、4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、

40

50

1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0283】

工程 B . 1 - [6 - (2 - { ジフルオロ [4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 300、工程 A からの標題の化合物 (50.0 mg、0.086 mmol)、4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (35 mg、0.18 mmol)、トランス - ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (9.0 mg、0.013 mmol)、Na₂CO₃ (0.1 mL、2.0 M 水溶液、0.2 mmol) 及び MeCN (1 mL) の混合物を 90 で 35 分間攪拌した。粗混合物を減圧下で乾燥濃縮した。各 0.1 mL の 3 N NaOH、ジオキサン及び MeOH の混合物を用いて 50 で 10 分間処理し、次いで、YMC C - 18 カラムを用いた逆相 HPLC (水中の 65 ~ 100 % アセトニトリル (それぞれ 0.1 % v/v の TFA を含む)) により標題の化合物を得た：LCMS m/z 599.9 [M - F]⁺；¹H NMR (500 MHz, acetone - d₆) 8.34 (m, 2H)、8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.95 - 7.78 (m, 7H)、7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.62 (m, 2H)。

10

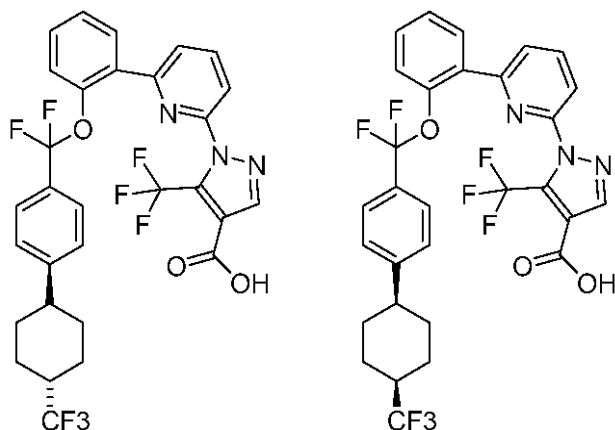
【0284】

実施例 301

【0285】

【化 61】

20



30

【0286】

工程 A . 1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { 4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] フェニル } メトキシ } フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 及び 1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ { 4 - [シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] フェニル } メトキシ } フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

実施例 300、工程 A からの標題の化合物 (40 mg、0.068 mmol)、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] - 1,3,2 - ジオキサボロラン (38 mg、0.14 mmol、J. Med. Chem., 2006, 49, 3719 に従って調製)、トランス - ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (12 mg、0.017 mmol)、Na₂CO₃ (0.1 mL、2.0 M 水溶液、0.2 mmol)、CsF (32 mg、0.2 mmol) 及び MeCN (0.5 mL) の混合物を 90 で 40 分間攪拌した。粗混合物を乾燥し、分取用 TLC (5 : 1 ヘキサン : EtOAc) により極性物質を除去した。残存する物質を EtOH (0.5 mL) に溶解し、約 12 mg の Pd ブラックの存在下、6 時間水素化した。得られた 2 種の異性体を、分取用 TLC (5 : 1 ヘキサン : EtOAc

40

50

【0291】

工程C . 5 - ブロモ - 2 - [ブロモ (ジフルオロ) メチル] ベンズアルデヒド

実施例302、工程Bからの標題の化合物(1.23g、3.95mmol)のトルエン(10mL)中の冷却溶液(-78)に、DIBAL-H(5.14mL、トルエン中に1.0M、5.14mmol)を滴下して加えた。次いで、HOAc(1.5mL)を、次いでMeOH(0.5mL)及び2N HClを加えることによりすぐに反応混合物の反応を停止した。ヘキサン:EtOAcで抽出し、次いで、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:DCM、8:1~3:1)により標題の化合物を得た:¹H NMR(500MHz, CD₂Cl₂) (ppm) 10.63(t, J=2.2Hz, 1H)、8.22(d, J=1.6Hz, 1H)、7.87(d, J=8.2, 1.6Hz, 1H)、7.61(d, J=8.2Hz, 1H)。

10

【0292】

工程D . エチル 1 - (6 - { 2 - [(4 - ブロモ - 2 - ホルミルフェニル) (ジフルオロ) メトキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例300、工程Aと同様に、実施例302、工程Cからの標題の化合物と実施例1、工程Bからの標題の化合物との反応により標題の化合物を得た:LCMS m/z 592.5[M-F]⁺。

【0293】

工程E . エチル 1 - (6 - { 2 - [(4 - ブロモ - 2 - ビニルフェニル) (ジフルオロ) メトキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

20

メチルトリフェニルホスホニウムプロマイド(5.33g、14.9mmol)のTHF(100mL)中の冷却懸濁液(0)に、n-BuLi(5.5mL、ヘキサン中に2.5M、13.8mmol)を滴下して加えた。40分間熟成させた後、反応混合物を25分間かけて室温まで加温し、この時点で、上清7.4mLを除去し、実施例302、工程Dからの標題の化合物(270mg、0.442mmol)に加えた。30分後、水を加えることにより混合物の反応を停止し、水層をヘキサン-EtOAcで抽出した。有機層を分離し、減圧下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の5%~15%EtOAc)により精製し、標題の化合物を得た:LCMS m/z 590.5[M-F]⁺; ¹H NMR(500MHz, CD₂Cl₂) 8.13(s, 1H)、7.86(m, 2H)、7.77(m, 2H)、7.60(d, J=8.0Hz, 1H)、7.55-7.48(m, 2H)、7.45-7.40(m, 3H)、7.08(m, 1H)、5.68(d, J=17.2Hz, 1H)、5.32(d, J=11.0Hz, 1H)、4.38(q, J=7.2Hz, 2H)、1.40(t, J=7.2Hz, 3H)。

30

【0294】

工程F . 1 - (6 - { 2 - [{ 2 - エチル - 4 - [4 (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] フェニル } (ジフルオロ) メトキシ] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

40

実施例302、工程Eからの標題の化合物から開始し、実施例301に記載された方法に従い、標題の化合物を調製した。:LCMS m/z 634.6[M-F]⁺; ¹H NMR(500MHz, acetone-d₆) 8.24(s, 1H)、8.10(m, 1H)、7.93(d, J=7.8Hz, 1H)、7.87(d, J=7.6Hz, 1H)、7.78(d, J=8.0Hz, 1H)、7.58(m, 2H)、7.50(d, J=8.2Hz, 1H)、7.48(m, 1H)、7.27(s, 1H)、7.15(d, 1H)、2.76(q, J=7.6Hz, 2H)、2.63(m, 1H)、2.31(m, 1H)、2.07(m, 2H)、1.99(m, 2H)、1.67-1.46(m, 4H)、1.16(t, J=7.6Hz, 3H)。

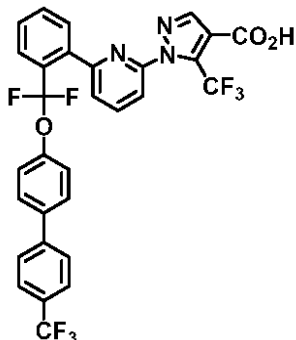
【0295】

50

実施例 303

【0296】

【化63】



10

【0297】

工程 A . 1 - ブロモ - 2 - [ブロモ (ジフルオロ) メチル] ベンゼン

1 - ブロモ - 2 - ジフルオロメチルベンゼン (9 . 6 g , 46 . 8 mmol) 及び N - プロモスクシンイミド (24 . 8 g , 139 mmol) の四塩化炭素 (100 mL) 中の溶液を太陽灯で照射した。3日後、反応混合物をヘキサンで希釈し、沈殿物をろ過して除去し、有機層を集め、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (100%ヘキサン) により精製し、標題の化合物を得た：¹H NMR (500 MHz , CD₂Cl₂) 7 . 74 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H)、7 . 66 (dd , J = 8 . 0 , 1 . 5 Hz , 1 H)、7 . 44 (t , J = 7 . 7 Hz , 1 H)、7 . 37 (td , J = 7 . 7 , 1 . 3 Hz , 1 H)。

20

【0298】

工程 B . (2 - ブロモフェニル) (ジフルオロ) メチル 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イルエーテル - 4 - [(2 - ブロモフェニル) (ジフルオロ) メトキシ] - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル

4 ' - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - オール (178 mg , 0 . 75 mmol) の DMF 中の冷却溶液 (0) に、水素化ナトリウム (27 . 0 mg , 1 . 12 mmol) を加えた。水素の発生がいったん静まると、反応混合物を室温まで加温した。次いで、実施例 303、工程 A からの標題の化合物 (373 mg , 1 . 30 mmol) を反応フラスコに加え、反応混合物を 60 で攪拌した。15時間後、2 N HCl 水溶液を加えることにより反応混合物の反応を停止した。水層をヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1 v / v) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 20%ジクロロメタン) により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 423 . 5 [M - F]⁺；¹H NMR (500 MHz , CD₂Cl₂) 7 . 85 (dd , J = 7 . 8 , 1 . 6 Hz , 1 H)、7 . 76 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H)、7 . 72 (s , 4 H)、7 . 65 (dd , J = 6 . 8 , 1 . 9 Hz , 2 H)、7 . 45 (d , J = 8 . 7 Hz , 3 H)、7 . 40 (td , J = 7 . 7 , 1 . 5 Hz , 1 H)。

30

40

【0299】

工程 C . エチル 1 - [6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 1、工程 A からの標題の化合物 (538 mg , 1 . 68 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (513 mg , 2 . 02 mmol)、1 - 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (93 mg , 0 . 17 mmol)、1 - 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロライドのジクロロメタンとの錯体 (137 mg , 0 . 17 mmol) 及び酢酸カリウム (495 mg , 5 . 05 mmol) を DMSO (10 mL) に溶解し、得られた混合物を 100 で加熱した。2時間後、反応混合物

50

を室温まで冷却し、次いで食塩水で反応を停止し、エーテルで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の20%酢酸エチル）により精製し、標題の化合物を得た：LCMS（ボロン酸の重量が観察される） m/z 330.5 [M+H]⁺；¹H NMR（500 MHz，CD₂Cl₂） 8.10（s，1H）、7.92（m，2H）、7.57（dd，J = 6.6，2.5 Hz，1H）、4.36（q，J = 7.1 Hz，2H）、1.37（t，J = 7.1 Hz，3H）、1.37（s，12H）。

【0300】

工程 D . 1 - { 6 - [2 - (ジフルオロ{ [4 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] オキシ}メチル)フェニル]ピリジン - 2 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

10

実施例 303、工程 B からの標題の化合物（95.5 mg、0.22 mmol）及び実施例 303、工程 C からの標題の化合物（106 mg、0.33 mmol）のアセトニトリル（2.0 mL）中の溶液に、トランス - ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（30 mg、0.04 mmol）、フッ化セシウム（98 mg、0.65 mmol）及び炭酸ナトリウム（0.90 mL、1.0 M 水溶液、0.90 mmol）を加えた。得られた混合物を 90 ° で加熱した。1.5 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで食塩水で反応を停止し、ヘキサン中の 30% 酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、混合物を、DCM で溶出するシリカゲルのパッドに通し、減圧下で濃縮した。前記で得られた粗生成物のジオキサン（0.50 mL）及びメタノール（0.050 mL）中の溶液に、水酸化ナトリウム（0.100 mL、1.0 M 水溶液、0.100 mmol）を加え、得られた混合物を 50 ° で撹拌した。15 分後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。次いで、TFA（DMSO 中に 2 M）を用いて混合物を酸性にした。逆相 HPLC（水中の 65 ~ 100% アセトニトリル（それぞれ 0.1% v/v の TFA を含む））により精製し、標題の化合物を得た：LCMS m/z 600.8 [M-F]⁺；¹H NMR（500 MHz，CD₂Cl₂） 8.10（s，1H）、8.02（t，J = 7.9 Hz，1H）、7.74 - 7.60（m，9H）、7.53（dd，J = 6.8，1.9 Hz，3H）、7.06（d，J = 8.7 Hz，2H）。

20

【0301】

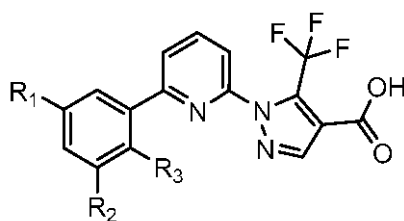
表 5 中の化合物を、実施例 300 ~ 303 に記載の化学を用いて調製した。

30

【0302】

【表 5 - 1】

表 5



項目	R1	R2	R3	MS ([M-F] ⁺)
304	Me	H		613.9
305	H	H		565.9
306	H	H		538.0
307	H	H		524.0
308	H	H		605.8
309	H	H		605.8
310	H	H		566.0
311	Me	H		504.0
312	Me	H		530.0
313	Me	H		510.1
314	Me	H		552.0
315	H	H		590.8
316	H	H		624.8
317	Cl	H		599.8
318	H	H		575.9
319	Cl	H		639.9
320	Cl	H		639.9

【 0 3 0 3 】

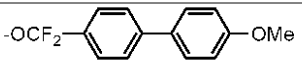
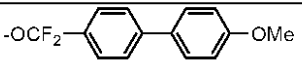
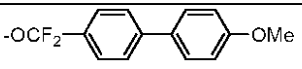
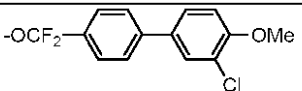
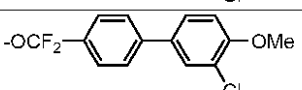



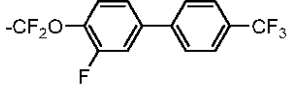
10

20

30

40

【表 5 - 2】

321	Cl	H		595.9
322	H	H		561.9
323	Me	H		576.0
324	Cl	H		629.9
325	H	H		595.9
326	Me	H		582.6
327	Me	Br		698.5
328	H	H		562.9
329	H	H		618.9

10

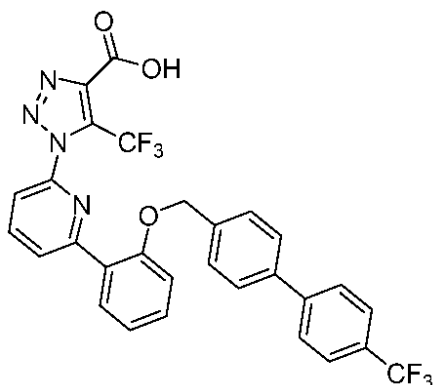
20

【0304】

実施例 330

【0305】

【化64】



30

【0306】

工程 A . 2 - アジド - 6 - クロロピリジン

メカニカルスターラー、クライゼンヘッド及び追加のロートを備えた 250 mL の丸底フラスコに、2 - クロロ - 6 - ヒドラジノピリジン (4.00 g、27.9 mmol)、Et₂O (20 mL) 及び濃塩酸 (12 mL、146 mmol) を加えた。水 (28 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (2.211 g、32.0 mmol) を、冷却した反応混合物 (0) に滴下して加えた。不溶性の出発原料は徐々に溶解した。2 時間後、水層をエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して標題の化合物を黄色の結晶として得た：LCMS m/z 155.14 [M+H]⁺。

40

【0307】

工程 B . エチル 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート

実施例 330、工程 A からの標題の化合物 (300 mg、1.94 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 中の溶液に、エチル 2 - (エトキシメチレン) - 4, 4, 4 - トリフ

50

ルオロ - 3 - オキソブチレート (0 . 2 8 4 m L 、 1 . 9 4 m m o l) 、 次いで T E A (0 . 2 7 1 m L 、 1 . 9 4 m m o l) を加え、混合物を 7 0 ° で加熱した。16 時間後、減圧下で反応混合物を濃縮した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 6 5 % E t O A c) により精製し、標題の化合物を黄色の油状物質として得た : L C M S m / z 3 2 0 . 8 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8 . 0 3 (t , J = 7 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 7 7 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 6 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 4 . 5 5 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) 、 1 . 4 9 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

【 0 3 0 8 】

工程 C . 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [6 - (2 - { [4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] メトキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸

標題の化合物を、実施例 2、工程 A ~ C に概説した方法と類似の方法により、直接、実施例 3 3 0、工程 B の標題の化合物から調製した : L C M S m / z 5 8 5 . 2 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , d ₆ - D M S O) 8 . 2 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 2 4 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 9 1 - 7 . 8 8 (m , 3 H) 、 7 . 8 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 7 5 - 7 . 7 2 (m , 3 H) 、 7 . 5 6 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 4 5 (m , 1 H) 、 7 . 3 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 1 2 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) 、 5 . 3 3 (s , 2 H) 。

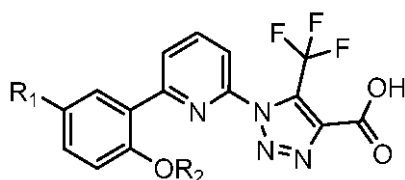
【 0 3 0 9 】

表 6 中の化合物を、実施例 1 及び 3 3 0 に記載の化学を用いて調製した。

【 0 3 1 0 】

【 表 6 】

表 6



項目	R1	R2	MS
331	H		551.0 [M + H] ⁺
332	Me		599.5 [M + H] ⁺
333	Me		613.5 [M + H] ⁺
334	Me		617.4 [M + H] ⁺

【 0 3 1 1 】

可溶性グアニリルシクラーゼ (s G C) 活性化の測定 (細胞をベースとする)

s G C についての化合物の活性は、細胞内環状グアニーリン酸 (c G M P) の生成を通して、C H O 細胞中で異種発現した s G C を活性化する能力を測定することにより測定した。

【 0 3 1 2 】

ヒト s G C のサブユニット 1 及び 1 を c D N A からクローニングし、標準的分子生物学的方法を用い、C M V i e プロモータを用いてほ乳類発現ベクターに挿入した。両方の s G C サブユニットを過剰発現する、安定に形質移入された C H O 細胞系を標準的な細

10

20

30

40

50

胞生物学的方法により生成した。

【0313】

試験化合物 (5 μ L) を、DMSO に溶解し、DMSO で、3 倍の連続希釈投与量曲線のための最終的な濃度である 50 倍に溶解した。化合物を、[1, 2, 4] オキサジアゾロ [4, 3-a] キノキサリン - 1 - オン (ODQ) の存在下及び不在下、384 ウェルのプレート (Greiner # 784076) 中、1 nM の IBMX (3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン) を含むリン酸緩衝食塩水 (PBS) 5 μ L 中の 3500 ~ 4000 個の細胞と、37 °C で 1 時間インキュベートした。ヘム依存性 (HDA) 及びヘム非依存性 (HIA) 化合物を区別するために ODQ を用いる。インキュベーション期間の終わりに、反応を停止し、細胞を溶解する。その特異抗体から標識 cGMP の置換を検出する HTRF - をベースとするアッセイキット (CisBio, 62GM2PEC) により、細胞内 cGMP を測定する。変曲点、活性の最大% 及び EC₅₀ は、活性% に対する化合物の濃度のプロットをベースとして得た。化合物は、10 μ M を超える変曲点及び少なくとも 20% の活性を有することが確定した。

10

【0314】

可溶性グアニリルシクラーゼ (sGC) 活性化の測定 (酵素をベースとする)

精製 sGC に対する試験化合物の活性は、無細胞酵素アッセイである PCASA アッセイにより評価した。

【0315】

95% を超える純度を有する、ヒト組換え型 sGC 酵素を、Axcora, LLC (サンディエゴ、カリフォルニア州) から得た。化合物を、sGC 酵素 0.1 ng と、その基質である GTP の存在下、37 °C で 1 時間インキュベートした。インキュベーション時間の終わりに反応を停止し、生成した cGMP の量を、その特異抗体からのフルロフォア標識された cGMP の転移を検出する、HTRF をベースとするアッセイ (CisBio, 62GN2PEC) により測定した。

20

【0316】

変曲点、活性の最大% 及び EC₅₀ は、活性% に対する化合物の濃度のプロットをベースとして得た。このアッセイにおいては、1 - {6 - [5 - クロロ - 2 - ({4 - [トランス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ベンジル } オキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (実施例 9) は、11 nM の変曲点及び 1.7 nM の EC₅₀ を与えた。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
		A 6 1 P 15/10

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 230105223

弁理士 城山 康文

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(72)発明者 ビットナー, エイミー, アール.

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シンツ, クリストファー ジョセフ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チャン, チアン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 キム, ロナルド, エム.

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ミルク, ジェイ. ダブリュ.

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

- (72)発明者 パーミー, エマ, アール.
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 タン, チャン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 特表2006-522130(JP, A)
特開平11-302277(JP, A)
特表2003-513064(JP, A)
国際公開第2000/027394(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/, 403/, 405/, 409/, 413/, 417/
A61K 31/
REGISTRY/CAPLUS(STN)