

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4928949号
(P4928949)

(45) 発行日 平成24年5月9日(2012.5.9)

(24) 登録日 平成24年2月17日(2012.2.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 231/12	(2006.01)	C07D 231/12	C S P A
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 231/12	B
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/10	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/12	

請求項の数 30 (全 158 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-546339 (P2006-546339)
(86) (22) 出願日	平成16年12月23日(2004.12.23)
(65) 公表番号	特表2007-516272 (P2007-516272A)
(43) 公表日	平成19年6月21日(2007.6.21)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2004/005464
(87) 國際公開番号	W02005/061463
(87) 國際公開日	平成17年7月7日(2005.7.7)
審査請求日	平成19年12月25日(2007.12.25)
(31) 優先権主張番号	0329617.5
(32) 優先日	平成15年12月23日(2003.12.23)
(33) 優先権主張國	英國(GB)
(31) 優先権主張番号	60/532,199
(32) 優先日	平成15年12月23日(2003.12.23)
(33) 優先権主張國	米国(US)

(73) 特許権者	504162110 アステックス、セラピューティックス、リ ミテッド A S T E X T H E R A P E U T I C S L I M I T E D
	イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロー ド、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、 436
(73) 特許権者	598176569 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リ ミテッド C A N C E R R E S E A R C H T E C H N O L O G Y L I M I T E D 英國イーシー1ブイ・4エイティ、ロンド ン、セント・ジョン・ストリート407番 最終頁に続く

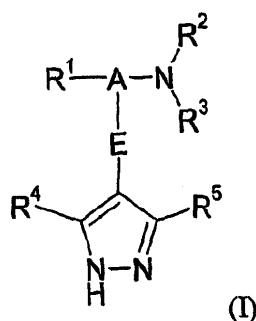
(54) 【発明の名称】タンパク質キナーゼモジュレーターとしてのピラゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



10

[式中、Aは1~7個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、このリンカー基はR¹とNR²R³の間に延びる最大鎖長5原子、およびEとNR²R³の間に延びる最大鎖長4原子を有し、リンカー基の炭素原子の1つは、場合によって酸素または窒素原子により置換されていてもよく；かつ、リンカー基Aの炭素原子は、場合によって、オキソ、フッ素およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を有してもよく、ただし、ヒドロキシ基は、存在する場合、NR²R³基に関して炭素原子の位置にはなく、オキソ基は、存在する場合、NR²R³基に関して炭素原子の位置にあり；

20

E はフェニルまたはピリジル基であり；
R¹ はフェニル、ナフチル、チエニル、フラン、ピリミジンおよびピリジンから選択され、

それぞれ非置換型であるか、またはヒドロキシ；C₁~₄アシルオキシ；フッ素；塩素；臭素；トリフルオロメチル；シアノ；CONH₂；ニトロ；C₁~₄ヒドロカルビルオキシおよびC₁~₄ヒドロカルビル（各々、場合によってC₁~₂アルコキシ、カルボキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）；C₁~₄アシルアミノ；ベンゾイルアミノ；ピロリジノカルボニル；ピペリジノカルボニル；モルホリノカルボニル；ピペラジノカルボニル；N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員および6員ヘテロアリールおよびヘテロアリールオキシ基；フェニル；フェニル-C₁~₄アルキル；フェニル-C₁~₄アルコキシ；ヘテロアリール-C₁~₄アルキル；ヘテロアリール-C₁~₄アルコキシおよびフェノキシ{このヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、フェニル、フェニル-C₁~₄アルキル、フェニル-C₁~₄アルコキシ、ヘテロアリール-C₁~₄アルキル、ヘテロアリール-C₁~₄アルコキシおよびフェノキシ基は各々、C₁~₂アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、CONH₂、C₁~₂ヒドロカルビルオキシおよびC₁~₂ヒドロカルビル（各々、場合によってメトキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）から選択される1、2または3個の置換基で場合によって置換されていてもよい}から選択される1以上の置換基を有し；

R²およびR³は、水素、C₁~₄ヒドロカルビルおよびC₁~₄アシルから独立に選択され、ここで、このヒドロカルビルおよびアシル部分は、場合によって、フッ素、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびメトキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

またはR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、イミダゾール基、および4~7個の環員を有し、かつ、場合によって、OおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式複素環式基から選択される環式基を形成するか；

またはR²およびR³の一方が、それらが結合している窒素原子およびリンカー基Aに由来する1以上の原子と一緒にになって、4~7個の環員を有し、かつ、場合によって、OおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式複素環式基を形成するか；

またはNR²R³およびそれが結合しているリンカー基Aの炭素原子は一緒にになってシアノ基を形成し；

R⁴は、水素およびメチルから選択され；かつ、

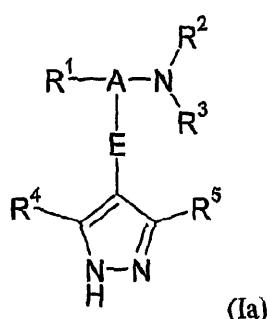
R⁵は、水素、メチルおよびシアノから選択される]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシド。

【請求項2】

式(Ia)：

【化2】



[式中、A、E、R¹、R⁴およびR⁵は請求項1に定義された通りであり、

10

20

30

40

50

R² および R³ は、水素、C₁ - C₄ ヒドロカルビルおよび C₁ - C₄ アシルから独立に選択されるか；

または R² および R³ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4 ~ 7 個の環員を有し、かつ、場合によって、O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式複素環式基を形成するか；

または R² および R³ の一方が、それらが結合している窒素原子およびリンカー基 A に由来する 1 以上の原子と一緒にになって、4 ~ 7 個の環員を有し、かつ、場合によって、O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式複素環式基を形成するか；

または N R² R³ およびそれが結合しているリンカー基 A の炭素原子は一緒にになってシアノ基を形成する】

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくは N - オキシド。

【請求項 3】

A が 1 ~ 7 個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、このリンカー基は R¹ と N R² R³ の間に延びる最大鎖長 5 原子、および E と N R² R³ の間に延びる最大鎖長 4 原子を有し、リンカー基の炭素原子の 1 つは、場合によって酸素または窒素原子により置換されていてもよく、かつ、リンカー基 A の炭素原子は、場合によって、フッ素およびヒドロキシから選択される 1 以上の置換基を有してもよく、ただし、ヒドロキシ基は、存在する場合、N R² R³ 基に関して炭素原子 の位置にはない；

請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

(i) リンカー基 A が、R¹ と N R² R³ の間に延びる最大鎖長 3 原子を有し、および / または

(ii) リンカー基 A が、E と N R² R³ の間に延びる最大鎖長 3 原子を有し、および / または

(iii) リンカー基 A が、R¹ と N R² R³ の間に延びる鎖長 2 または 3 原子と、E と N R² R³ の間に延びる鎖長 2 または 3 原子を有し、および / または

(iv) 基 E に直接結合しているリンカー基原子が炭素原子であり、かつ、リンカー基 A が総て炭素の主鎖を有する、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

化合物の R¹ - A - N R² R³ 部分が、式 R¹ - (G)_k - (C H₂)_m - W - O_b - (C H₂)_n - (C R⁶ R⁷)_p - N R² R³ {式中、G は NH、N Me または O であり；W は基 E と結合しており、(C H₂)_j - C R² 0、(C H₂)_j - N および (N H)_j - C H から選択され；b は 0 または 1 であり、j は 0 または 1 であり、k は 0 または 1 であり、m は 0 または 1 であり、n は 0、1、2 または 3 であり、かつ、p は 0 または 1 であり；b と k の和は 0 または 1 であり；j と k と m と n と p の和は 4 を超えず；R⁶ および R⁷ は同一または異なり、メチルおよびエチルから選択されるか、または C R⁶ R⁷ はシクロプロピル基を形成し；かつ、R² 0 は水素、メチル、ヒドロキシおよびフッ素から選択される}

によって表される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ - A - N R² R³ 部分が、式 R¹ - (G)_k - (C H₂)_m - X - (C H₂)_n - (C R⁶ R⁷)_p - N R² R³ {式中、G は NH、N Me または O であり；X は基 E と結合しており、(C H₂)_j - C H、(C H₂)_j - N および (N H)_j - C H から選択され；j は 0 または 1 であり、k は 0 または 1 であり、m は 0 または 1 であり、n は 0、1、2 または 3 であり、かつ、p は 0 または 1 であり；j と k と m と n と p の和は 4 を超えず；かつ、R⁶ および R⁷ は同一または異なり、メチルおよびエチルから選択されるか、または C R⁶ R⁷ はシクロプロピル基を形成する}

10

20

30

40

50

によって表される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

(i) k が 0 であり、 m が 0 または 1 であり、 n が 0、1、2 または 3 であり、かつ、 p が 0 であり、または (ii) k が 0 であり、 m が 0 または 1 であり、 n が 0、1 または 2 であり、かつ、 p が 1 である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

(i) X が $(CH_2)_j - CH$ であり、 k が 1 であり、 m が 0 であり、 n が 0、1、2 または 3 であり、かつ、 p が 0 であり、または (ii) X が $(CH_2)_j - CH$ であり、 k が 1 であり、 m が 0 であり、 n が 0、1 または 2 であり、かつ、 p が 1 である、請求項 6 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

(i) j が 0 であり、または (ii) j が 1 であり、または (iii) CR^6R^7 が $C(CH_3)_2$ である、請求項 6 または 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物の $R^1 - A - NR^2R^3$ 部分が、式 $R^1 - X - (CH_2)_n - NR^2R^3$ {式中、 X は基 E と結合していて、 CH 基であり、かつ、 n は 2 である} によって表される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

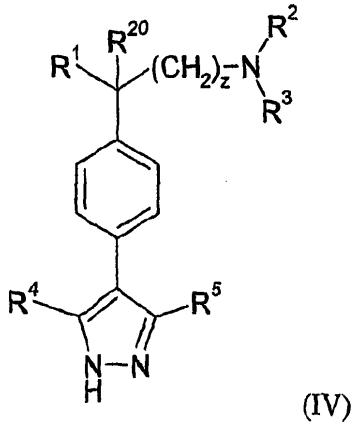
基 A およびピラゾール基が基 E と、メタまたはパラ相対配置で結合している、すなわち、A およびピラゾール基が基 E の隣接する環員とは結合していない、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 12】

式 (IV) :

【化 3】



30

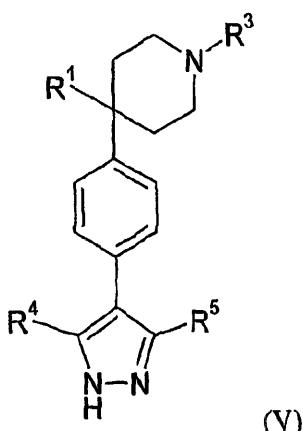
(式中、 z は 0、1 または 2 であり、 R^{20} は水素、メチル、ヒドロキシおよびフッ素から選択され、ただし、 z が 0 であるとき、 R^{20} はヒドロキシ以外のものである) を有する、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

40

式 (V) :

【化4】



を有する、請求項1 1に記載の化合物。

【請求項14】

R¹基がフッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチルおよびメトキシから選択される1または2個の置換基を有する、請求項1 ~ 1 3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R¹がモノ-クロロフェニルまたはジクロロフェニル基である、請求項1 ~ 1 4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

(a) R²およびR³が水素、C_{1 ~ 4}ヒドロカルビルおよびC_{1 ~ 4}アシルから独立に選択され、または(b) R²およびR³が水素およびメチルから独立に選択され、または(c) R²およびR³が双方とも水素である、請求項1 ~ 1 5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

1000以下、または750未満、または700未満、または650未満、または600未満、または550未満、または525未満、または、500未満の分子量を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

2-フェニル-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチルアミン；

3-フェニル-2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピオニトリル；

2-[4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-2-フェニル-エチルアミン；

2-[4-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチルアミン；

2-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-エチルアミン；

3-フェニル-2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピルアミン；

3-フェニル-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピルアミン；

{3-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピル}-メチル-アミン；

{3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピル}-メチル-アミン；

{3-(3-クロロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピル}-メチル-アミン；

10

20

30

40

50

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオンアミド ;
 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン ;
 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
 4 - フェニル - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
 4 - [4 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 4 - フェニル - ピペリジン ;
 ジメチル - { 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 3 - ピリジン - 2 - イル - プロピル } - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ジメチル - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン (R) ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン (S) ;
 4 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - モルホリン ;
 4 - { 4 - [(1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - イソプロピル - アミン ;
 ジメチル - { 2 - フェニル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル - アミン ;
 { 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ジメチル - アミン ;
 { 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン (R) ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン (S) ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド ;
 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ピペラジン ;
 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ピペリジン ;
 4 - { 4 - [2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール ;

10

20

30

40

50

1 - フェニル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド ;
 N - メチル - 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - エチル - アミン ;
 4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール
 メチル - { 2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - アミン ;
 { 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 メチル - { 2 - [4 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - アミン ;
 メチル - { 2 - フェノキシ - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - アミン ;
 2 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メトキシ } - エチルアミン ;
 4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール ;
 4 - { 4 - [3 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール ;
 メチル - { 3 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - アミン ;
 ジメチル - 4 - { 3 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - フェニル) - アミン ;
 { 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン ;
 4 - { 4 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル ;
 3 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン ;
 1 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - ピペラジン ;
 1 - メチル - 4 - { フェニル - 4 - [(1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - [1 , 4] ジアゼパン ;
 { 3 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン ;
 メチル - { 2 - フェニル - 2 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - エチル } - アミン ;
 4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル] フェニル } - 1 H - ピラゾール ;
 4 - [4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 1 - フェノキシ - プロピル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール ;
 4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル } - フェノール ;

10

20

30

40

50

1 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - ピペラジン ;
 { 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 { 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル - ピペリジン ;
 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオニアミド ;
 2 - (4 - { 2 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - フェノキシ) - イソニコチニアミド ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 3 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミノ } - プロパン - 1 - オール ;
 2 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミノ } - エタノール ;
 3 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミノ } - プロパン - 1 - オール ;
 2 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミノ } - エタノール ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - シクロプロピルメチル - アミン ;
 メチル - [2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 2 - (4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - エチル] - アミン ;
 4 - { 3 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - フェノール ;
 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン ;
 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - モルホリン ;
 (4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸 ;
 (4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸 メチルエステル ;
 4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル } - ベンゾニトリル ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン ;
 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノール ;
 2 - アミノ - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノール ;
 4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
10
20
30
40
50

4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;

4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;

4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル } - 安息香酸 ;

4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [4 , 4 '] ビピリジニル ;

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン ;

2 - メチルアミノ - 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノール ;

2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン ;

3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - プロピルアミン ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン ;

4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;

1 - { (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - ピペラジン ;

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン ;

{ 2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン ;

4 - { 4 - [2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール ;

3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン ;

{ 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン ;

1 - { (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - ピペラジン ; および

C - (4 - クロロ - フェニル) - C - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチルアミン

からなる群から選択される式(1)の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、互変異性体およびN-オキシド。

【請求項19】

2 - アミノ - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノールである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

塩の形態である、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

塩、溶媒和物、エステルまたはN-オキシドの形態である、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか一項に記載の新規な化合物を含んでなる、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

医薬上許容される担体を更に含んでなる、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

- (a) タンパク質キナーゼ B が介在する癌の予防または処置、または
 - (b) タンパク質キナーゼ A が介在する癌の予防または処置、または
 - (c) 異常な細胞増殖から生じる病態または症状の予防または処置、または
 - (d) 増殖、アポトーシスまたは分化の障害がある疾患の予防または処置、または
 - (e) 癌細胞においてアポトーシスを誘導すること、
- に用いるための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

異常な細胞増殖から生じる病態または症状の癌の予防または処置に用いるための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 6】

癌が膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巣癌、脾臓癌、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、前立腺癌または皮膚癌；リンパ系の造血腫瘍；骨髄系の造血腫瘍；甲状腺濁胞癌；間葉由来の腫瘍；中枢または末梢神経系の腫瘍；黒色腫；精上皮腫；奇形癌；骨肉腫；色素性乾皮症；角化棘細胞腫；甲状腺濁胞状癌；およびカボジ肉腫から選択される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

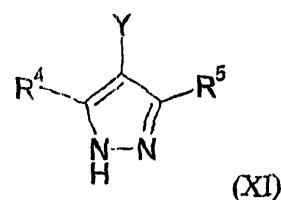
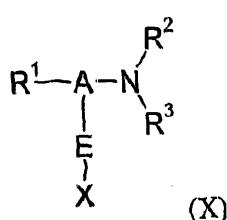
癌が乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および非小細胞性肺癌から選択される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、
パラジウム触媒と塩基の存在下で、式 (X) の化合物と式 (XI) の化合物またはその N
保護誘導体とを反応させること

【化 5】



30

[式中、A、E および R¹ ~ R⁵ は請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項で定義された通りであり、基 X および Y の一方は塩素、臭素、ヨウ素およびトリフルオロメタンスルホン酸基から選択され、基 X および Y の他方はボロン酸残基である]；および場合によっては、式 (I) のある化合物を式 (I) の別の化合物に変換すること

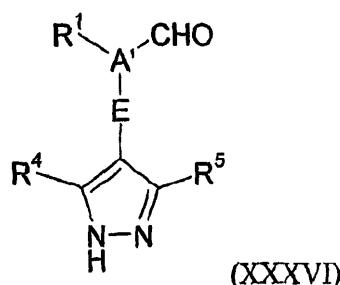
を含む、方法。

【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、
式 (XXXVI) :

40

【化 6】



50

の化合物を、還元剤の存在下、 HNR^2R^3 で還元的アミノ化を行うこと；および場合によつては、式(Ⅰ)のある化合物を式(Ⅰ)の別の化合物に変換することを含む、方法。

【請求項 30】

1 以上のキラル中心を有し、少なくとも 95 % の化合物が単一の光学異性体として存在する、請求項 1 に定義された式(Ⅰ)の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、タンパク質キナーゼ B (PKB) およびタンパク質キナーゼ A (PKA) の活性を阻害または調整するピラゾール含有アリール - およびヘテロアリール - アルキルアミン化合物、PKB および PKA が介在する病態または症状の処置または予防における該化合物の使用、ならびに PKB および PKA 阻害活性または調整活性を有する新規な化合物に関する。また、該化合物を含有する医薬組成物、および新規な化学中間体も提供される。

10

【0002】

発明の背景

タンパク質キナーゼは、細胞内の広範なシグナル変換プロセスの制御に関与する、構造的に関連した大きなファミリーの酵素を構成する(Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA)。キナーゼは、それらがリン酸化する基質によりファミリーに分類される(例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン / トレオニン、脂質など)。これらのキナーゼファミリーの各々に一般的に対応する配列モチーフが同定されている(例えば、Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596(1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596(1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994))。タンパク質キナーゼは、それらの調節機構により特徴付けることができる。これらの機構として、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるトランスリン酸化、タンパク質 - タンパク質相互作用、タンパク質 - 脂質相互作用、およびタンパク質 - ポリヌクレオチド相互作用が挙げられる。個々のタンパク質キナーゼは、複数の機構により調節される場合がある。

20

【0003】

キナーゼは、リン酸基を標的タンパク質に付加することにより、限定されるものではないが、増殖、分化、アポトーシス、運動性、転写、翻訳および他のシグナル伝達プロセスをはじめとする多くの異なる細胞プロセスを調節する。これらのリン酸化は、標的タンパク質の生物学的機能を調節調整または調節することができる分子のオン / オフスイッチとして働く。標的タンパク質のリン酸化は、種々の細胞外シグナル(ホルモン、神経伝達物質、増殖因子および分化因子など)細胞周期、環境ストレスまたは栄養ストレスなどに応答して生じる。適切なタンパク質キナーゼは、シグナル伝達経路において、例えば、代謝性酵素、調節タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャネルもしくはイオンポンプ、または転写調節因子を(直接的または間接的に)活性化または不活性化する働きをする。タンパク質リン酸化の欠陥のある制御により制御されないシグナル伝達が、例えば、炎症、癌、アレルギー / 喘息、免疫系の疾病および症状、中枢神経系の疾病および症状、ならびに脈管形成をはじめとする多数の疾病に関連づけられている。

30

アポトーシス、すなわちプログラムされた細胞死は、もはや生物が必要としない細胞を除去する重要な生理学的プロセスである。このプロセスは初期の胚の成長と発達において重要であり、細胞成分の制御された非壊死的崩壊、除去および再生を可能とする。アポトーシスによる細胞の除去はまた、増殖中の細胞集団の染色体的およびゲノム的完全性を維持する上でも重要である。細胞増殖周期には既知のチェックポイントがいくつか存在し、そこでは DNA の損傷およびゲノムの完全性が注意深く監視される。このようなチェックポイントにおける異常の検知に対する応答は、そのような細胞の増殖を停止させ、修復ブ

40

50

口セスを開始することである。もし、損傷または異常が修復できなければ、誤りやエラーの増殖を防ぐために損傷を受けた細胞によってアポトーシスが誘導される。癌細胞は一貫して、それらの染色体DNAに多くの突然変異、エラーまたは再配列を含む。これは1つには、大多数の腫瘍はアポトーシスプロセスの開始に関する1以上のプロセスに欠陥を持つために起こると広く考えられている。正常な制御機構は癌細胞を死滅されることはできず、染色体またはDNAのコードエラーは増え続ける。結果として、これらのプロ-アポトーシスシグナルまたはを回復させること、または調節されない生存シグナルを抑制することは癌処置の魅力的な手段である。

【0004】

とりわけ酵素ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)、PDK1およびPKBを含むシグナル変換経路は、長い間、多くの細胞でアポトーシスまたは生存応答に対する耐性の増強を媒介することが知られてきた。この経路がアポトーシスを抑制するために多くの増殖因子によって用いられている重要な生存経路であることを示す有意な量のデータが存在する。酵素PI3Kは、ある範囲の増殖因子および生存因子、例えば、EGF、PDGFによって、また、ポリホスファチジルイノシトールの生成を介して活性化され、キナーゼPDK1およびAktとしても知られるタンパク質キナーゼB(PKB)の活性を含む下流シグナル伝達事象の活性化を誘発する。このことは、例えば血管内皮細胞などの宿主組織ならびに新生物でもそうである。PKBは、N末端PHドメインとC末端調節ドメインとともにキナーゼドメインからなるタンパク質ser/thrキナーゼである。酵素PKBはそれ自体、PDK1によりThr308でリン酸化され、未同定のキナーゼによってSer473でリン酸化される。完全な活性化には両部位でのリン酸化が必要であるが、酵素が脂質膜の細胞質表面に固定されて基質への最適な接近を得るには、PIP3とPHドメインの間の会合が必要とされる。

【0005】

次に、活性化されたPKBは、生存応答全体に寄与するある範囲の基質をリン酸化する。本発明者らはPKB依存性生存応答の媒介に関する総ての因子を理解しているとは確信できないが、いくつかの重要な作用がプロ-アポトーシス因子BADおよびカスパーゼ9のリン酸化と不活性化、Forkhead転写因子、例えば、核からのそれらの排除をもたらすFKHRのリン酸化、およびそのカスケードの上流キナーゼのリン酸化によりNFB経路の活性化であると考えられている。

【0006】

PKB経路の抗アポトーシス作用およびプロ-生存作用に加え、この酵素はまた、細胞増殖を促進する上でも重要な役割を果たす。この作用は、ここでも、いくつかの作用によって媒介されるものと思われ、そのいくつかはp21^{Cip1/WAF1}のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤のリン酸化および不活性化、ならびに細胞増殖のいくつかの側面を制御するキナーゼであるmTORのリン酸化および活性化であると考えられる。

【0007】

ポリホスファチジルイノシトールを脱リン酸化して不活性化するホスファターゼPTENは、通常PI3K/PKB生存経路を調節する働きをする重要な腫瘍サプレッサータンパク質である。腫瘍形成におけるPI3K/PKB経路の重要性は、PTENがヒト腫瘍における最も一般的な突然変異標的の1つであり、このホスファターゼにおける突然変異は黒色腫の~50%以上(Guldborg et al 1997, Cancer Research 57, 3660-3663)および進行した前立腺癌(Cairns et al 1997 Cancer Research 57, 4997)で見られたという所見から判断することができる。これらの所見および他のものは、広範な種類の腫瘍が増殖および生存に関してPKB活性の上昇に依存しており、PKBの適当な阻害剤に治療応答することを示唆している。

【0008】

、およびと呼ばれるPKBの、近縁の3つの異性体が存在し、遺伝学的研究は、異なるが重複する機能を有することを示唆している。それらは総て独立に癌において役割を果たしている可能性があることを示唆する証拠がある。例えば、PKBは卵巣癌およ

10

20

30

40

50

び膵臓癌の 10 ~ 40 % で過剰発現されるか、または活性化されていることが分かっており (Bellacosa et al 1995, Int. J. Cancer 64, 280-285; Cheng et al 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 2324-2330)、PKB はヒト胃癌、前立腺および乳癌であり (Staal 1987, PNAS 84, 5034-5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431-437)、PKB 活性の上昇はステロイド非依存性乳房および前立腺細胞系において認められている (Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528-21532)。PKB 経路はまた、正常組織の増殖および生存においても機能を有し、正常な生理では、細胞や組織の機能を制御すべく調節され得る。従って、正常細胞および組織の望ましくない増殖および生存と関連する疾患もまた、PKB 阻害剤による処置から治療上の利益を得ることができる。このような疾患の例としては、細胞集団の拡大および生存の延長と関連し、免疫応答の延長またはアップレギュレーションをもたらす免疫細胞の疾患がある。例えば、インターロイキン-2 などのコグネイト抗原または増殖因子に対する T および B リンパ球の応答は PI3K / PKB 経路を活性化し、免疫応答の間、抗原特異的リンパ球クローニングの生存の維持を担う。リンパ球および他の免疫細胞が不適切な自己抗原または外来抗原に応答している条件、または他の異常が活性化の延長をもたらす条件下では、PKB 経路は、活性化された細胞集団のアポトーシスによって免疫応答が終結する通常のメカニズムを回避する重要な生存シグナルに寄与する。多発性硬化症および関節炎などの自己免疫症状において自己抗原に応答するリンパ球集団の拡大を証明する、かなりの件数の証拠が存在する。外来抗原に不適切に応答するリンパ球集団の拡大はアレルギー反応および喘息など、別のセットの症状の特徴である。要するに、PKB の阻害は免疫疾患のための有益な処置となり得る。

【0009】

PKB が役割を果たす可能性のある、正常細胞の他の不適切な拡大、成長、増殖、過形成および生存の例としては、限定されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、心筋障害および糸球体腎炎が挙げられる。

【0010】

細胞増殖および生存における役割の他、PKB 経路は、インスリンによるグルコース代謝の制御において機能を有する。PKB の α および β イソ型に欠陥のあるマウスから得られる証拠は、この作用が β イソ型によって媒介されることを示唆する。結果として、PKB 活性のモジュレーターはまた、糖尿病、代謝性疾患および肥満症などのグルコース代謝およびエネルギー貯蔵の機能不全が存在する疾患においても有用性を見出しえる。

【0011】

サイクリック AMP 依存性タンパク質キナーゼ (PKA) は、広範な基質をリン酸化するセリン / トレオニンタンパク質キナーゼであり、細胞増殖、細胞分化、イオンチャネル伝導性、遺伝子転写および神経伝達物質のシナプス放出をはじめとする多くの細胞プロセスの調節に関与している。この不活性型において、PKA ホロ酵素は 2 つの調節サブユニットと 2 つの触媒サブユニットを含んでなる四量体である。

【0012】

PKA は G タンパク質が介在するシグナル変換事象とそれらが調節する細胞プロセスとの間の連結部として働く。トランスメンブラン受容体に対する、グルカゴンなどのホルモンリガンドの結合は、受容体共役型 G タンパク質 (GTP 結合および加水分解タンパク質) を活性化する。活性化されると、G タンパク質のサブユニットは解離し、アデニル酸シクラーゼと結合し、これを活性化させ、次に、ATP をサイクリック AMP (cAMP) に変換する。このようにして生じた cAMP は次に PKA の調節サブユニットと結合して会合している触媒サブユニットの解離をもたらす。PKA の触媒サブユニットは調節サブユニットと会合している際は不活性であり、解離すると活性となり、他の調節タンパク質のリン酸化に関与する。

【0013】

例えば、PKA の触媒サブユニットは、グリコーゲンを分解してグルコースを放出する役割を果たす酵素ホスホリラーゼのリン酸化に関与するキナーゼホスホリラーゼをリン酸

10

20

30

40

50

化する。PKAはまた、グリコーゲンシンターゼをリン酸化し、不活性化することによりグルコースレベルの調節にも関与する。よって、PKA活性のモジュレーター（このモジュレーターはPKA活性を増強するか、または低下させる）は、糖尿病、代謝性疾患および肥満症などのグルコース代謝およびエネルギー貯蔵の機能不全が存在する疾患の処置または管理に有用であり得る。

【0014】

PKAはまた、T細胞の活性化の急性阻害剤としても確立されている。Aandahlらは、HIV感染患者由来のT細胞のcAMPレベルは上昇しており、cAMP類似体による阻害に対して感受性がより高いのは正常なT細胞であるということに基づき、HIV誘発性のT細胞機能不全におけるI型PKAの役割の可能性を検討した。その研究から、彼らは、I型PKAの活性化の上昇はHIV感染における進行性のT細胞機能不全に寄与する可能性があること、および従って、I型PKAは免疫調節療法にとっての可能性のある標的であり得ることを結論づけた。Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skalhegg, S., Müller, F., Froland, S. S., Hansson, V., Tasken, K. Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. *FASEB J.* 12, 855-862 (1998)。

10

【0015】

また、PKAの調節サブユニットにおける突然変異は内分泌組織において過敏反応をもたらす可能性があることも認識されている。

【0016】

20

細胞調節におけるメッセンジャーとしてのPKAの多様性および重要性のため、cAMPの異常応答は不規則な細胞成長や増殖などの多様なヒト疾病をもたらし得る(Stratakis, C.A.; Cho-Chung, Y.S.; Protein Kinase A and human diseases. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002, 13, 50-52)。PKAの過剰発現は、卵巣癌、乳癌および結腸癌患者由来のものを含む種々のヒト癌細胞で認められている。従って、PKAの阻害は癌処置の1つのアプローチである(Li, Q.; Zhu, G-D.; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 939-971)。ヒト疾病におけるPKAの役割の総説に関しては、例えば、Protein Kinase A and Human Disease, Edited by Constantine A. Stratakis, *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9参照。

【0017】

30

いくつかの化合物クラスはPKAおよびPKB阻害活性を有するとして開示されている。

例えば、PKB阻害活性を有する、あるクラスのイソキノリニル-スルホンアミド-ジアミンがWO01/91754(Yissum)に開示されている。

【0018】

WO0/07996(Chiron)は、エストロゲン受容体アゴニスト活性を有する置換ピラゾールを開示している。これらの化合物は、とりわけ、エストロゲン-受容体が介在する乳癌を予防する処置薬として有用であるとして記載されている。PKB阻害活性は開示されていない。

【0019】

40

WO0/31063(Searle)は、p38キナーゼ阻害剤としての置換ピラゾール化合物を開示している。

WO01/32653(Cephalon)は、あるクラスのピラゾロンキナーゼ阻害剤を開示している。WO03/059884(X-Ceptor Therapeutics)は、核受容体のモジュレーターとしてのN置換ピリジン化合物を開示している。

【0020】

WO03/068230(Pharmacia)は、p38MAPキナーゼモジュレーターとしての置換ピリドンを開示している。

WO00/66562(Dr Reddy's Research Foundation)は、抗炎症薬としての使用のための、あるクラスの1-フェニル-置換ピラゾールを開示している。1-フェニル基

50

はスルホンアミドまたはスルホニル基として硫黄含有置換基により置換されている。

【0021】

発明の概要

本発明は、タンパク質キナーゼB (PKB) およびタンパク質A (PKA) 阻害または調整活性を有する化合物を提供し、これはPKBまたはPKAが介在する病態または症状の予防または処置に有用であると考えられる。

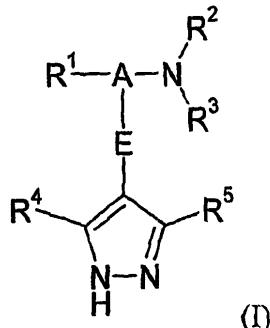
【0022】

第1の態様において、本発明は、

式(I)：

【化1】

10



20

[式中、Aは1～7個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、このリンカー基はR¹とNR²R³の間に延びる最大鎖長5原子、およびEとNR²R³の間に延びる最大鎖長4原子を有し、リンカー基の炭素原子の1つは、場合によって酸素または窒素原子により置換されていてもよく；かつ、リンカー基Aの炭素原子は、場合によって、オキソ、フッ素およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を有してもよく、ただし、ヒドロキシ基は、存在する場合、NR²R³基に関して炭素原子の位置ではなく、オキソ基は、存在する場合、NR²R³基に関して炭素原子の位置にあり；

Eは単環式または二環式炭素環式または複素環式基であり；

R¹はアリールまたはヘテロアリール基であり；

R²およびR³は、水素、C₁～₄ヒドロカルビルおよびC₁～₄アシルから独立に選択され、ここで、このヒドロカルビルおよびアシル部分は、場合によって、フッ素、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびメトキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

またはR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、イミダゾール基、および4～7個の環員を有し、かつ、場合によって、OおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和单環式複素環式基から選択される環式基を形成するか；

またはR²およびR³の一方が、それらが結合している窒素原子およびリンカー基Aに由来する1以上の原子と一緒にになって、4～7個の環員を有し、かつ、場合によって、OおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和单環式複素環式基を形成するか；

またはNR²R³およびそれが結合しているリンカー基Aの炭素原子は一緒にになってシアノ基を形成し；

R⁴は、水素、ハロゲン、C₁～₅飽和ヒドロカルビル、C₁～₅飽和ヒドロカルビルオキシ、シアノ、およびCF₃から選択され；かつ、

R⁵は、水素、ハロゲン、C₁～₅飽和ヒドロカルビル、C₁～₅飽和ヒドロカルビルオキシ、シアノ、CONH₂、CONHR⁹、CF₃、NH₂、NHCOR⁹またはNHCONHR⁹から選択され；

R⁹は基R^{9a}または(CH₂)R^{9a}であり、ここで、R^{9a}は単環式または二環式基であり、これは炭素環式であっても複素環式であってもよく；

40

50

この炭素環式基または複素環式基 R^9 は、場合によって、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ- またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、 R^a - R^b 基から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく、ここで、 R^a は結合、O、CO、 $X^1 C (X^2)$ 、 $C (X^2) X^1$ 、 $X^1 C (X^2) X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $SO_2 NR^c$ または $NR^c SO_2$ であり、 R^b は、水素、3 ~ 12 個の環員を有する複素環式基、ならびに場合によって、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ- またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 個の環員を有する炭素環式および複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され、この C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は、場合によってO、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1 C (X^2)$ 、 $C (X^2) X^1$ または $X^1 C (X^2) X^1$ により置換されていてもよく；

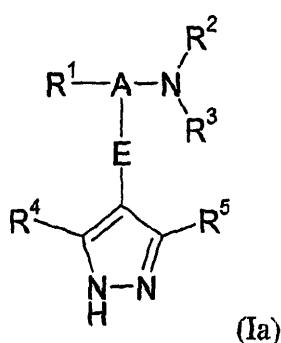
R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され；かつ、

X^1 はO、S または NR^c であって、 X^2 は = O、= S または = NR^c である] で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくはN-オキシドを提供する。

【0023】

本発明はまた、一般式 (Ia) :

【化2】



[式中、A は 1 ~ 7 個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、このリンカー基は

R^1 と $NR^2 R^3$ の間に延びる最大鎖長 5 原子、および E と $NR^2 R^3$ の間に延びる最大鎖長 4 原子を有し、リンカー基の炭素原子の 1 つは、場合によって酸素または窒素原子により置換されていてもよく；かつ、リンカー基 A の炭素原子は、場合によってオキソ、フツ素およびヒドロキシから選択される 1 以上の置換基を有してもよく、ただし、ヒドロキシ基は、存在する場合、 $NR^2 R^3$ 基に関して炭素原子 の位置にはなく、オキソ基は、存在する場合、 $NR^2 R^3$ 基に関して炭素原子 の位置にあり；

E は单環式または二環式炭素環式または複素環式基であり；

R^1 はアリールまたはヘテロアリール基であり；

R^2 および R^3 は、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから独立に選択されるか；

または R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4 ~ 7 個の環員を有し、かつ、場合によって、O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和单環式複素環式基を形成するか；

または R^2 および R^3 の一方が、それらが結合している窒素原子およびリンカー基 A に由来する 1 以上の原子と一緒にになって、4 ~ 7 個の環員を有し、かつ、場合によって、O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和单環式複素環式基を形成するか；

または $NR^2 R^3$ およびそれが結合しているリンカー基 A の炭素原子は一緒にになってシアノ基を形成し；

10

20

30

40

50

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノおよび CF_3 から選択され；かつ、

R^5 は、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHR^9$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NHCOR^9$ または $NHCONHR^9$ から選択され；

R^9 はフェニルまたはベンジルであり、各々、場合によって、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、 $R^a - R^b$ 基から選択される 1 以上の置換基により置換されてもよく、ここで、 R^a は結合、 O 、 CO 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c または NR^cSO_2 であり、 R^b は、水素、3 ~ 12 個の環員を有する複素環式基、ならびに場合によって、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 個の環員を有する炭素環式および複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され、この C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は、場合によって O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ により置換されてもよく；

R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され；かつ、

X^1 は O 、 S または NR^c であって、 X^2 は $=O$ 、 $=S$ または $=NR^c$ である] で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくは N -オキシドを提供する。

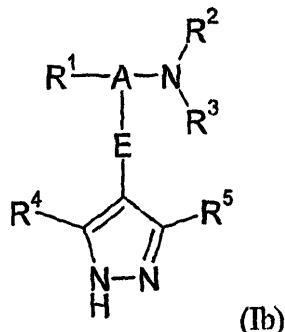
10

20

【0024】

また、一般式 (Ib) :

【化3】



30

[式中、 A は 1 ~ 7 個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、このリンカー基は

R^1 と NR^2R^3 の間に延びる最大鎖長 5 原子、および E と NR^2R^3 の間に延びる最大鎖長 4 原子を有し、リンカー基の炭素原子の 1 つは、場合によって酸素または窒素原子により置換されてもよく；かつ、リンカー基 A の炭素原子は、場合によってフッ素およびヒドロキシから選択される 1 以上の置換基を有してもよく、ただし、ヒドロキシ基は NR^2R^3 基に関して炭素原子の位置にはなく；

40

E は单環式または二環式炭素環式または複素環式基であり；

R^1 はアリールまたはヘテロアリール基であり；

R^2 および R^3 は、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから独立に選択されるか；

または R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4 ~ 7 個の環員を有し、かつ、場合によって、 O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和单環式複素環式基を形成するか；

または R^2 および R^3 の一方が、それらが結合している窒素原子およびリンカー基 A に由来する 1 以上の原子と一緒にになって、4 ~ 7 個の環員を有し、かつ、場合によって、 O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和单環式複素環式基

50

を形成するか；

または $N R^2 R^3$ およびそれが結合しているリンカーベース A の炭素原子は一緒にシアン基を形成し；

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアンおよび $C F_3$ から選択され；かつ、

R^5 は、水素、ハロゲン、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアン、 $C O N H_2$ 、 $C F_3$ 、 $N H_2$ 、 $N H C O R^9$ または $N H C O N H R^9$ から選択され；

R^9 はフェニルまたはベンジルであり、各々、場合によって、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアン、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ- またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、 $R^a - R^b$ 基から選択される 1 以上の置換基により置換されてもよく、ここで、 R^a は結合、 O 、 $C O$ 、 $X^1 C (X^2)$ 、 $C (X^2) X^1$ 、 $X^1 C (X^2) X^1$ 、 S 、 $S O$ 、 $S O_2$ 、 $N R^c$ 、 $S O_2 N R^c$ または $N R^c S O_2$ であり、 R^b は、水素、3 ~ 12 個の環員を有する複素環式基、ならびに場合によって、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアン、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ- またはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 個の環員を有する炭素環式および複素環式基から選択される 1 以上の置換基により置換されてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され、この C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は、場合によって O 、 S 、 $S O$ 、 $S O_2$ 、 $N R^c$ 、 $X^1 C (X^2)$ 、 $C (X^2) X^1$ または $X^1 C (X^2) X^1$ により置換されてもよく；

R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され；かつ、

X^1 は O 、 S または $N R^c$ であって、 X^2 は $= O$ 、 $= S$ または $= N R^c$ である】で示される化合物、またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくは N - オキシドも提供される。

【0025】

本発明はさらに、次のものを提供する

・それ自体本明細書で定義したような式 (II)、(III)、(IV)、(V) の化合物または式 (I) の他のいずれかのサブグループもしくは具体例、

・タンパク質キナーゼ B が介在する病態または症状の予防または処置に用いるための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループ、

・タンパク質キナーゼ B が介在する病態または症状の予防または処置用薬剤の製造のための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループの使用、

・タンパク質キナーゼ B が介在する病態または症状の予防または処置のための方法であって、それを必要とする被験者に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループを投与することを含む、方法、

・哺乳類において異常な細胞増殖または異常に停止された細胞死を含むか、またはそれから生じる疾病または症状を処置する方法であって、その哺乳類に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループを、タンパク質キナーゼ B 活性を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法、

・タンパク質キナーゼ B を阻害する方法であって、キナーゼを、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) のキナーゼ阻害化合物またはそのいずれかのサブグループと接触させることを含む、方法、

・本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループを用いてタンパク質キナーゼ B の活性を阻害することによって細胞プロセス (例えば、細胞分裂) を調整する方法、

・タンパク質キナーゼ A が介在する病態または症状の予防または処置に用いるための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V)

20

30

40

50

の化合物またはそのいずれかのサブグループもしくは具体例、

・タンパク質キナーゼ A が介在する病態または症状の予防または処置用薬剤の製造のための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループもしくは具体例の使用、

・タンパク質キナーゼ A が介在する病態または症状の予防または処置のための方法であって、それを必要とする被験者に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループもしくは具体例を投与することを含む、方法、

・哺乳類において異常な細胞増殖または異常に停止された細胞死を含むか、またはそれから生じる疾病または症状を処置する方法であって、その哺乳類に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループもしくは具体例を、タンパク質キナーゼ A 活性を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法、

・タンパク質キナーゼ A を阻害する方法であって、キナーゼを、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) のキナーゼ阻害化合物またはそのいずれかのサブグループもしくは具体例と接触させることを含む、方法、・本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループもしくは具体例を用いてタンパク質キナーゼ A の活性を阻害することによって細胞プロセス (例えば、細胞分裂) を調整する方法、

・異常な細胞増殖または異常に停止された細胞死から生じる病態または症状の予防または処置用薬剤の製造のための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループの使用、

・哺乳類において異常な細胞増殖を含むか、またはそれから生じる疾病または症状を処置する方法であって、その哺乳類に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループを、異常な細胞増殖または異常に停止された細胞死を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法、

・哺乳類において異常な細胞増殖または異常に停止された細胞死を含むか、またはそれから生じる疾病または症状の罹患率を緩和または軽減する方法であって、その哺乳類に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループを、異常な細胞増殖を阻害するのに有効な量で投与することを含む、方法、

・本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の新規な化合物またはそのいずれかのサブグループと医薬上許容される担体とを含んでなる、医薬組成物、

・医薬に用いるための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループ、

・本明細書で開示される病態または症状のいずれか 1 つの予防または処置用薬剤の性沿いのための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループの使用、

・本明細書で開示される病態または症状のいずれか 1 つの処置または予防のための方法であって、患者 (例えば、それを必要とする患者) に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物 (例えば、治療上有効な量) またはそのいずれかのサブグループを投与することを含む、方法、

・本明細書で開示される病態または症状の罹患率を緩和または軽減する方法であって、その患者 (例えば、それを必要とする患者) に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物 (例えば、治療上有効な量) またはそのいずれかのサブグループを投与することを含む、方法、

・タンパク質キナーゼ B が介在する病態または症状の診断および処置のための方法であって、(i) 患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状がタン

10

20

30

40

50

パク質キナーゼ B に対して活性を有する化合物による処置に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および (ii) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、患者に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループを投与することを含む、方法、

・スクリーニングされ、タンパク質キナーゼ B に対して活性を有する化合物による処置に感受性のある疾病または症状に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された患者における病態または症状の処置または予防用薬剤の製造のための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループの使用、

・タンパク質キナーゼ A が介在する病態または症状の診断および処置のための方法であつて、(i) 患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状がタンパク質キナーゼ A に対して活性を有する化合物による処置に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および (ii) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、患者に本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループを投与することを含む、方法、

・スクリーニングされ、タンパク質キナーゼ A に対して活性を有する化合物による処置に感受性のある疾病または症状に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された患者における病態または症状の処置または予防用薬剤の製造のための、本明細書で定義したような式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) の化合物またはそのいずれかのサブグループもしくは具体例の使用。

【0026】

一般的な言及および定義

次の一般的な選択および定義は、特に断りのない限り、部分 A、E ならびに $R^1 \sim R^5$ および R^9 ならびにそのいずれかの部分定義、サブグループまたは具体例の各々に当てはまるものとする。

【0027】

特に断りのない限り、本明細書において式 (I) に対する言及はいずれも、式 (Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V) および式 (I) の範囲内の化合物の他のいずれのサブグループについても言及するものとする。

【0028】

本明細書において「素環式」および「複素環式」基に対する言及は、特に断りのない限り、芳香族および非芳香環系の双方を含むものとする。一般に、このような基は単環式または二環式であってよく、例えば、3 ~ 12 個の環員、より一般には 5 ~ 10 個の環員を含み得る。単環式基の例としては、3、4、5、6、7 および 8 個の環員、より一般には 3 ~ 7 個、好ましくは、5 または 6 個の環員を含む基がある。二環式の例としては、8、9、10、11 および 12 個の環員、より一般には 9 または 10 個の環員を含むものがある。

【0029】

炭素環式または複素環式基は 5 ~ 12 個の環員、より一般には 5 ~ 10 個の環員を有するアリールまたはヘテロアリール基であり得る。本明細書において「アリール」とは、芳香性を有する炭素環式基を意味し、本明細書で用いる「ヘテロアリール」とは、芳香性を有する複素環式基を表す。「アリール」および「ヘテロアリール」とは、1 以上の環が非芳香族である（ただし、少なくとも 1 つの環は芳香族である）多環式（例えば、二環式）環系を包含する。このような多環式系では、この基は芳香環が結合していても、非芳香環が結合していてもよい。アリールまたはヘテロアリール基は単環式または二環式基であり得、非置換型であっても、または 1 以上の置換基、例えば本明細書で定義したような 1 以上の基 R^{10} で置換されていてもよい。

【0030】

10

20

30

40

50

非芳香族基は、芳香性を持たない、部分的に飽和した、および完全に飽和した炭素環式および複素環式環系を包含する。「不飽和」および「部分的に飽和した」とは、その環系が1を超える結合価を有する原子を含む、すなわち、その環が少なくとも1つの多重結合、例えば、C=C、C=CまたはN=C結合を含む。「完全に飽和した」とは、多重結合が環原子環にある場合の環を意味する。飽和炭素環式基としては、下記に定義するようなシクロアルキル基が挙げられる。部分飽和炭素環式基としては、下記に定義するようなシクロアルケニル基、例えば、シクロペンテニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルが挙げられる。

【0031】

ヘテロアリール基の例としては、5~12個の環員、より一般には5~10個の環員を有する単環式および二環式基がある。ヘテロアリール基は、例えば、5員または6員の環式環であるか、または縮合5員環および6員環または2つの縮合6員環から形成された二環構造であり得る。各環は、一般に窒素、硫黄および酸素から選択される約4個までのヘテロ原子を含み得る。一般に、ヘテロアリール環は、3個までのヘテロ原子、より一般には2個まで、例えば1個のヘテロ原子を含む。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1つの環窒素原子を含む。ヘテロアリール環における窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性であるか、またはインドールまたはピロール窒素の場合のように実質的に非塩基性であり得る。一般に、環のアミノ基置換基をはじめとするヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子数は5個未満である。

【0032】

5員ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾール基が挙げられる。

【0033】

6員ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンが挙げられる。

【0034】

二環式ヘテロアリール基は例えば、

- a) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したベンゼン環；
- b) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリジン環；
- c) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピリミジン環；
- d) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したピロール環；
- e) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員のピラゾール環；
- f) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイミダゾール環；
- g) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したオキサゾール環；
- h) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソキサゾール環；
- i) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチアゾール環；
- j) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソチアゾール環；
- k) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したチオフェン環；
- l) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したフラン環；
- m) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したオキサゾール環；
- n) 1または2個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したイソキサゾール環；
- o) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロヘキシリル環；および
- p) 1、2または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員環と縮合したシクロペンチ

10

20

30

40

50

ル環

から選択される基であり得る。

【0035】

5員環と縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、ベンズフラン、ベンズチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ベンゾジオキソールおよびピラゾロピリジン基が挙げられる。

【0036】

2つの縮合6員環を含む二環式ヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンズオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジンおよびブテリジン基が挙げられる。

【0037】

芳香環と非芳香環を含む多環式アリールおよびヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンズチエン、ジヒドロベンズフラン、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン、ベンゾ[1,3]ジオキソール、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリンおよびインダン基が挙げられる。

【0038】

炭素環式アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチル基が挙げられる。

【0039】

非芳香族複素環式基の例としては、3~12個の環員を有する、より一般には5~10個の環員を有する基がある。このような基は単環式または二環式であり得、通常、窒素、酸素および硫黄から選択され、例えば、一般に1~5個のヘテロ原子環員（より一般には、1、2、3または4個のヘテロ原子環員）を有する。

【0040】

これらの複素環式基は、例えば、環状エーテル部分（例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンの場合）、環状チオエーテル部分（例えば、テトラヒドロチオフェンおよびジチアンの場合）、環状アミン部分（例えば、ピロリジンの場合）、環状スルホン（例えば、スルホランおよびスルホレン）、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびその組合せ（例えば、チオモルホリン）を含み得る。他の非芳香族複素環式基の例としては、環状アミド部分（例えば、ピロリドンの場合）および環状エステル部分（例えば、ブチロラクトンの場合）が挙げられる。

【0041】

単環式非芳香族複素環式基の例としては、5員、6員および7員の単環式複素環式基が挙げられる。特定の例としては、モルホリン、チオモルホリン、ならびにそのS-オキシド、およびS,S-ジオキシド（特に、チオモルホリン）、ピペリジン（例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル）、N-アルキルピペリジン（N-メチルピペリジンなど）、ピペリドン、ピロリジン（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル）、ピロリドン、アゼチジン、ピラン（2H-ピランまたは4H-ピラン）、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン（例えば、4-テトラヒドロピラニル）、イミダゾリジン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラゾン、ピペラジン、およびN-アルキルピペラジン（N-メチルピペラジン、N-エチルピペラジンおよびN-イソプロピルピペラジンなど）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0042】

単環式非芳香族複素環式基の1つのサブグループとしては、モルホリン、ピペリジン(例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、ピペリドン、ピロリジン(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル)、ピロリドン、ピラン(2H-ピランまたは4H-ピラン)、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラゾン、ピペラジン、およびN-アルキルピペラジン(N-メチルピペラジンなど)が挙げられる。一般に、好ましい非芳香族複素環式基としては、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン、モルホリン、ピペラジンおよびN-アルキルピペラジンが挙げられる。上記の好ましい非芳香族複素環式基群の一部もなす非芳香族複素環式基のさらなる特定の例としては、アゼチジンがある。

10

【0043】

非芳香族炭素環式基の例としては、シクロアルカン基(シクロヘキシルおよびシクロペンチルなど)、シクロアルケニル基(シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルなど)、ならびにシクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエン、テトラヒドロナフテニルおよびデカリニルが挙げられる。

【0044】

本明細書において、炭素環式基および複素環式基の各定義は、場合によって、次の部分のうちいずれか1つを排除してもよく、または2以上の組合せであってもよい：

20

- ・置換または非置換ピリドン環；
- ・置換または非置換ピロロ[1,2-a]ピリミド-4-オン；
- ・置換または非置換ピラゾロン。

【0045】

本明細書において炭素環式基および複素環式基について言及する場合、この炭素環式環または複素環式環は、特に断りのない限り、非置換型であっても、あるいはハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、3~12個の環員を有する炭素環式基および複素環式基；R^a-R^b基から選択される1以上の置換基R¹⁻⁰により置換されていてもよく、ここで、R^aは結合、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、X¹C(X²)X¹、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^cまたはNR^cSO₂であり、R^bは、水素、3~12個の環員を有する炭素環式基および複素環式基、ならびに場合によって、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₄ヒドロカルビルアミノ、3~12個の環員を有する炭素環式および複素環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₁₋₈ヒドロカルビル基から選択され、このC₁₋₈ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は、場合によってO、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹またはX¹C(X²)X¹により置換されていてもよく；

30

R^cは、水素およびC₁₋₄ヒドロカルビルから選択され；かつ、

40

X¹はO、SまたはNR^cであって、X²は=O、=Sまたは=NR^cである。

【0046】

置換基R¹⁻⁰が炭素環式または複素環式基を含んでなる、または含む場合、該炭素環式または複素環式基は非置換型であっても、あるいはそれ自体、1以上のさらなる置換基R¹⁻⁰で置換されていてもよい。式(I)の化合物の1つのサブグループでは、このようなさらなる置換基R¹⁻⁰としては、一般にそれら自体はさらに置換されていない炭素環式または複素環式基を含み得る。式(I)の化合物の別のサブグループでは、該さらなる置換基は炭素環式または複素環式基を含まず、そうではなくて、上記のR¹⁻⁰の定義で挙げられた群から選択される。

置換基R¹⁻⁰は、それらが多くても20個の非水素原子、例えば、多くても15個の非

50

水素原子、例えば、多くても 12 個、または 10 個、または 9 個、または 8 個、または 7 個、または 6 個、または 5 個の非水素原子を含むように選択することができる。

【0047】

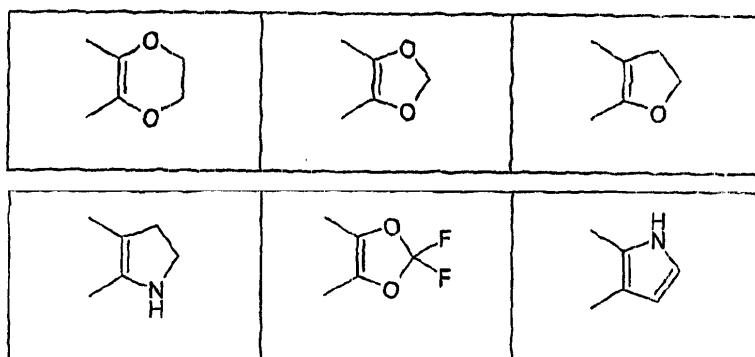
炭素環式および複素環式基が隣接する環原子上に一対の置換基を有する場合、その 2 つの置換基は環式基を形成するように連結されていてもよい。例えば、環の隣接する炭素原子上の隣接する置換基対は、1 以上のヘテロ原子および場合によって置換されていてもよいアルキレン基を介して連結され、縮合オキサ - 、ジオキサ - 、アザ - 、ジアザ - またはオキサ - アザ - シクロアルキル基を形成していてもよい。

【0048】

このように連結した置換基の例としては、

【0049】

【表 1】



10

20

が挙げられる。

【0050】

ハロゲン置換基の例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。フッ素および塩素が特に好ましい。

【0051】

上記の式 (I) の化合物の定義において、本明細書で用いる場合、「ドロカルビル」とは、特に断りのない限り、総て炭素の主鎖を有する脂肪族基、脂環式基および芳香族基を含む一般用語である。ある場合において、本明細書で定義するように、炭素主鎖を構成する 1 以上の炭素原子は、特定の基または原子群によって置換されていてもよい。ヒドロカルビル基の例としては、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、炭素環式アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、および炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基が挙げられる。このような基は、非置換型であっても、または記載されている場合は、本明細書で定義するような 1 以上の置換基により置換されていてもよい。以下で示す例および好ましいものは、特に断りのない限り、式 (I) の化合物についての置換基の種々の定義において言及される、ヒドロカルビル置換基またはヒドロカルビル含有置換基の各々に当てはまる。

30

【0052】

一般的に、例えば、ヒドロカルビル基は、特に断りのない限り、8 個までの炭素原子を有し得る。1 ~ 8 個の炭素原子を有するヒドロカルビル基のサブセットの範囲内で、特定の例としては、C₁ ~ 6 ヒドロカルビル基、例えば、C₁ ~ 4 ヒドロカルビル基 (例えば、C₁ ~ 3 ヒドロカルビル基または C₁ ~ 2 ヒドロカルビル基) が挙げられ、具体例として、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇ および C₈ から選択されるいずれかの個々の値または値の組合せがあげられる。

40

【0053】

「アルキル」とは、直鎖および分岐鎖双方のアルキル基を含む。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチルおよび n - ヘキシルおよびその異性体が挙げられる。1 ~ 8 個の炭素原子を有するアル

50

キル基のサブセットの範囲内で、特定の例としては、C₁ - 6 アルキル基、例えば、C₁ - 4 アルキル基（例えば、C₁ - 3 アルキル基またはC₁ - 2 アルキル基）が挙げられる。

【0054】

シクロアルキル基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンおよびシクロヘプタンから得られるものがある。シクロアルキル基のサブセットの範囲内で、シクロアルキル基は3～8個の炭素原子を有し、特定の例としてはC₃ - 6 シクロアルキル基がある。

【0055】

アルケニル基の例としては、限定されるものではないが、エテニル（ビニル）、1 - プロペニル、2 - プロペニル（アリル）、イソプロペニル、ブテニル、ブタ - 1, 4 - ジエニル、ペンテニルおよびヘキセニルが挙げられる。アルケニル基のサブセットの範囲内で、アルケニル基は2～8個の炭素原子を有し、特定の例としてはC₂ - 6 アルケニル基、例えば、C₂ - 4 アルケニル基が挙げられる。

【0056】

シクロアルケニル基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。シクロアルケニル基のサブセットの範囲内で、シクロアルケニル基は、3～8個の炭素原子を有し、特定の例としてはC₃ - 6 シクロアルケニル基が挙げられる。

【0057】

アルキニル基の例としては、限定されるものではないが、エチニルおよび2 - プロピニル（プロパルギル）が挙げられる。アルキニル基のサブセットの範囲内で、アルキニル基は2～8個の炭素原子を有し、特定の例としては、C₂ - 6 アルキニル基、例えば、C₂ - 4 アルキニル基が挙げられる。

【0058】

炭素環式アリール基としては、例えば、置換および非置換フェニル、ナフチル、インダンおよびインデン基が挙げられる。

【0059】

シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基の例としては、フェネチル、ベンジル、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロブロピルメチルおよびシクロペンテニルメチル基が挙げられる。

【0060】

ヒドロカルビル基は、存在し、記載されている場合には、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、カルボキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - C₁ - 4 ヒドロカルビルアミノならびに3～12個（一般には3～10個、より一般には5～10個）の環員を有する単環式もしくは二環式の炭素環式基および複素環式基から選択される1以上の置換基により場合によって置換されていてもよい。好ましい置換基としては、フッ素などのハロゲンが挙げられる。従って、例えば、置換ヒドロカルビル基は、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルなどの部分フッ素化または過フッ素化基であり得る。一実施形態では、好ましい置換基として、3～7個の環員を有する単環式の炭素環式基および複素環式基が挙げられる。

【0061】

記載されている場合、ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子は、場合によって、O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹またはX¹C(X²)X¹（式中、X¹およびX²は、上記で定義した通りである）（またはそのサブグループ）により置換されていてもよい（ただし、ヒドロカルビル基の少なくとも1つの炭素原子はそのままである）。例えば、ヒドロカルビル基の1個、2個、3個または4個の炭素原子は、挙げられた原子または基のうちの1つにより置換されていてもよく、置換する原子または基は同じであっても異なっていてもよい。一般に、置換されている直鎖または主鎖炭素原

10

20

30

40

50

子の数は、それらを置換している基の直鎖または主鎖炭素原子の数に相当している。ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子が上記で定義した置換原子または基により置換されている基の例としては、エーテルおよびチオエーテル(O または S により置換された C)、アミド、エステル、チオアミドおよびチオエステル(X¹ C (X²) または C (X²) X¹ により置換された C - C)、スルホンおよびスルホキシド(SO または SO₂ により置換された C)、アミン(NR^c により置換された C)が挙げられる。

【 0 0 6 2 】

アミノ基が2個のヒドロカルビル置換基を有する場合、これらは、それらが結合している窒素原子と一緒にになり、また、場合によっては別のヘテロ原子、例えば、窒素、硫黄または酸素とともに、連結して4~7個の環員を有する環構造を形成してもよい。

10

【 0 0 6 3 】

本明細書において定義「 R^a - R^b 」は、炭素環式部分または複素環式部分に存在する置換基に関してか、または式(I)の化合物上の他の位置に存在する他の置換基に関して、とりわけ、R^a が、結合、O、CO、OC(O)、SC(O)、NR^cC(O)、OC(S)、SC(S)、NR^cC(S)、OC(NR^c)、SC(NR^c)、NR^cC(NR^c)、C(O)O、C(O)S、C(O)NR^c、C(S)O、C(S)S、C(S)NR^c、C(NR^c)O、C(NR^c)S、C(NR^c)NR^c、OC(O)O、SC(O)O、NR^cC(S)O、OC(NR^c)O、SC(NR^c)O、NR^cC(NR^c)O、OC(O)S、SC(O)S、NR^cC(O)S、OC(S)S、SC(S)S、NR^cC(S)S、OC(NR^c)S、SC(NR^c)S、NR^cC(NR^c)S、OC(O)NR^c、SC(O)NR^c、NR^cC(O)NR^c、OC(S)R^c、SC(S)NR^c、NR^cC(S)NR^c、OC(NR^c)NR^c、SC(NR^c)NR^c、NR^cC(NR^c)NR^c、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c および NR^cSO₂ から選択され、ここで、R^c は上記に定義した通りである。

20

【 0 0 6 4 】

部分 R^b は、水素でもよいし、3~12個(一般には3~10個、より一般には5~10個)の環員を有する炭素環式基および複素環式基、ならびに上記で定義したように場合によって置換されていてもよい C_{1~8} ヒドロカルビル基から選択される基であり得る。ヒドロカルビル、炭素環式基および複素環式基の例は上記で示した通りである。

30

【 0 0 6 5 】

R^a がOであり、R^b が C_{1~8} ヒドロカルビル基であるとき、R^a および R^b は一緒になってヒドロカルビルオキシ基を形成する。好ましいヒドロカルビルオキシ基としては、飽和ヒドロカルビルオキシ、例えば、アルコキシ(例えば、C_{1~6} アルコキシ、より一般には C_{1~4} アルコキシ、例えば、エトキシおよびメトキシ、特にメトキシ)、シクロアルコキシ(例えば、C_{3~6} シクロアルコキシ、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシ)およびシクロアルキルアルコキシ(例えば、C_{3~6} シクロアルキル-C_{1~2} アルコキシ、例えば、シクロプロピルメトキシ)が挙げられる。

40

【 0 0 6 6 】

ヒドロカルビルオキシ基は、本明細書で定義したような種々の置換基によって置換されていてもよい。例えば、アルコキシ基はハロゲン(例えば、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシの場合)、ヒドロキシ(例えば、ヒドロキシエトキシの場合)、C_{1~2} アルコキシ(例えば、メトキシエトキシの場合)、ヒドロキシ-C_{1~2} アルキル(ヒドロキシエトキシエトキシの場合)、または環式基(例えば、上記で定義したようなシクロアルキル基または非芳香族複素環式基)によって置換されていてもよい。置換基として非芳香族複素環式基を有するアルコキシ基の例としては、複素環式基が飽和環式アミン、例えば、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、C_{1~4}-アルキル-ピペラジン、C_{3~7}-シクロアルキル-ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランであり、かつ、アルコキシ基が C_{1~4} アルコキシ基、より一般には C_{1~3}

50

アルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシまたはn-プロポキシであるものが挙げられる。

【0067】

アルコキシ基は、例えば、単環式基（例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよびピペラジン）ならびそのN-置換誘導体（例えば、N-ベンジル、N-C₁-₄アシルおよびN-C₁-₄アルコキシカルボニルにより置換されていてもよい。特定の例としては、ピロリジノエトキシ、ピペリジノエトキシおよびピペラジノエトキシが挙げられる。）。

【0068】

R^aが結合であり、R^bがC₁-₈ヒドロカルビル基であるとき、ヒドロカルビル基R^a-R^bの例は上記で定義した通りである。ヒドロカルビル基は、シクロアルキルおよびアルキルなどの飽和基であってもよく、このような基の特定の例としては、メチル、エチルおよびシクロプロピルが挙げられる。ヒドロカルビル（例えば、アルキル）基は、本明細書で定義したような種々の基および原子によって置換されていてもよい。置換アルキル基の例としては、フッ素および塩素などの1以上のハロゲン原子により置換されているアルキル基が挙げられる（特定の例としては、プロモエチル、クロロエチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルおよびペルフルオロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル）、またはヒドロキシ（例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル）、C₁-₈アシルオキシ（例えば、アセトキシメチルおよびベンジルオキシメチル）、アミノならびにモノ-およびジアルキルアミノ（例えば、アミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチルおよびtert-ブチルアミノメチル）、アルコキシ（例えば、C₁-₂アルコキシ、例えば、メトキシ-メトキシエチルの場合）、ならびに上記で定義したようなシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および非芳香族複素環式基などの環式基が挙げられる）。

【0069】

環式基により置換されたアルキル基の特定の例としては、環式基が飽和環状アミン、例えば、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、C₁-₄-アルキル-ピペラジン、C₃-₇-シクロアルキル-ピペラジン、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフランでえあり、アルキル基がC₁-₄アルキル基、より一般にはC¹-³アルキル基、例えば、メチル、エチルまたはn-プロピルであるものがある。環式基により置換されたアルキル基の具体例としては、本明細書で定義したようなピロリジノメチル、ピロリジノプロピル、モルホリノメチル、モルホリノエチル、モルホリノプロピル、ピペリジニルメチル、ピペラジノメチルおよびそのN-置換型が挙げられる。

【0070】

アリール基およびヘテロアリール基により置換されたアルキル基の特定の例としては、ベンジル、フェネチルおよびピリジルメチル基が挙げられる。

【0071】

R^aがSO₂NR^cであるとき、R^bは、例えば、水素または場合によって置換されていてもよいC₁-₈ヒドロカルビル基、または炭素環式基もしくは複素環式基であり得る。R^aがSO₂NR^cである場合のR^a-R^bの例としては、アミノスルホニル、C₁-₄アルキルアミノスルホニルおよびジ-C、アルキルアミノスルホニル基、ならびに環状アミノ基（例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、または場合によってN-置換されたピペラジン、例えば、N-メチルピペラジン）から形成されたスルホニアミドが挙げられる。

【0072】

R^aがSO₂である場合のR^a-R^b基の例としては、アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニルおよびアリールスルホニル基、特に単環式アリールおよびヘテロアリールスルホニル基が挙げられる。特定の例としては、メチルスルホニル、フェニルスルホニルおよびトルエンスルホニルが挙げられる。

R^aがNR^cであるとき、R^bは、例えば、水素または場合によって置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い C₁ ~ C₈ ヒドロカルビル基、または炭素環式基もしくは複素環式基であり得る。R^a が N R^c である場合の R^a - R^b の例としては、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ）、ジ-C₁ ~ C₄ アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノおよびジエチルアミノ）ならびにシクロアルキルアミノ（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノおよびシクロヘキシルアミノ）が挙げられる。

【0073】

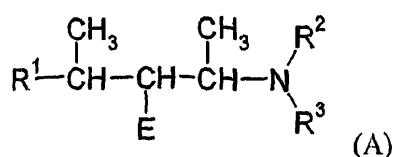
A、E、R¹ ~ R⁵ および R⁹ に関する具体例および選択基「A」

式(I)において、Aは1~7個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、このリンカー基はR¹とN R² R³ の間に延びる最大鎖長5原子、およびEとN R² R³ の間に延びる最大鎖長4原子を有する。これらの制約の範囲内で、部分EおよびR¹は各々、基A上のいずれの位置で結合していくてもよい。

【0074】

本明細書において「最大鎖長」とは、対象とする2つの部分間に直接存在する原子の数を意味し、その鎖の分枝や存在し得る水素原子は考慮に入れない。例えば、下記に示す構造A

【化4】



においては、

R¹とN R² R³ の間の鎖長は3原子であるが、EとN R² R³ の間の鎖長は2原子である。

一般に、現在のところ、リンカー基は最大鎖長3原子（例えば、1または2原子）を有するのが好ましい。

【0075】

一実施形態では、リンカー基はR¹とN R² R³ の間に延びる鎖長1原子を有する。

もう1つの実施形態では、リンカー基はR¹とN R² R³ の間に延びる鎖長2原子を有する。

さらなる実施形態では、リンカー基はR¹とN R² R³ の間に延びる鎖長3原子を有する。

リンカー基はEとN R² R³ の間に延びる最大鎖長3原子を有するのが好ましい。

【0076】

1つの特に好ましい化合物群では、リンカー基はR¹とN R² R³ の間に延びる鎖長2または3原子、およびEとN R² R³ の間に延びる鎖長2または3原子を有する。

このリンカー基の炭素原子の1つは、場合によって酸素または窒素原子により置換されてもよい。

存在する場合、この窒素原子は基Eと直接結合していくてもよい。

【0077】

一実施形態では、基R¹が結合している炭素原子は酸素原子により置換されている。

もう1つの実施形態では、R¹およびEはリンカー基の同一の炭素原子と結合しており、EとN R² R³ の間に延びる鎖の炭素原子は酸素原子により置換されている。

【0078】

窒素原子または酸素原子が存在する場合、その窒素または酸素原子とN R² R³ 基は少なくとも2つの介在炭素原子によって離れていることが好ましい。

式(I)の範囲内の1つの特定の化合物群では、基Eに直接結合しているリンカー原子

10

20

30

40

50

は炭素原子であり、リンカー基Aは総て炭素の主鎖を有する。

【0079】

リンカー基Aの炭素原子は、場合によって、オキソ、フッ素およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を有していてもよく、ただし、ヒドロキシ基はthe NR^2R^3 基に関する炭素原子の位置ではなく、かつ、オキソ基は NR^2R^3 基に関する炭素原子に位置にある。一般に、ヒドロキシ基は、存在する場合、 NR^2R^3 基に関する位にある。一般に、ヒドロキシ基は1個だけ存在する。フッ素が存在する場合、それは単一のフッ素置換基として存在してもよいし、あるいは、例えば、ジフルオロメチレンまたはトリフルオロメチル基中に存在してもよい。一実施形態では、フッ素原子は NR^2R^3 基に関する位にある。

10

【0080】

オキソ基が NR^2R^3 基に隣接する炭素原子に存在する場合、式(I)の化合物はアミドとなると考えられる。

本発明の一実施形態では、リンカー基にフッ素原子は存在しない。

本発明のもう1つの実施形態では、リンカー基にヒドロキシ基は存在しない。

【0081】

さらなる実施形態では、リンカー基Aにオキソ基は存在しない。

式(I)の1つの化合物群では、リンカー基Aにヒドロキシ基もフッ素原子も存在せず、例えば、リンカー基は非置換型である。

20

【0082】

好ましくは、リンカー基Aの炭素原子が窒素原子により置換されている場合、基Aはヒドロキシ置換基を1個だけ有し、より好ましくは、ヒドロキシ置換基を持たない。

Eと NR^2R^3 間に4原子の鎖長がある場合、リンカー基Aは窒素原子を含まないことが好ましく、より好ましくは、総て炭素の主鎖を有する。

【0083】

化合物のin vivo代謝分解に対する感受性を改良するため、リンカー基Aに NR^2R^3 基と結合している炭素原子において分枝構造を持たせることができる。例えば、 NR^2R^3 基と結合している炭素原子を一对のgem-ジメチル基と結合させることができる。

【0084】

式(I)の1つの特定の化合物群では、化合物の $R^1 - A - NR^2R^3$ 部分は、式 $R^1 - (G)_k - (CH_2)_m - W - O_b - (CH_2)_n - (CR^6R^7)_p - NR^2R^3$ {式中、GはNH、NMeまたはOであり；Wは基Eと結合しており、 $(CH_2)_j - CR^{20}$ 、 $(CH_2)_j - N$ および $(NH)_j - CH$ から選択され；bは0または1であり、jは0または1であり、kは0または1であり、mは0または1であり、nは0、1、2または3であり、かつ、pは0または1であり；bとkの和は0または1であり；jとkとmとnとpの和は4を超えず；R⁶およびR⁷は同一または異なり、メチルおよびエチルから選択されるか、またはCR⁶R⁷はシクロプロピル基を形成し；かつ、R²⁰は水素、メチル、ヒドロキシおよびフッ素から選択される}によって表される。式(I)の別の化合物のサブグループでは、化合物の

30

$R^1 - A - NR^2R^3$ 部分は、式 $R^1 - (G)_k - (CH_2)_m - X - (CH_2)_n - (CR^6R^7)_p - NR^2R^3$ {式中、GはNH、NMeまたはOであり；Xは基Eと結合しており、 $(CH_2)_j - CH$ 、 $(CH_2)_j - N$ および $(NH)_j - CH$ から選択され；jは0または1であり、kは0または1であり、mは0または1であり、nは0、1、2または3であり、かつ、pは0または1であり；jとkとmとnとpの和は4を超えず；かつ、R⁶およびR⁷は同一または異なり、メチルおよびエチルから選択されるか、またはCR⁶R⁷はシクロプロピル基を形成する}によって表される。

40

【0085】

特定のCR⁶R⁷基はC(CH₃)₂である。

好ましくは、Xは(CH₂)_j-CHである。

【0086】

50

化合物の $R^1 - A - NR^2 R^3$ 部分が式 $R^1 - (G)_k - (CH_2)_m - X - (CH_2)_n - (CR^6 R^7)_p - NR^2 R^3$ によって表される場合の特定の配置としては次のものがある：

- k が 0 であり、 m が 0 または 1 であり、 n が 0、 1、 2 または 3 であり、 かつ、 p が 0 である場合、
- k が 0 であり、 m が 0 または 1 であり、 n が 0、 1 または 2 であり、 かつ、 p が 1 である場合、
- X が $(CH_2)_j - CH$ であり、 k が 1 であり、 m が 0 であり、 n が 0、 1、 2 または 3 であり、 かつ、 p が 0 である場合、
- X が $(CH_2)_j - CH$ であり、 k が 1 であり、 m が 0 であり、 n が 0、 1 または 2 であり、 かつ、 p が 1 である場合、
- X が $(CH_2)_j - CH$ であり、 G が 0 であり、 k が 1 であり、 m が 0 であり、 n が 0、 1、 2 または 3 であり、 かつ、 p が 0 である場合。

【0087】

化合物の $R^1 - A - NR^2 R^3$ 部分が式 $R^1 - (G)_k - (CH_2)_m - W - O_b - (CH_2)_n - (CR^6 R^7)_p - NR^2 R^3$ によって表される場合の特定の配置としては次のものがある：

- k が 0 であり、 m が 0 であり、 W が $(CH_2)_j - CR^{20}$ であり、 j が 0 であり、 R^{20} が水素であり、 b が 1 であり、 n が 2 であり、 かつ、 p が 0 である場合、
- k が 0 であり、 m が 0 であり、 W が $(CH_2)_j - CR^{20}$ であり、 j が 0 であり、 R^{20} がヒドロキシであり、 b が 0 であり、 n が 1 であり、 かつ、 p が 0 である場合、
- k が 0 であり、 m が 0 であり、 W が $(CH_2)_j - CR^{20}$ であり、 j が 0 であり、 R^{20} がメチルであり、 b が 0 であり、 n が 1 であり、 かつ、 p が 0 である場合、
- k が 0 であり、 m が 0 であり、 W が $(CH_2)_j - CR^{20}$ であり、 j が 0 であり、 R^{20} がフッ素であり、 b が 0 であり、 n が 1 であり、 かつ、 p が 0 である場合。

【0088】

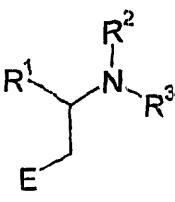
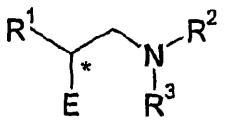
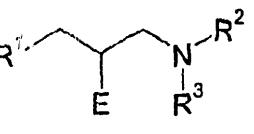
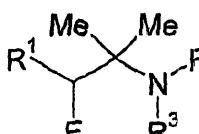
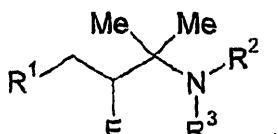
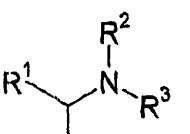
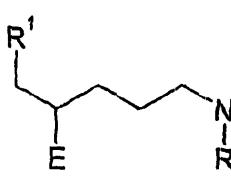
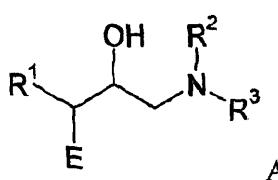
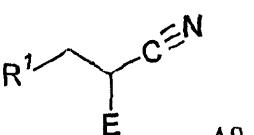
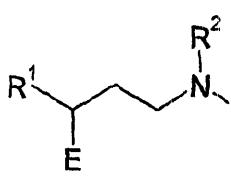
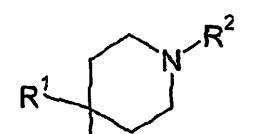
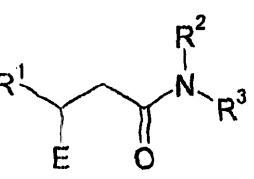
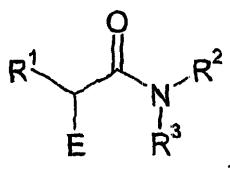
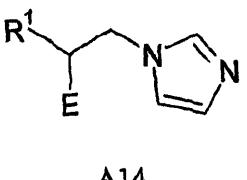
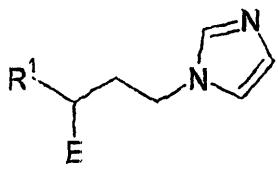
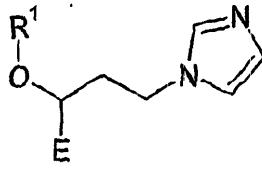
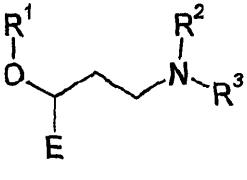
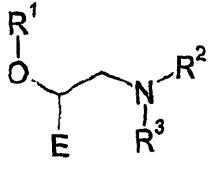
1つの好ましい配置では、化合物の $R^1 - A - NR^2 R^3$ 部分は式 $R^1 - X - (CH_2)_n - NR^2 R^3$ {式中、 X は基 E と結合しており、 CH 基であり、 かつ、 n は 2 である} によって表される。

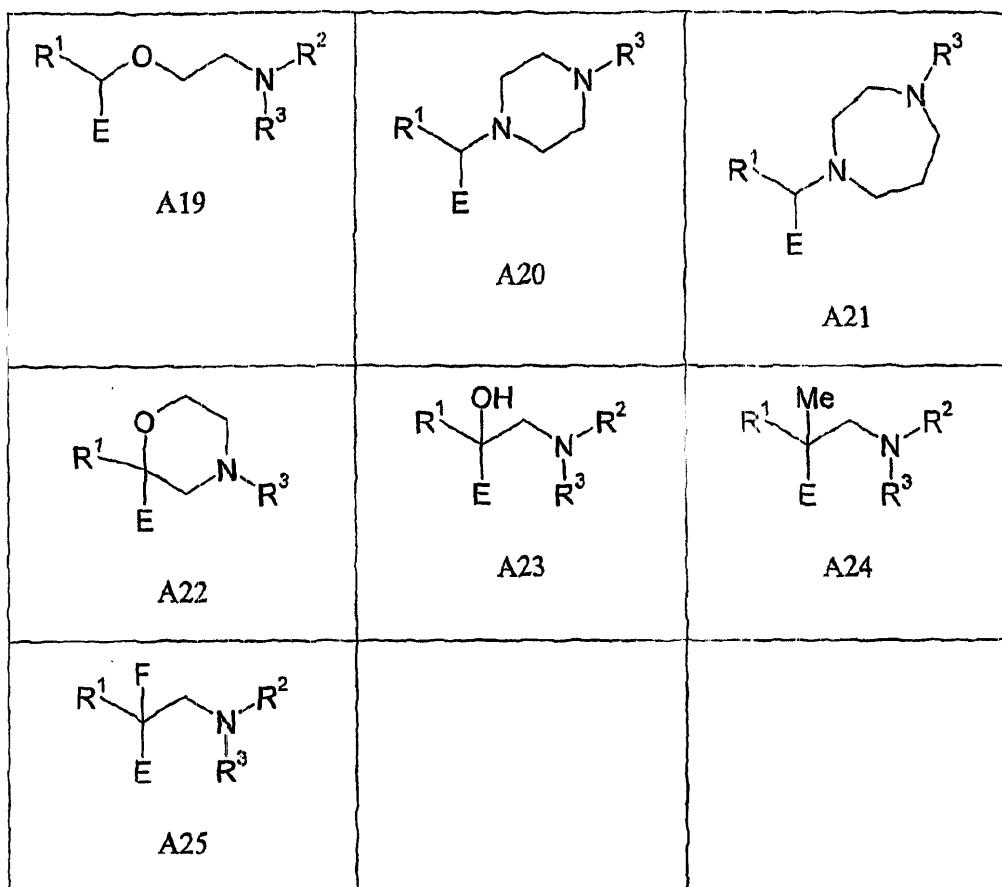
リンカー基 A の特定の例を、それらの基 R^1 、 E および $NR^2 R^3$ との結合点とともに下表 1 に示す。

【0089】

【表2】

表1：



【0090】

現在のところ好ましい基としては、A1、A2、A3、A6、A10、A11、A22およびA23がある。

1つの特定の基のセットとしては、A1、A2、A3、A10およびA11がある。

さらなる特定の基のセットとしては、A2およびA11がある。

別の特定の基のセットとしては、A6、A22およびA23がある。

さらなる基のセットとしては、A1、A2およびA3がある。

【0091】

基A2では、アステリスクはキラル中心を示す。このキラル中心においてR配置を有する化合物は本発明の化合物の1つの好ましいサブグループを表す。

【0092】

R¹

基R¹はアリールまたはヘテロアリール基であり、セクション標題「一般的な言及および定義」で示したような基のリストから選択され得る。

R¹は単環式または二環式であってよく、1つの好ましい実施形態では、単環式である。

【0093】

単環式アリールおよびヘテロアリール基の特定の例としては、2個までの窒素環員を含む6員アリールおよびヘテロアリール基、ならびにO、SおよびNから選択される3個までのヘテロ原子環員を含む5員ヘテロアリール基がある。

【0094】

このような基の例としては、フェニル、ナフチル、チエニル、フラン、ピリミジンおよびピリジンが挙げられ、フェニルが現在のところ好ましい。

基R¹は非置換型であっても、あるいは5個までの置換基によって置換されていてもよく、置換基の例は上記の基R¹において挙げたものである。

10

20

30

40

50

【0095】

特定の置換基としては、ヒドロキシ；C₁～₄アシルオキシ；フッ素；塩素；臭素；トリフルオロメチル；シアノ；CONH₂；ニトロ；C₁～₄ヒドロカルビルオキシおよびC₁～₄ヒドロカルビル（各々、場合によって、C₁～₂アルコキシ、カルボキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）；C₁～₄アシルアミノ；ベンゾイルアミノ；ピロリジノカルボニル；ピペリジノカルボニル；モルホリノカルボニル；ピペラジノカルボニル；N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員および6員のヘテロアリールおよびヘテロアリールオキシ基；フェニル；フェニル-C₁～₄アルキル；フェニル-C₁～₄アルコキシ；ヘテロアリール-C₁～₄アルキル；ヘテロアリール-C₁～₄アルコキシおよびフェノキシが挙げられ、ここで、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、フェニル、フェニル-C₁～₄アルキル、フェニル-C₁～₄アルコキシ、ヘテロアリール-C₁～₄アルキル、ヘテロアリール-C₁～₄アルコキシおよびフェノキシ基は各々場合によって、C₁～₂アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、CONH₂、C₁～₂ヒドロカルビルオキシおよびC₁～₂ヒドロカルビル（各々、場合によってメトキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよい。10

【0096】

好ましい置換基としては、ヒドロキシ；C₁～₄アシルオキシ；フッ素；塩素；臭素；トリフルオロメチル；シアノ；C₁～₄ヒドロカルビルオキシおよびC₁～₄ヒドロカルビル（各々、場合によって、C₁～₂アルコキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）；C₁～₄アシルアミノ；ベンゾイルアミノ；ピロリジノカルボニル；ピペリジノカルボニル；モルホリノカルボニル；ピペラジノカルボニル；N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む5員および6員ヘテロアリール基（このヘテロアリール基は場合によって1以上のC₁～₄アルキル置換基により置換されていてもよい）；フェニル；ピリジル；およびフェノキシが挙げられ、ここで、フェニル、ピリジルおよびフェノキシ基は各々場合によって、C₁～₂アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、C₁～₂ヒドロカルビルオキシおよびC₁～₂ヒドロカルビル（各々、場合によってメトキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）から選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよい。20

【0097】

化合物の1つのサブグループでは、R¹に関する置換基は、ヒドロキシ；C₁～₄アシルオキシ；フッ素；塩素；臭素；トリフルオロメチル；シアノ；C₁～₄ヒドロカルビルオキシおよびC₁～₄ヒドロカルビル（各々場合によってC₁～₂アルコキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）から選択される。30

【0098】

5個までの置換基が存在し得るが、より一般には0、1、2、3または4個の置換基、好ましくは、0、1、2または3個、より好ましくは、0、1または2個の置換基が存在する。

【0099】

一実施形態では、基R¹は非置換型であっても、あるいは、ヒドロキシ；C₁～₄アシルオキシ；フッ素；塩素；臭素；トリフルオロメチル；シアノ；C₁～₄ヒドロカルビルオキシおよびC₁～₄ヒドロカルビル（各々場合によってC₁～₂アルコキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）から選択される5個までの置換基により置換されていてもよい。40

さらなる実施形態では、基R¹は、ヒドロキシ、フッ素、塩素、シアノ、フェニルオキシ、ピラジニルオキシ、ベンジルオキシ、メチルおよびメトキシから選択される1または2個の置換基を有することができる。

【0100】

もう1つの実施形態では、基R¹は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチルおよびメトキシから選択される1または2個の置換基を有することができる。50

【0101】

R^1 がフェニル基であるとき、置換基の組合せの特定の例としては、モノ-クロロフェニルおよびジクロロフェニルが挙げられる。

【0102】

置換基の組合せのさらなる例としては、 R^1 がヒドロキシフェニル、フルオロクロロフェニル、シアノフェニル、メトキシフェニル、メトキシ-クロロフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、フェノキシフェニル、ピラジニルオキシフェニルまたはベンジルオキシフェニルであるものが挙げられる。

【0103】

R^1 が6員アリールまたはヘテロアリール基であるとき、置換基は有利にはその6員環のパラ位に存在し得る。置換基がパラ位に存在する場合には、その大きさがフッ素原子よりも大きいことが好ましい。

【0104】

R^2 および R^3

式(I)1つの化合物群では、 R^2 および R^3 は、水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから独立に選択され、ここで、ヒドロカルビルおよびアシル部分は場合によって、フッ素、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびメトキシから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい。

【0105】

ヒドロカルビル部分がヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはメトキシ基により置換されているとき、一般に、置換基と NR^2R^3 基の窒素原子との間には少なくとも2個の炭素原子が存在する。置換ヒドロカルビル基の特定の例としては、ヒドロキシエチルおよびヒドロキシプロピルがある。

【0106】

本発明の別の化合物群では、 R^2 および R^3 は水素、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} アシルから独立に選択される。

【0107】

一般にヒドロカルビル基は、置換型であっても非置換型であっても、アルキル基であり、より一般には C_1 、 C_2 または C_3 アルキル基、好ましくはメチル基である。化合物の1つの特定のサブグループでは、 R^2 および R^3 は、水素およびメチルから独立に選択され、従って、 NR^2R^3 はアミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノ基であり得る。1つの特定の実施形態では、 NR^2R^3 はアミノ基であり得る。もう1つの特定の実施形態では、 NR^2R^3 はメチルアミノ基であり得る。

【0108】

別の実施形態では、 C_{1-4} ヒドロカルビル基はシクロプロピル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチル基であり得る。

【0109】

もう1つの化合物では、 R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、イミダゾール基、および4~7個の環員を有し、場合によって、OおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式複素環式基から選択される環式基を形成する。

【0110】

さらなる化合物群では、 R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4~7個の環員を有し、場合によって、OおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式複素環式基を形成する。

【0111】

この飽和単環式複素環式基は非置換型であってもよいし、あるいは本願の上記「一般的な選択および定義」のセクションで定義したような1以上の置換基 R^{1-0} により置換されていてもよい。しかしながら、一般には、複素環式基上の置換基はいずれも、 C_{1-4} ヒドロカルビル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル

10

20

30

40

50

、n-ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル)、フッ素、塩素、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノおよびジメチルアミノなどの比較的小さな置換基である。特定の置換基はメチル基である。

【0112】

飽和単環式環は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはアゼパン環などのアザシクロアルキル基であり得、このような環は一般に非置換型である。あるいは、この飽和単環式環はOおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子を含んでもよく、このような基の例としてはモルホリンおよびピペラジンが挙げられる。環にさらなるN原子が存在する場合には、これはNH基またはN-C₁₋₄アルキル基、例えば、N-メチル、N-エチル、N-プロピルまたはN-イソプロピル基の一部をなし得る。

10

【0113】

NR²R³がイミダゾール基を形成する場合、このイミダゾール基は非置換型であってもよいし、あるいは例えばC₁₋₄ヒドロカルビル(例えば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルおよびブチル)、フッ素、塩素、ヒドロキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノおよびジメチルアミノなどの1以上の比較的小さな置換基により置換されていてもよい。特定の置換基は、メチル基である。

【0114】

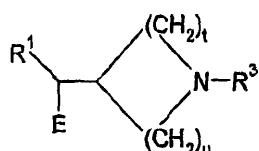
さらなる化合物では、R²およびR³の一方は、それらが結合している窒素原子およびリンカーカー基Aに由来する1以上の原子と一緒にになって、4~7個の環員を有し、場合によって、OおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含んでいてもよい飽和単環式複素環式基を形成する。

20

【0115】

このような化合物の例としては、NR²R³とAが式:

【化5】



{式中、tおよびuは各々0、1、2または3であり、ただし、tとuの和は2~4の範囲内にある}

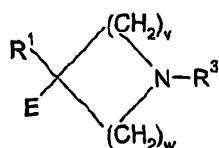
30

の単位を形成している化合物が挙げられる。

【0116】

このような化合物のさらなる例としては、NR²R³とAが式:

【化6】



40

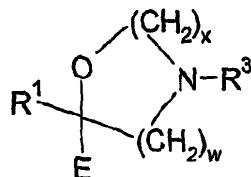
{式中、vおよびwは各々0、1、2または3であり、vとwの和は2~5の範囲内にある}

の環式基を形成している化合物がある。環式化合物の特定の例としては、vおよびwがともに2であるものが挙げられる。

【0117】

このような化合物のさらなる例としては、NR²R³とAが式:

【化7】



{式中、xおよびwは各々0、1、2または3であり、ただし、xとwの和が2～4の範囲内にある}

の環式基を形成しているものが挙げられる。環式化合物の特定の例としては、xが2であり、wが1であるものが挙げられる。

【0118】

R⁴

式(I)において、R⁴は水素、ハロゲン、C₁～₅飽和ヒドロカルビル、C₁～₅飽和ヒドロカルビルオキシ、シアノ、およびCF₃から選択される。

より一般には、R⁴は水素、ハロゲン、C₁～₅飽和ヒドロカルビル、シアノおよびCF₃から選択される。R⁴の好ましい値としては、水素およびメチルが挙げられる。特定の実施形態では、R⁴は水素である。

【0119】

R⁵

式(I)において、R⁵は水素、ハロゲン、C₁～₅飽和ヒドロカルビル、C₁～₅飽和ヒドロカルビルオキシ、シアノ、CONH₂、CONHR⁹、CF₃、NH₂、NHCOR⁹およびNHCONHR⁹；NHCONHR⁹から選択され、ここで、R⁹は基R⁹^aまたは(CH₂)R⁹^aであり、R⁹^aは場合によって置換されていてもよい単環式または二環式基であり、これは炭素環式であっても複素環式であってもよい。

【0120】

炭素環式基および複素環式基の例は、上記「一般的な言及および定義」のセクションに示されている。

一般に、炭素環式基および複素環式基は単環式である。

好ましくは、炭素環式基および複素環式基は芳香族である。

基R⁹の特定の例は、場合によって置換されていてもよいフェニルまたはベンジルである。

【0121】

好ましくは、R⁵は水素、ハロゲン、C₁～₅飽和ヒドロカルビル、シアノ、CONH₂、CONHR⁹、CF₃、NH₂、NHCOR⁹およびNHCONHR⁹から選択され、ここで、R⁹は場合によって置換されていてもよいフェニルまたはベンジルである。

【0122】

より好ましくは、R⁵は水素、ハロゲン、C₁～₅飽和ヒドロカルビル、シアノ、CF₃、NH₂、NHCOR⁹およびNHCONHR⁹から選択され、ここで、R⁹は場合によって置換されていてもよいフェニルまたはベンジルである。

基R⁹は一般に非置換フェニルもしくはベンジル、またはハロゲン；ヒドロキシ；トリフルオロメチル；シアノ；カルボキシ；C₁～₄アルコキシカルボニル；C₁～₄アシルオキシ；アミノ；モノ-またはジ-C₁～₄アルキルアミノ；場合によってハロゲン、ヒドロキシまたはC₁～₂アルコキシによって置換されていてもよいC₁～₄アルキル；場合によってハロゲン、ヒドロキシまたはC₁～₂アルコキシにより置換されていてもよいC₁～₄アルコキシ；フェニル、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を含む5員および6員ヘテロアリール基；ならびに飽和炭素環式基およびO、SおよびNから選択される2個までのヘテロ原子を含む複素環式基から選択される1、2または3個の置換基により置換されたフェニルまたはベンジルである。

【0123】

10

20

30

40

50

R^5 部分の特定の例としては、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、シアノ、 CF_3 、 NH_2 、 $NHCOR^9b$ および $NHCONHR^9b$ が挙げられ、ここで、 R^9b は、場合によって、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ（例えば、アルコキシ）および C_{1-4} ヒドロカルビル（例えば、アルキル）（場合によって C_{1-2} アルコキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよいフェニルまたはベンジルである。

【0124】

R^5 の好ましい例としては、水素、メチルおよびシアノが挙げられる。好ましくは、 R^5 は水素またはメチルである。

10

【0125】

基「E」

式(I)において、Eは単環式または二環式炭素環式または複素環式基であり、上記のセクション標題「一般的な言及および定義」で示した基から選択することができる。

好ましい基Eは単環式および二環式アリールおよびヘテロアリール基、特に、フェニル、ピリジン、ピラジン、ピリダジンまたはピリミジン環、より詳しくはフェニル、ピリジン、ピラジンまたはピリミジン環、より好ましくはピリジンまたはフェニル環などの6員芳香環または複素芳香環を含む基である。

【0126】

二環式基の例としては、ベンゾ縮合基およびピリド縮合基が挙げられ、ここでは、基Aとピラゾール環が両者ともベンゾ部分またはピリド部分に結合している。

20

一実施形態では、Eは単環式基である。

【0127】

単環式基の特定の例としては、単環式アリールおよびヘテロアリール基、例えば、フェニル、チオフェン、フラン、ピリミジン、ピラジンおよびピリジンが挙げられ、現在のところフェニルが好ましい。

【0128】

単環式アリールおよびヘテロアリール基の1つのサブセットは、フェニル、チオフェン、フラン、ピリミジンおよびピリジンを含んでなる。

非芳香族単環式基の例としては、シクロアルカン（シクロヘキサンおよびシクロヘキサンなど）、ならびに窒素含有環（ピペラジンおよびピペラゾンなど）が挙げられる。

30

【0129】

基Aおよびピラゾール基は基Eの隣接する環員とは結合していないことが好ましい。例えば、ピラゾール基は基Eとメタまたはパラ相対配向で結合することができる。このような基Eの例としては、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、2,5-ピリジレンおよび2,4-ピリジレン、1,4-ピペラジニル、および1,4-ピペラゾニルが挙げられる。さらなる例としては、1,3-二置換5員環がある。

【0130】

基Eは非置換型であっても、あるいは上記で定義した基 R^{10} から選択され得る4個までの置換基 R^8 を有していてもよい。しかしながら、より一般には、置換基 R^8 は、ヒドロキシ；オキソ（Eが非芳香族の場合）；ハロゲン（例えば、塩素および臭素）；トリフルオロメチル；シアノ；場合によって C_{1-2} アルコキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ；ならびに場合によって C_{1-2} アルコキシまたはヒドロキシにより置換されていてもよい C_{1-4} ヒドロカルビルから選択される。

40

【0131】

好ましくは0~3個の置換基が存在し、より好ましくは0~2個の置換基、例えば、0または1個の置換基が存在する。一実施形態では、基Eは非置換型である。

【0132】

Eは次のもの以外のものであればよい；

50

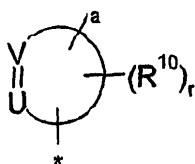
- ・置換ピリドン基；
- ・置換チアゾール基；
- ・置換または非置換ピラゾールまたはピラゾロン基；
- ・置換または非置換二環式縮合ピラゾール基；
- ・チオフェン環と縮合したフェニル環またはチオフェン環と縮合した6員窒素含有ヘテロアリール環；
- ・置換または非置換ピペラジン基。

【0133】

基Eは、5または6員を有し、かつ、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を含むアリールまたはヘテロアリール基であり得、基Eは式：

10

【化8】



{式中、

*はピラゾール基との結合点を表し、「a」は基Aとの結合を表し；

rは0、1または2であり；

20

UはNおよびCR¹⁻²^aから選択され；かつ、

VはNおよびCR¹⁻²^bから選択され；ここで、R¹⁻²^aおよびR¹⁻²^bは同一または異なり、各々、水素、またはC、N、O、F、ClおよびSから選択される10個までの原子を含む置換基であり、ただし、R¹⁻²^aとR¹⁻²^bに存在する非水素原子の総数は10を超えず；

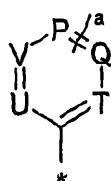
またはR¹⁻²^aおよびR¹⁻²^bは、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、OおよびNから選択される2個までのヘテロ原子を含む、非置換5員または6員の飽和または不飽和環を形成し；かつ、

R¹⁻⁰は上記定義の通りである}、
で示される。

30

1つの好ましい化合物群では、Eは基：

【化9】



{式中、

*はピラゾール基との結合点を表し、「a」は基Aとの結合を表し；

40

P、QおよびTは同一または異なり、N、CHおよびNCR¹⁻⁰から選択され、ただし、基Aは炭素原子と結合しており；かつ、U、VおよびR¹⁻⁰は上記定義の通りである}である。

【0134】

R¹⁻²^aおよびR¹⁻²^bの例としては、水素および多くても10個の非水素原子を有する、上記で定義したような置換基R¹⁻⁰が挙げられる。R¹⁻²^aおよびR¹⁻²^bの特定の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フッ素、塩素、メトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2、2,2-トリフルオロエチル、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、CON

50

H_2 、 CO_2Et 、 CO_2H 、アセタミド、アゼチジニル、ピロリジノ、ピペリジン、ピペラジノ、モルホリノ、メチルスルホニル、アミノスルホニル、メシリルアミノおよびトリフルオロアセタミドが挙げられる。

【0135】

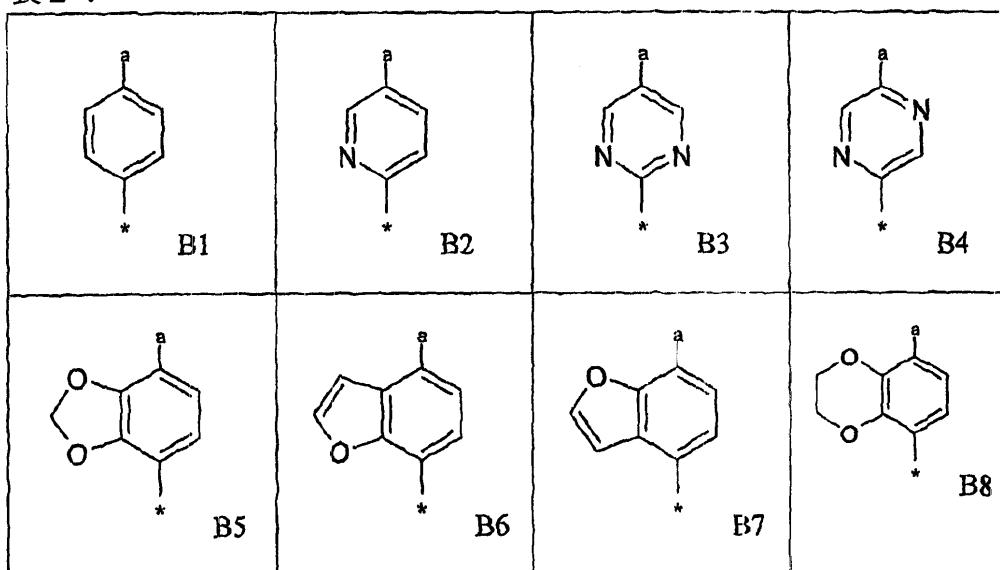
好ましくは、Uが CR^{1-2}a であり、かつVまたはVが CR^{1-2}b であるとき、炭素原子環員Cと直接結合してしている、 R^{1-2}a および R^{1-2}b における原子または基は、H、O(例えば、メトキシの場合)、NH(例えば、アミノおよびメチルアミノの場合)および CH_2 (例えば、メチルおよびエチルの場合)から選択される。

リンカー基Eの特定の例を、それらの基Aとの結合点(^a)とピラゾール環との結合点(^{*})とともに下表2に示す。

【0136】

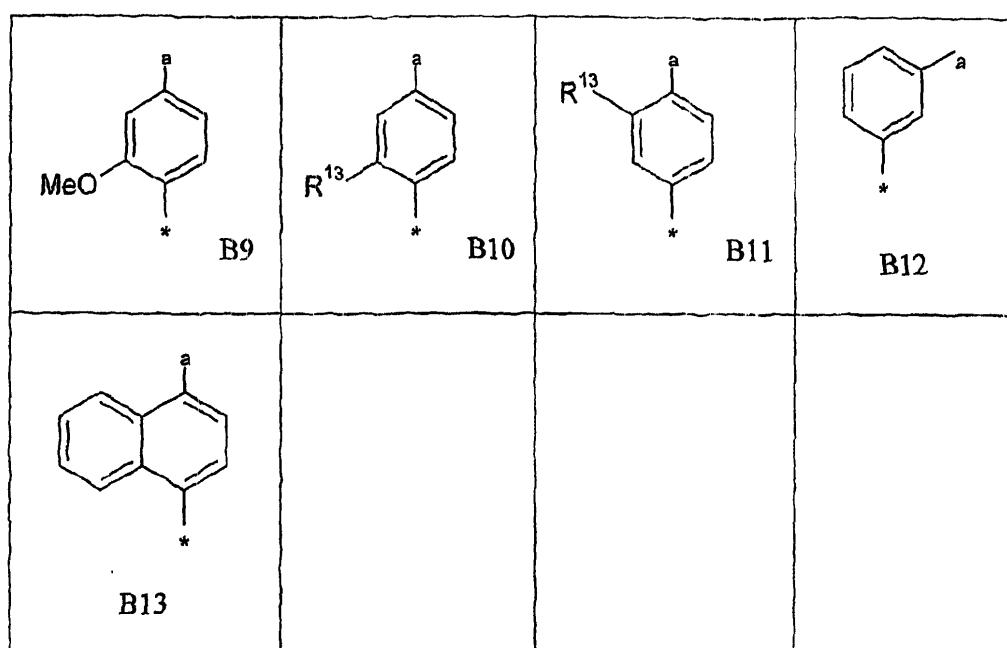
【表3】

表2:



10

20



30

40

【0137】

この表において、置換基 R^{1-3} はメチル、塩素、フッ素およびトリフルオロメチルから選択される。

50

【0138】

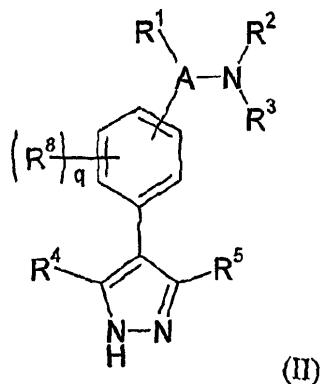
以下の任意の排除は式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)および(V)いずれのEの定義ならびに本明細書で定義されたそのサブグループまたは部分定義のいずれにも適用可能である：

- ・Eは、ピラゾール基に関してパラ位に結合している硫黄原子を有するフェニル基以外のものであり得る；
- ・Eは、置換または非置換ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾールまたはベンズチアゾール基以外のものであり得る。

【0139】

式(I)の化合物の1つのサブグループは一般式(II)：

【化10】



10

20

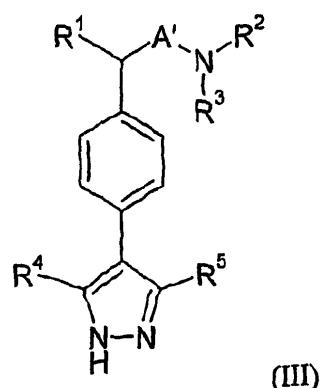
{式中、基Aはベンゼン環のメタまたはパラ位と結合しており、qは0～4であり；R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、式(I)ならびにそのサブグループ、例および言及に関して本明細書で定義した通りであり；かつ、R⁸は上記で定義した通りである}を有する。式(II)において、qは好ましくは0、1または2、より好ましくは0または1、最も好ましくは0である。好ましくは、基Aはベンゼン環のパラ位と結合している。

【0140】

式(II)の範囲内で、本発明の化合物の1つの特定のサブグループは式(III)：

【化11】

30



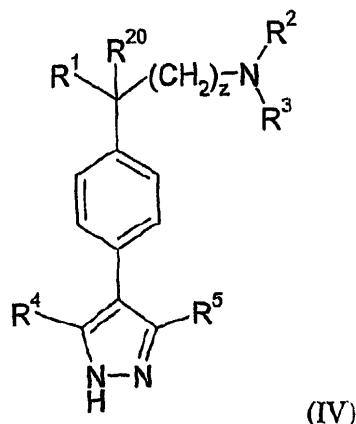
40

(式中、A'は基Aの残基であり、R¹～R⁵は本明細書で定義した通りである)によって表される。

【0141】

式(III)の範囲内で、1つの好ましい化合物群は式(IV)：

【化12】



(式中、 z は0、1または2であり、

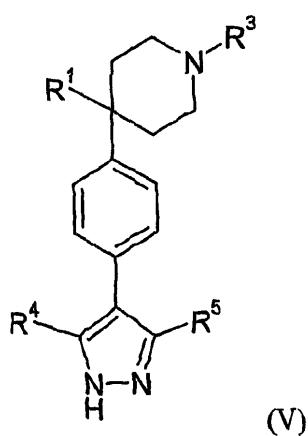
R^{20} は水素、メチル、ヒドロキシおよびフッ素から選択され、かつ、 $R^1 \sim R^5$ は本明細書で定義した通りである、ただし、 z が0であるとき、 R^{20} はヒドロキシ以外のものである)

によって表される。

【0142】

式(III)の範囲内の別の化合物群は式(V)：

【化13】



(式中、 R

1 および $R^3 \sim R^5$ は本明細書で定義した通りである)

によって表される。

【0143】

式(V)において、 R^3 は好ましくは、水素および $C_{1 \sim 4}$ ヒドロカルビル、例えば、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、例えば、メチル、エチルおよびイソプロピルから選択される。より好ましくは、 R^3 は水素である。

【0144】

式(II)～(V)の各々において、 R^1 は好ましくは、本明細書で定義したような場合によって置換されていてもよいフェニル基である。

【0145】

本発明の化合物の別のサブグループにおいて、Aは1～7個の炭素原子を含む飽和炭化水素リンカー基であり、このリンカー基は R^1 と $N R^2 R^3$ の間に延びる最大鎖長5原子、およびEと $N R^2 R^3$ の間に延びる最大鎖長4原子を有し、リンカー基の炭素原子の1つは、場合によって酸素または窒素原子により置換されていてもよく；かつ、リンカー基Aの炭素原子は、場合によって、フッ素およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を有してもよく、ただし、ヒドロキシ基は、存在する場合、 $N R^2 R^3$ 基に関して炭素原

10

20

30

40

50

子の位置にはなく；かつ、

R^5 は水素、 C_{1-5} 飽和ヒドロカルビル、シアノ、 $CONH_2$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NHCOR^9$ および $NHCONHR^9$ から選択される。

【0146】

不明確となるのを裂けるために、基 R^1 の一般的および特定の言及、実施形態および例の各々は、基 R^2 および / または R^3 および / または R^4 および / または R^5 および / または R^9 の一般的および特定の言及、実施形態および例の各々と組み合わせることができ、また、このような組合せは総て本願に包含されるものと理解される。

【0147】

式 (I) の化合物を構成する種々の官能基および置換基は、一般に、式 (I) の化合物の分子量が 1000 を超えないように選択される。より一般には、この化合物の分子量は 750 未満、例えば 700 未満、または 650 未満、または 600 未満、または 550 未満である。より好ましくは、この分子量は 525 未満、例えば 500 以下である。

【0148】

本発明の特定の化合物は下記の例に示される通りであり、

2 - フェニル - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン；

3 - フェニル - 2 - [3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオニトリル；

2 - [4 - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 2 - フェニル - エチルアミン；

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン；

2 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1 - フェニル - エチルアミン；

3 - フェニル - 2 - [3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン；

3 - フェニル - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン；

{ 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン；

{ 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル - フェニル) - プロピル] - メチル - アミン；

{ 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン；

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオンアミド；

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン；

3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン；

4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン；

4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン；

4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン；

4 - フェニル - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン；

4 - [4 - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 4 - フ

エニル - ピペリジン ;
 ジメチル - { 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 3 - ピリジン
 - 2 - イル - プロピル } - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ
 ニル] - エチル } - ジメチル - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ
 ニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ
 ニル] - エチル } - メチル - アミン (R) ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ 10
 ニル] - エチル } - メチル - アミン (S) ;
 4 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチル } - モルホリン ;
 4 - { 4 - [(1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル)
 - フェニル] - 1 H - ピラゾール ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ
 ニル] - エチル } - イソプロピル - アミン ;
 ジメチル - { 2 - フェニル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル]
 - エチル - アミン ;
 { 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ジ 20
 メチル - アミン ;
 { 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メ
 チル - アミン ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - エチルアミン (R) ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - エチルアミン (S) ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - アセトアミド ;
 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 30
 フェニル] - エチル } - ピペラジン ;
 1 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチル } - ピペリジン ;
 4 - { 4 - [2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] -
 フェニル } - 1 H - ピラゾール ;
 1 - フェニル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミ
 ン ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イ
 ル) - フェニル] - アセトアミド ;
 N - メチル - 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ア 40
 セトアミド ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ
 ニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ
 ニル] - エチル } - エチル - アミン ;
 4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル]
 - フェニル } - 1 H - ピラゾール
 メチル - { 2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) - フェニル] - エチル } - アミン ;
 { 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フ 50

エニル] - エチル} - メチル - アミン ;
 メチル - { 2 - [4 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - 2 - [4 - (1 H
 - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル} - アミン ;
 メチル - { 2 - フェノキシ - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル]
 - エチル} - アミン ;
 2 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル
] - メトキシ } - エチルアミン ;
 4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル]
 - フェニル } - 1 H - ピラゾール ;
 4 - { 4 - [3 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピル] 10
 - フェニル } - 1 H - ピラゾール ;
 メチル - { 3 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - プロピル } - アミン ;
 ジメチル - 4 - { 3 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
 ェニル] - プロピル } - フェニル) - アミン ;
 { 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
 ェニル] - プロピル } - メチル - アミン ;
 4 - { 4 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - フェニル } -
 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル ;
 3 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フ 20
 ェニル] - プロピルアミン ;
 1 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル
] - メチル } - ピペラジン ;
 1 - メチル - 4 - { フェニル - 4 - [(1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] -
 メチル } - [1 , 4] ジアゼパン ;
 { 3 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
 ェニル] - プロピル } - メチル - アミン ;
 メチル - { 2 - フェニル - 2 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3
 - イル] - エチル } - アミン ;
 4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル 30
] フェニル } - 1 H - ピラゾール ;
 4 - [4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 1 - フェノキシ - プロピル) - フェニル]
 - 1 H - ピラゾール ;
 4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イ
 ル } - フェノール ;
 1 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル
] - メチル } - ピペラジン ;
 { 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
 ェニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 { 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエ 40
 ニル] - エチル } - メチル - アミン ;
 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール
 - 4 - イル) - フェニル - ピペリジン ;
 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 4 - [4 - (1 H - ピラゾー
 ル - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - プロピオンアミド ;
 2 - (4 - { 2 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - エチル } - フェノキシ) - イソニコチンアミド ;
 { 2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フ 50

エニル] - エチル} - メチル - アミン ;
 3 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチルアミノ} - プロパン - 1 - オール ;
 2 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチルアミノ} - エタノール ;
 3 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチルアミノ} - プロパン - 1 - オール ;
 2 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチルアミノ} - エタノール ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエ 10
 ニル] - エチル} - シクロプロピルメチル - アミン ;
 メチル - [2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 2 - (4 - ピリ
 ジン - 3 - イル - フェニル) - エチル] - アミン ;
 4 - { 3 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] -
 プロピル} - フエノール ;
 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエ 20
 ニル] - プロピルアミン ;
 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - ピペリジン ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエニ 20
 ル] - モルホリン ;
 (4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 -
 イル} - フエノキシ) - 酢酸 ;
 (4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 -
 イル} - フエノキシ) - 酢酸 メチルエステル ;
 4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル} - ベンゾニトリル ;
 { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエ 30
 ニル] - プロピル} - メチル - アミン ;
 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール -
 4 - イル) - フェニル] - エタノール ;
 2 - アミノ - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エタノール ;
 4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - ピペリジン ;
 4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - ピペリジン ;
 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - ピペリジン ;
 4 - { 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル} - 安息香酸 ;
 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 -
 ヘキサヒドロ - [4 , 4 '] ビピリジニル ;
 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエニ 40
 ル] - プロピルアミン ;
 2 - メチルアミノ - 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール -
 4 - イル) - フェニル] - エタノール ;
 2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチルアミン ;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 -
 50

イル) - フェニル] - エチルアミン;
 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) -
 ピリジン - 3 - イル] - プロピルアミン;
 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 -
 イル) - フェニル] - エチルアミン;
 4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 -
 イル) - フェニル] - ピペリジン;
 1 - { (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
 ェニル] - メチル} - ピペラジン;
 2 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) -
 フェニル] - エチルアミン; 10
 {2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4
 - イル) - フェニル] - エチル} - メチル - アミン;
 4 - {4 - [2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェノキシ) - エチル]
 - フェニル} - 1H - ピラゾール;
 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 -
 イル) - フェニル] - プロピルアミン;
 {3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4
 - イル) - フェニル] - プロピル} - メチル - アミン;
 1 - { (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
 ェニル] - メチル} - ピペラジン; 20
 および
 C - (4 - クロロ - フェニル) - C - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - メチルアミン
 から選択される。

【0149】

一実施形態では、式(I)の化合物は、
 {2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェ
 ニル] - エチル} - メチル - アミン(R);
 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - ピペリジン; 30
 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - プロピルアミン;
 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - プロピルアミン;
 {3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - プロピル} - メチル - アミン;
 {2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - エチル} - ジメチル - アミン; および
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - エチルアミンからなる群から選択される。 40

式(I)の化合物のさらなるサブセットは、

4 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 -
 イル) フェニル] - ピペリジン;
 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニ
 ル] - エチルアミン(R異性体); ならびに
 その塩、溶媒和物、互変異性体およびN - オキシドからなる。

【0150】

塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、N - オキシド、エステル、プロドラッグおよび同位
 体

本セクションにおいては、本願の他の全てのセクションと同様、特に断りのない限り、

式(I)に対する言及は、式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)および(V)に対する言及、ならびに本明細書で定義したようなその、他の総てのサブグループ、言及および例を含んだ。

【0151】

特に断りのない限り、特定の化合物に対する言及はまた、後述するように、例えば、そのイオン、塩、溶媒和物、および保護形態も含む。

【0152】

式(I)の多くの化合物は塩、例えば、酸付加塩の形態、またはある場合には、カルボン酸塩、スルホン酸塩およびリン酸塩などの有機および無機塩基の塩で存在し得る。このような塩は総て本発明の範囲内であり、式(I)の化合物に対する言及は化合物の塩形態も含む。本願の前記のセクションの場合と同様、特に断りのない限り、式(I)に対する総ての言及は式(II)およびそのサブグループに対してもそうであると考えるべきである。

10

【0153】

塩の形態は、*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002に記載の方法に従って選択および作製することができる。例えば、酸付加塩は、その塩形態が不要または難溶である有機溶媒に遊離塩基を溶解した後、適当な溶媒中に必要な酸を加えて溶液から塩を沈殿させることによって作製することができる。

20

【0154】

酸付加塩は、無機および有機双方の広範な酸で形成することができる。酸付加塩の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(例えば、L-アスコルビン酸)、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセタミド安息香酸、酪酸、(+)-カンファー酸、カンファー-スルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カブリル酸、桂皮酸、クエン酸、サイクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸(例えば、D-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えば、L-グルタミン酸)、-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸(例えば、(+)-L-乳酸および(±)-DL-乳酸)、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸(例えば、ナフタレン-2-スルホン酸)、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアノ酸、トルエンスルホン酸(例えば、p-トルエンスルホン酸)、ウンデシレン酸および吉草酸、ならびにアシル化アミノ酸および陽イオン交換樹脂からなる群から選択される酸で形成された塩が挙げられる。

30

【0155】

酸付加塩の1つの特定の群としては、塩酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マロン酸、グルクロン酸およびラクトビオン酸で形成された塩が含まれる。

40

【0156】

酸付加塩のもう1つの群としては、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、クエン酸、DL-乳酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、馬尿酸、塩酸、グルタミン酸、DL-リンゴ酸、メタンスルホン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸お

50

および酒石酸から形成される塩が挙げられる。

【0157】

本発明の化合物は、塩が形成される酸の pK_a に依存して一塩または二塩として存在し得る。強酸においては、基本ピラゾール窒素、ならびに基 $N R^2 R^3$ の窒素原子が塩の形成に関与し得る。例えば、酸の pK_a が約 3 未満である場合（例えば、塩酸、硫酸またはトリフルオロ酢酸などの酸）、本発明の化合物は一般に 2 モル当量の酸と塩を形成する。

【0158】

化合物がアニオン性であるか、またはアニオン性となり得る官能基を有する場合（例えば、 $-COOH$ は、 $-COO^-$ となり得る）には、塩は、好適なカチオンとともに形成し得る。好適な無機カチオンの例としては、限定されるものではないが、アルカリ金属イオン、例えば、 Na^+ および K^+ 、アルカリ土類カチオン、例えば、 Ca^{2+} および Mg^{2+} 、ならびに他のカチオン、例えば、 Al^{3+} が挙げられる。好適な有機カチオンの例としては、限定されるものではないが、アンモニウムイオン（すなわち、 NH_4^+ ）および置換アンモニウムイオン（例えば、 $NH_3 R^+$ 、 $NH_2 R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）が挙げられる。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例としては、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミン、ならびにアミノ酸、例えば、リジンおよびアルギニン由来のものがある。一般的な第四級アンモニウムイオンの一例として、 $N(CH_3)_4^+$ が挙げられる。

【0159】

式 (I) の化合物がアミン官能を含む場合には、これらは、例えば、当業者に周知の方法に従ったアルキル化剤との反応により第四級アンモニウム塩を形成できる。このような第四級アンモニウム化合物は、式 (I) の範囲内にある。

【0160】

アミン官能を含む式 (I) の化合物はまた、N-オキシドも形成することができる。本明細書において、アミン官能を含む式 (I) の化合物に対する言及には N-オキシドも含む。

【0161】

化合物がいくつかのアミン官能を含む場合には、1 以上の窒素原子が酸化されて、N-オキシドを形成することができる。N-オキシドの特定の例としては、窒素含有複素環の第三級アミンまたは窒素原子の N-オキシドがある。

【0162】

N-オキシドは、対応のアミンを酸化剤、例えば、過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）で処理することにより形成できる（例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 参照）。より詳しくは、N-オキシドは、L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) の手順により調製でき、この方法では、アミン化合物を、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、m-クロロペルオキシ安息香酸 (MCPBA) と反応させる。

【0163】

式 (I) の化合物はいくつかの異なる幾何異性型および互変異性型で存在する場合があり、式 (I) の化合物に対する言及には、このような総ての形態を含む。不明確となるのを避けるために、化合物がいくつかの幾何異性型または互変異性型のうち 1 つの形態で存在でき、かつ、1 つしか具体的に記載、または示されていない場合でも、他の総てのものもやはり式 (I) に含まれる。

【0164】

例えば、式 (I) の化合物において、ピラゾール基は以下の 2 つの互変異性型 A および B :

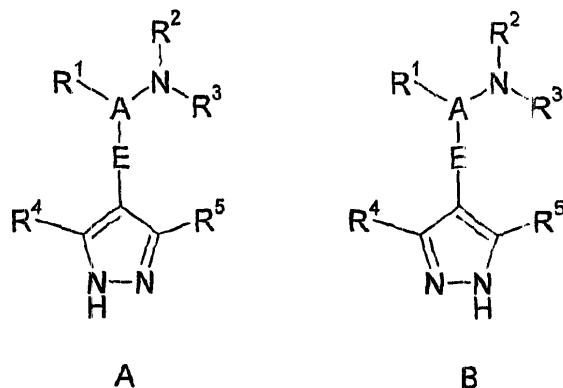
10

20

30

40

【化 1 4】



10

のいずれかをとり得る。

【 0 1 6 5 】

簡略化のため、一般式(Ⅰ)はA型を示すが、この式はA型およびB型の両者を含むものとみなす。

【 0 1 6 6 】

式(Ⅰ)の化合物が1以上のキラル中心を含み、かつ、2種類以上の光学異性体の形態で存在し得る場合には、式(Ⅰ)の化合物に対する言及には、特に断りのない限り、その総ての光学異性型(例えば、鏡像異性体およびジアステレオ異性体)を、個々の光学異性体、または混合物もしくは2以上の光学異性体のいずれかとして含む。

20

〔 0 1 6 7 〕

例えば、基 A は 1 以上のキラル中心を含み得る。よって、E と R¹ が両者ともリンカー基 A 上の同じ炭素原子と結合して場合、この炭素原子は一般にキラルであり、ゆえに、式 (I) の化合物は一对の鏡像異性体 (または化合物中に 2 以上のキラル中心が存在する場合には 2 対以上の鏡像異性体) が存在する。

〔 0 1 6 8 〕

光学異性体はそれらの光学活性（すなわち、+ および - 異性体として）によって特徴付けまたは同定することができるか、または Cahn, Ingold and Prelog, *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114 参照、また、Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415 も参照によって開発された「R および S」命名法を用い、それらの絶対立体化学に関して特徴付けが可能である。

30

〔 0 1 6 9 〕

光学異性体は、キラルクロマトグラフィー（キラル支持体上でのクロマトグラフィーをはじめとするいくつかの技術によって分離することができ、このような技術は当業者に周知である。

【 0 1 7 0 】

キラルクロマトグラフィーの別法として、光学異性体は、キラル酸、例えば、(+) - 酒石酸、(-) - ピログルタミン酸、(-) - ジ - トルロイル - L - 酒石酸、(+) - マンデル酸、(-) - リンゴ酸、および(-) - カンファースルホン酸とジアステレオ異性体塩を形成させ、優先的結晶化によりジアステレオ異性体を分離し、その後、これらの塩を解離して遊離塩基の個々の鏡像異性体を得ることにより分離することができる。

40

【 0 1 7 1 】

式(Ⅰ)の化合物が2以上の光学異性型として存在する場合、鏡像異性体対の一方の鏡像異性体は、例えば生物活性に関して他方の鏡像異性体に優る優位性を示す場合がある。

よって、ある状況では、鏡像異性体対の一方のみ、または複数のジアステレオ異性体のうち1つのみを治療薬として用いるのが望ましい場合がある。従って、本発明は、1以上のキラル中心を有する式(I)の化合物を含む組成物を提供し、ここでは少なくとも55% (例えば、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%また

50

は95%の式(I)の化合物が单一の光学異性体(例えば、鏡像異性体またはジアステレオ異性体)として存在する。1つの一般的な実施形態では、式(I)の化合物の総量の99%以上(例えば、実質的に総て)が单一の光学異性体(例えば、鏡像異性体またはジアステレオ異性体)として存在し得る。

【0172】

カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のエステル、例えば、カルボン酸エステルおよびアシロキシエステルも式(I)に包含される。本発明の一実施形態では、式(I)は、その範囲内に、カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のエステルを含む。本発明のもう1つの実施形態では、式(I)は、その範囲内に、カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のエステルを含まない。エステルの例としては、基-C(=O)OR(式中、Rは、エステル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である)を含む化合物が挙げられる。エステル基の特定の例としては、限定されるものではないが、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃および-C(=O)OPhが挙げられる。アシルオキシ(逆エステル)基の例は、-OC(=O)R(式中、Rは、アシルオキシ置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である)で表される。アシルオキシ基の特定の例としては、限定されるものではないが、-OC(=O)CH₃(アセトキシ)、-OC(=O)CH₂CH₃、-OC(=O)C(CH₃)₃、-OC(=O)Phおよび-OC(=O)CH₂Phが挙げられる。
10

【0173】

また、式(I)には、化合物の多型形態、化合物の溶媒和物(例えば、水和物)、錯体(例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体または包接化合物、または金属との錯体)、および化合物のプロドラッグも包含される。「プロドラッグ」とは、例えば、in vivoで式(I)の生物活性化合物に変換される化合物を意味する。

【0174】

例えば、いくつかのプロドラッグは、有効化合物のエステル(例えば、生理学的に許容される代謝上不安定なエステル)である。代謝中、エステル基(-C(=O)OR)は開裂して有効薬剤が生じる。このようなエステルは、例えば、親化合物におけるカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかと、適当であれば、親化合物に存在するいずれかの他の反応基を予め保護した上でエステル化した後、必要に応じて脱保護することにより形成することができる。
30

【0175】

このような代謝上不安定なエステルの例としては、式-C(=O)OR{式中、Rは、C₁₋₇アルキル(例えば、-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu)；

C₁₋₇アミノアルキル(例えば、アミノエチル；2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル；2-(4-モルホリノ)エチル)；および

アシルオキシ-C₁₋₇アルキル(例えば、アシルオキシメチル；アシルオキシエチル；ピバロイルオキシメチル；アセトキシメチル；1-アセトキシエチル；1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボニルオキシエチル；1-(ベンゾイルオキシ)エチル；イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル；1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル；1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル；1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル；(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル；1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル；(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル；および1-(4-テトラヒドロピラニル)-カルボニルオキシエチル)である}のものが挙げられる。
40

【0176】

また、いくつかのプロドラッグは、酵素的に活性化されて有効化合物を生じるか、またはさらなる化学反応により有効化合物が生じる化合物（例えば、抗原指定酵素プロドラッグ療法（A D E P T）、遺伝子指定酵素プロドラッグ療法（G D E P T）およびリガンド指定酵素プロドラッグ療法（L I D E P T）の場合）を生じる。例えば、プロドラッグは、糖誘導体または他の配糖体であってもよいし、またはアミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0177】

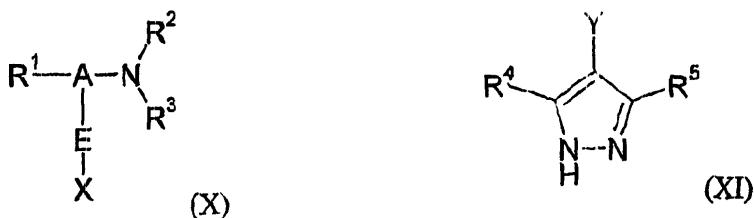
式（I）の化合物の製造方法

本セクションにおいては、本願の他の総てのセクションと同様、特に断りのない限り、式（I）に対する言及は、式（Ia）、（Ib）、（II）、（III）、（IV）および（V）に対する言及、ならびに本明細書で定義したようなその、他の総てのサブグループ、言及および例を含んだ。

【0178】

式（I）の化合物は式（X）の化合物と式（XI）の化合物またはそのN保護誘導体との反応により製造することができる。

【化15】



{式中、A、E、および

R¹～R⁵は上記で定義した通りであり、基XおよびYの一方は塩素、臭素またはヨウ素またはトリフルオロメタンスルホン酸（トリフレート）基であり、基XおよびYの他方はボロン酸残基、例えばボロン酸エステルまたはボロン酸残基である。

【0179】

この反応は典型的な鈴木カップリング条件下、パラジウム触媒、例えば、ビス（トリ-t-ブチルホスフィン）パラジウムおよび塩基（例えば、炭酸カリウムなどの炭酸塩）の存在下で行うことができる。この反応は水性溶媒系、例えば、水性エタノール中で行うことができ、反応混合物は一般に、例えば100℃を超える温度まで加熱する。

【0180】

鈴木カップリング法を含む例示的な合成経路をスキーム1に示す。スキーム1に示す合成経路の出発材料はハロ-置換アリール-またはヘテロアリールメチルニトリル（XII）（式中、Xは塩素、臭素もしくはヨウ素原子またはトリフレート基である）である。このニトリル（XII）を、水性エタノールなどの水性溶媒系にて、水酸化ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリの存在下で、アルデヒド R¹CHO と縮合させる。この反応は室温で行うことができる。

【0181】

次に、得られた置換アクリロニトリル誘導体（XIII）を、ニトリル基を還元することなくアルケン二重結合を選択的に還元する還元剤で処理する。この目的で水素化ホウ素ナトリウムなどのホウ化水素を用いて置換アセトニトリル誘導体（XIV）を得ることができる。この還元反応は一般に、エタノールなどの溶媒中、通常、例えば約65℃までの温度に加熱しながら行う。

【0182】

次に、この還元ニトリル（XIV）を、上記の鈴木カップリング条件下でピラゾールボロン酸エステル（XV）とカップリングして、A-NR²R³が置換アセトニトリル基である式（I）の化合物を得る。

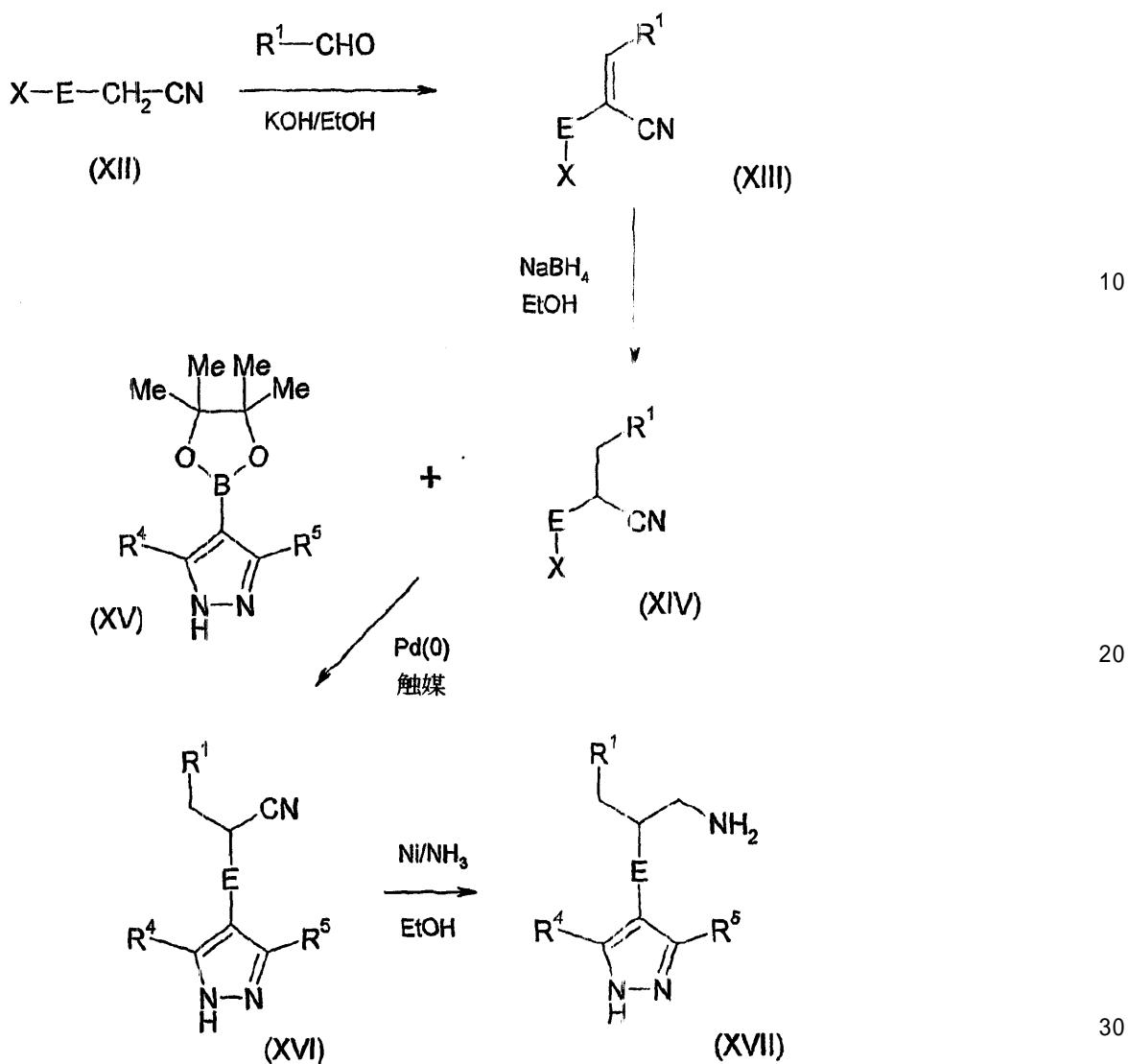
10

20

30

40

【化16】



スキーム 1

【0183】

次に、この置換アセトニトリル化合物 (XVI) を、エタノール中、ラネーニッケルおよびアンモニアなどの好適な還元剤で処理することで対応するアミン (XVII) へと還元することができる。

【0184】

スキーム 1 に示す合成経路により、アリールまたはヘテロアリール基 E がアミノ基に対して基 A の 1 位に結合している式 (I) のアミノ化合物が得られる。 R^1 がアミノ基に対して 1 位に結合している式 (I) のアミノ化合物を得るために、縮合工程において 2 つの出発材料上の官能基を、式 $X - E - \text{CHO}$ (式中、X は臭素、塩素、ヨウ素またはトリフルオロ基である) の化合物が式 $R^1 - \text{CH}_2 - \text{CN}$ の化合物と縮合されるように逆転させて置換アクリロニトリル誘導体を得、次にこれを対応するアセトニトリル誘導体へと還元した後にボロン酸ピラゾール (XV) とカップリングし、このシアノ基をアミノ基へと還元することができる。

【0185】

R^1 がアミノ基に対して 1 位に結合している式 (I) の化合物は、スキーム 2 に示す一連の反応により製造することができる。

10

20

30

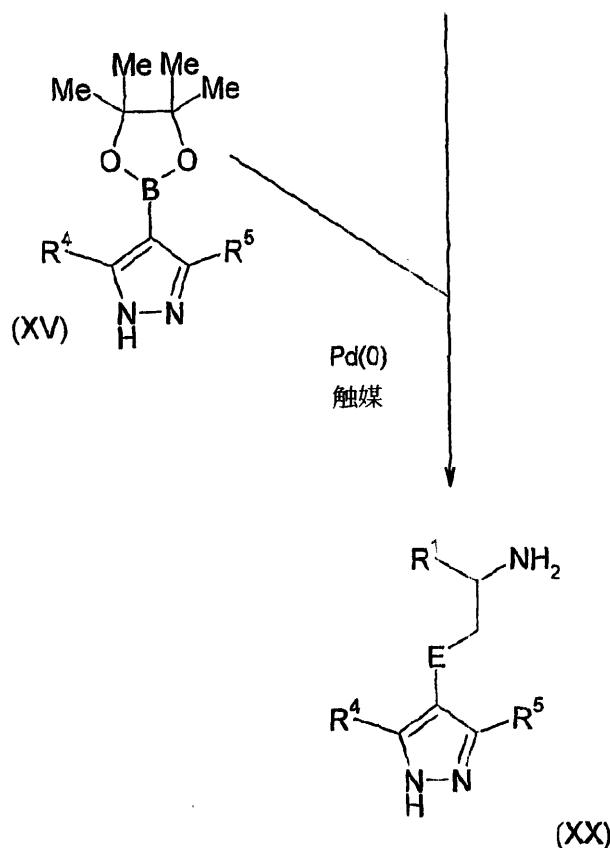
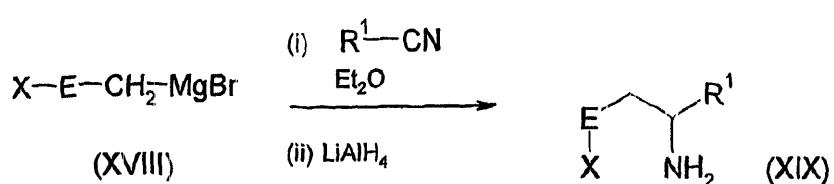
40

50

【 0 1 8 6 】

スキーム 2において、出発材料はハロ - 置換アリール - またはヘテロアリールメチルグリニヤード試薬 (XVIII、X = 臭素または塩素) であり、これを、ジエチルエーテルなどの乾燥エーテル中、ニトリル R¹ - C N と反応させて中間体イミン (示されていない) を得、これを、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を用いて還元してアミン (XIX) を得る。このアミン (XIX) を、上記の鈴木カップリング条件下、ボロン酸エステル (XV) と反応させてアミン (XX) を得ることができる。

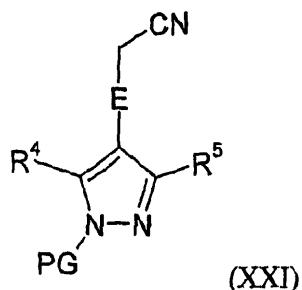
【化 1 7】



スキーム 2

また、式(Ⅰ)の化合物は置換ニトリル化合物(XXI)：

【化18】



10

(式中、PGはテトラヒドロピラニル基などの保護基である)

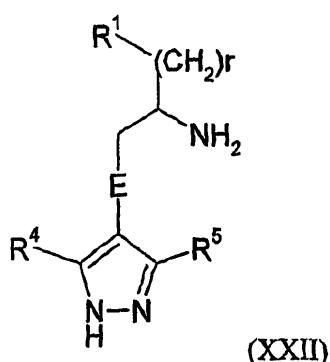
から製造することもできる。このニトリル(XXI)を式 $R^1 - (CH_2)_r - CHO$ (式中、rは0または1である)のアルデヒドと縮合させることができ、得られた置換アクリロニトリルを次に、上記スキーム1で示したものと同様の条件下で、対応する置換ニトリルへと還元する。その後、保護基PGは適当な方法によって除去することができる。次に、このニトリル化合物を、上記のような好適な還元剤の使用によって対応するアミンへと還元することができる。

【0187】

また、このニトリル化合物(XXI)を、標準的なグリニヤード反応条件下で、式 $R^1 - (CH_2)_r - MgBr$ のグリニヤード試薬と反応させた後、脱保護して、式(XXII)：

20

【化19】



30

で示される構造を有する本発明のアミノ化合物を得ることもできる。

【0188】

上記で概略を示した製法において、アリールまたはヘテロアリール基Eとピラゾールとのカップリングは、パラジウム触媒と塩基の存在下で、ハロ-ピラゾールまたはハロ-アリールまたはヘテロアリール化合物とボロン酸エステルまたはボロン酸を反応させることで達成される。本発明の化合物の製造に用いるのに好適な多くのボロネートが市販されている(例えば、Boron Molecular Limited of Noble Park AustraliaまたはCombi-Blocks Inc, of San Diego, USAから)。ボロネートが商業的に入手できない場合は、当技術分野で公知の方法委より、例えば、N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457による総説に記載されているようにして製造することができる。例えば、ボロネートは、対応するプロモ化合物とブチルリチウムなどのアルキルリチウムと反応させた後、ボロン酸エステルと反応させることで製造することができる。得られたボロン酸エステル誘導体は、筆世があれば、加水分解して対応するボロン酸を得ることができる。

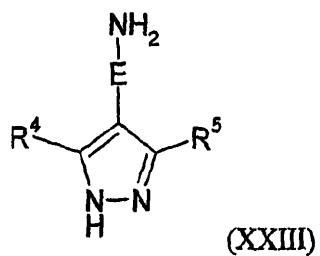
40

【0189】

基Aが基Eと結合している窒素原子を含む式(I)の化合物は、式(XXIII)の化合物またはその保護された形態から、周知の合成法によって製造することができる。式(XXIII)の化合物は、式(XV)の化合物(スキーム1参照)と4-プロモアニリンなどの式 $r - E - NH_2$ の化合物との鈴木カップリング反応によって得ることができる。

50

【化 20】

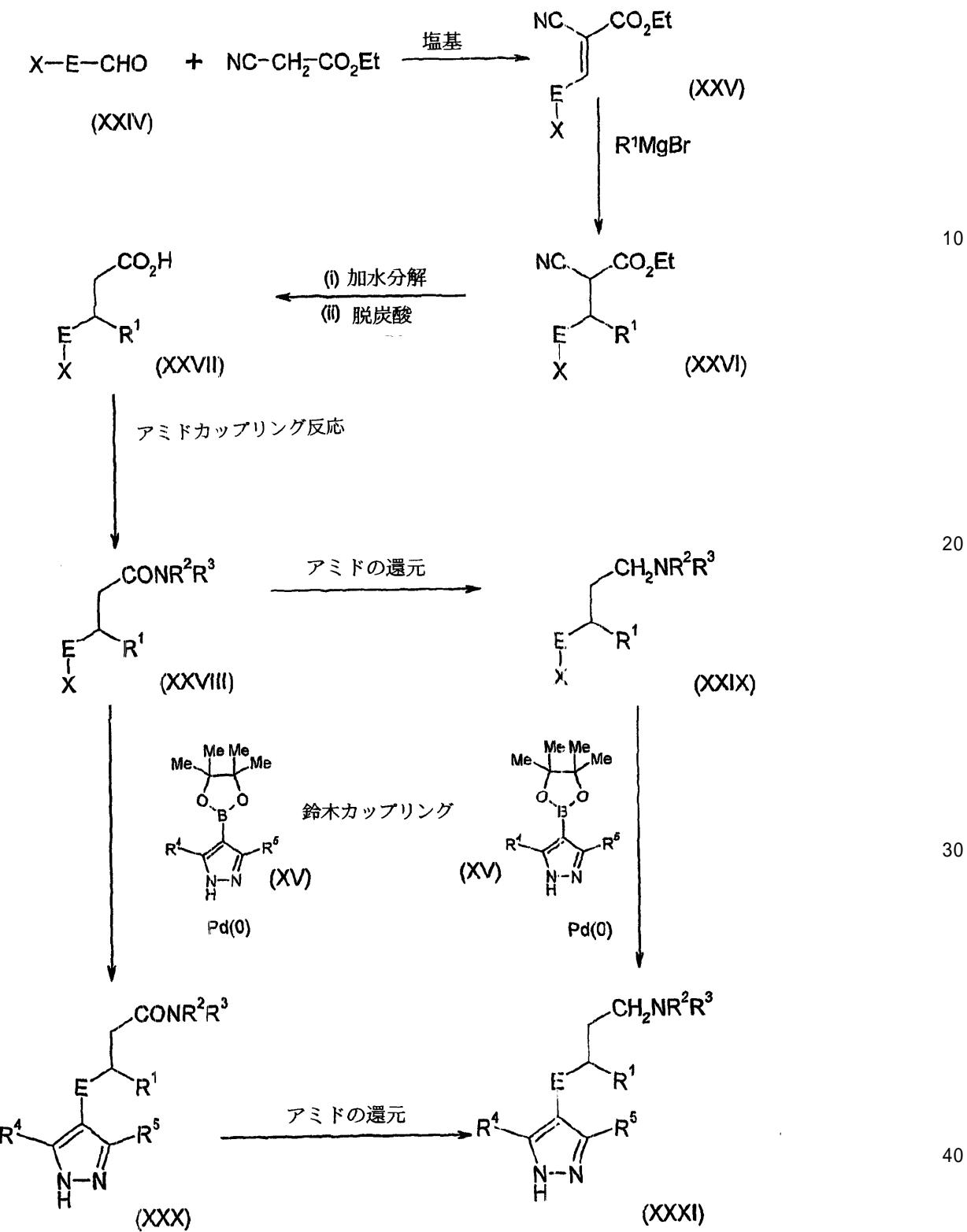


【0190】

10

R^1 と E が同じ炭素原子に連結している式 (I) の化合物はスキーム 3 に示すようにして製造することができる。

【化21】



スキーム3

スキーム3において、塩基の存在下、アルデヒド化合物(XXIV)（式中、Xは臭素、塩素、ヨウ素またはトリフレート基である）をシアノ酢酸エチルと縮合させてシアノアクリル酸エステル中間体(XXV)を得る。この縮合は一般に、塩基、好ましくは、ピペリジンなどの非水酸化物の存在下、ディーン・スターク条件下で加熱することにより行う。

【0191】

このシアノアクリル酸エステル中間体(XXV)を、次に、アクリレート部分の炭素-炭

素二重結合へのミカエル付加反応により基 R¹ を導入するのに好適なグリニヤード試薬 R¹ Mg Br と反応させる。このグリニヤード反応は、テトラヒドロフランなどの極性非プロトン性溶媒中、低温、例えば 0° 前後で行うことができる。このグリニヤード反応の生成物はシアノプロピオン酸エステル (XXVI) であり、これに加水分解と脱炭酸を行い、プロピオン酸誘導体 (XXVII) を得る。この加水分解および脱炭酸工程は、酸性媒体、例えば、硫酸と酢酸の混合物中で加熱することにより達成できる。

【0192】

このプロピオン酸誘導体 (XXVII) を、アミド結合の形成に好適な条件下でアミン H N R² R³ と反応させることで、アミド (XXVIII) へ変換する。プロピオン酸誘導体 (XXVI I) とアミン H N R² R³ の間のカップリング反応は、好ましくは、ペプチド結合の形成に通常用いられる種類の試薬の存在下で行う。このような試薬の例としては、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (Sheehan et al, J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (本明細書では、EDC または EDAC と呼ぶ) (Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525)、ウロニウム系カップリング剤、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) およびホスホニウム系カップリング剤、例えば、1-ベンゾ-トリアゾリルオキシトリス-(ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) (Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205) が挙げられる。カルボジイミド系カップリング剤は、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (L. A. Carpi no, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) または 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034) と併用するのが有利である。好ましいカップリング試薬としては、EDC (EDAC) および DCC と HOAt または HOBt との組合せが挙げられる。このカップリング反応は一般に、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたは N-メチルピロリジンなどの非水性、非プロトン性溶媒中で、または場合によって 1 以上の不混和性補助溶媒を伴った水性溶媒中で行う。この反応は室温で、または反応物の反応性が小さい場合 (例えば、スルホニアミド基などの電子求引基を有する電子不足アニリンの場合) には、適当な高温で行うことができる。この反応は非妨害塩基、例えばトリエチルアミンまたは N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの第三級アミンの存在下で行うことができる。

【0193】

アミン H N R² R³ がアンモニアである場合、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) を用いてアミドカップリング反応を行い、アンモニアの添加前にカルボン酸を活性化させることができる。

【0194】

別法として、カルボン酸の反応性誘導体、例えば、無水物または酸塩化物を用いてよい。無水物などの反応性誘導体との反応は一般に、ピリジンなどの塩基の存在下、室温でアミンと無水物を攪拌することにより達成される。

【0195】

アミド (XXVIII) は、上記のように鈴木カップリング条件下でボロネート (XV) と反応させることにより、式 (XXX) の化合物 (A が N R² R³ 基に隣接するオキソ置換基を有する式 (I) の化合物に相当する) へと変換することができる。このアミド (XXX) は、次に、塩化アルミニウムの存在下、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化物還元剤を用いて還元し、式 (XXXI) のアミン (A が C H - C H₂ - C H₂ - である式 (I) の化合物に相当する) を得ることができる。この還元反応は一般に、エーテル溶媒、例えば、ジエチルエーテル中、その溶媒の還流温度まで加熱して行う。

【0196】

アミド (XXVIII) とボロネート (XV) を反応させる代わりに、このアミドを、例えば、エーテル溶媒中、周囲温度で、水素化リチウムアルミニウム / 塩化アルミニウムと反応さ

10

20

30

40

50

せてアミン (XXIX) を得、次にこれを上記のような鈴木カップリング条件下でボロン酸塩 (XV) と反応させてアミン (XXX) を得てもよい。

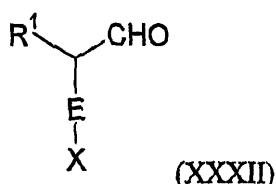
【0197】

少數のメチレン基を含むアミン (XXIX) の同族体を得るためにには、標準的な方法でカルボン酸 (XXVII) をアジドへと変換し、ベンジルアルコールなどのアルコールの存在下、クルチウス転位を行ってカルバメートを得ることができる (Advanced Organic Chemistry, 4th edition, by Jerry March, John Wiley & sons, 1992, pages 1091-1092)。カルバミン酸ベンジルは、次の鈴木カップリング工程中、アミンの保護基として働くことができる、その後、カルバミン酸基のベンジルオキシカルボニル部分は、カップリング工程後に標準的な方法によって除去することができる。あるいは、カルバミン酸ベンジル基を水素化リチウムアルミニウムなどの水素化物還元剤で処理して、 $\text{N R}^2 \text{R}^3$ がアミノ基の代わりにメチルアミノ基である化合物を得ることもできる。

【0198】

式 (X) (式中、部分 X は塩素、臭素またはヨウ素原子であり、A は $\text{C H} - \text{C H}_2 -$ 基である) の中間化合物は、式 (XXXII) :

【化22】



10

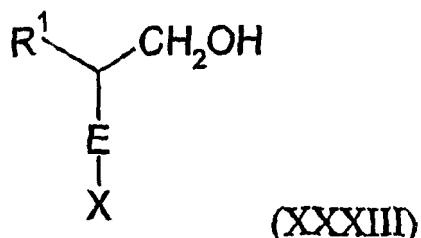
20

のアルデヒド化合物を、標準的な還元的アミノ化条件下、例えば、メタノールまたはエタノールなどのアルコール溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、式 $\text{H N R}^2 \text{R}^3$ のアミンで還元的アミノ化を行うことにより製造することができる。

【0199】

アルデヒド化合物 (XXXII) は、例えば、デス・マーチン・ペルヨージナン (Dess, D.B. ; Martin, J.C. J. Org. Soc., 1983, 48, 4155 および Organic Syntheses, Vol. 77, 141) を用い、対応するアルコール (XXXIII) :

【化23】



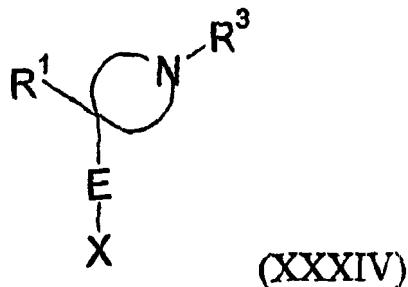
30

を酸化することにより得ることができる。

【0200】

A、N および R^2 が一緒に環式基を形成している式 (I) の化合物は、式 (XV) のボロン酸化合物と式 (XXXIV) :

【化24】



40

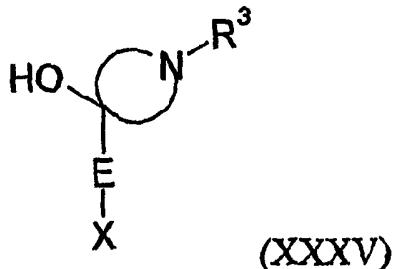
50

の環状中間体またはそのN保護誘導体との鈴木カップリングにより形成することができる。

【 0 2 0 1 】

式 (XXXIV) (式中、 R^1 は場合によって置換されていてもよいフェニル基などのアリール基である) の環状中間体は、アリール化合物 $R^1 - H$ と式 (XXXV) :

【化 2 5 】



10

の化合物とのFriedel Craftsアルキル化により形成することができる。

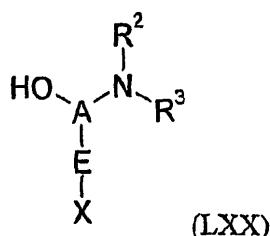
〔 0 2 0 2 〕

アルキル化は一般に、低温、例えば5℃以下で、塩化アルミニウムなどのルイス酸の存在下で行う。

【 0 2 0 3 】

Friedel Crafts反応は、式(X)の一定範囲の中間体の製造に一般に適用できることが分かっている。従って、式(X)の化合物を製造する一般法では、式(LXX)：

【化 2 6】



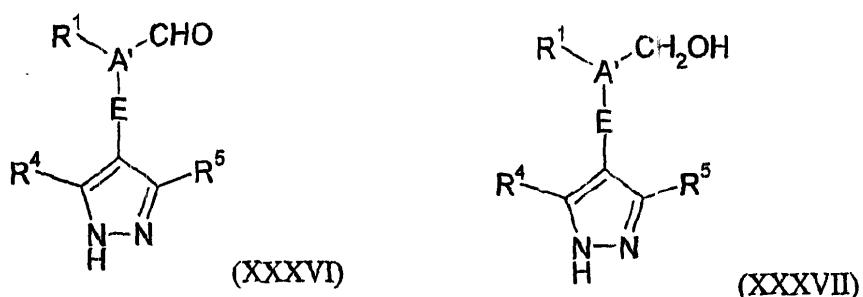
20

の化合物を、Friedel Craftsアルキル化条件下、例えば、アルミニウム、ハリド（例えば、 $AlCl_3$ ）の存在下で、式 $R^1 - H$ の化合物と反応させる。

〔 0 2 0 4 1 〕

$\text{N R}^2 \text{R}^3$ 部分が A 部分の CH_2 基と結合している式 (I) の化合物のさらなる製造方法では、式 (XXXVI) のアルデヒドを、上記のような還元的アミノ化条件下、式 $\text{HNR}^2 \text{R}^3$ のアミンとカップリングさせることができる。式 (XXXVI) および (XXXVII) において、A' は基 A の残基であり、すなわち、A' 部分と CH_2 は一緒になって基 A を形成している。アルデヒド (XXXVII) は、例えば、デス・マーチン・ペルヨージナンを用い、対応するアルコールを酸化することにより形成することができる。

【化 2 7】



40

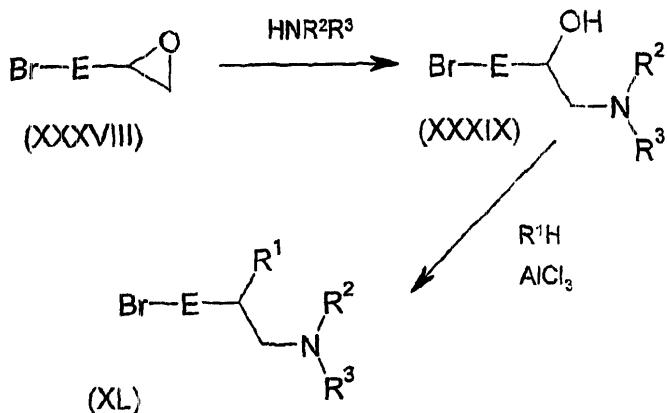
〔 0 2 0 5 〕

式 (XXXIV) の中間体の合成に関して上記した種類の Friedel-Crafts アルキル化手順は

50

また、Xが臭素である式(X)の中間体を製造するためにも用いることができる。このような手順の一例をスキーム4に示す。

【化28】



10

スキーム4

【0206】

スキーム4に示す合成経路の出発材料はエポキシド(XXXVIII)であり、これは商業的に入手可能であるか、または当業者に周知の方法により、例えば、アルデヒド $\text{Br}-\text{E}-\text{CH}_2\text{O}$ とヨウ化トリメチルスルホニウムの反応によって製造することができる。このエポキシド(XXXVIII)を、そのエポキシドによる開環反応に好適な条件下で、アミン HNR^2R^3 と反応させて式(XXXIX)の化合物を得る。この開環反応は、エタノールなどの極性溶媒中、室温または場合によって穏和な加熱下で、一般に大過剰のアミンを用いて行うことができる。

20

【0207】

次に、このアミン(XXXIX)を、Friedel Craftsアルキル化に関与し得るアリール化合物 R^1H 、一般にフェニル化合物と反応させる(例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, pages 534-542参照)。よって、式(XXXIX)のアミンは一般に、室温付近で塩化アルミニウム触媒の存在下、アリール化合物 R^1H と反応させる。このアリール化合物 R^1H が液体である場合、例えば、メトキシベンゼン(例えば、アニソール)またはクロロベンゼンなどのハロベンゼンの場合には、そのアリール化合物は溶媒として働く。そうでない場合には、ニトロベンゼンなどの反応性の小さい溶媒が使用できる。アミン(XXXIX)による化合物 R^1H のFriedel Craftsアルキル化によって式(XL)の化合物が得られ、これはXが臭素であり、Aが CH_2CH_3 である式(X)の化合物に相当する。

30

【0208】

また、スキーム4のヒドロキシ中間体(XXXIX)は、基 R^1 に隣接する炭化水素リンカーベースの炭素原子が酸素原子に置換されている式(X)の化合物を製造するためにも使用できる。よって、式(XXXIX)の化合物またはそのN保護誘導体(R^2 または R^3 が水素である場合)を、光延のアルキル化条件下、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下で、式 $\text{R}^1-\text{O}\text{H}$ のフェノール化合物と反応させることができる。この反応は一般に、周囲温度などの穏和な温度で、テトラヒドロフランなどの極性非プロトン性溶媒中で行う。

40

【0209】

対応するフルオロ-化合物を製造するためには、さらにヒドロキシ-中間体(XXXIX)を使用する。よって、このヒドロキシ基を、ピリジン:フッ化水素複合体(0.1a.hの試薬)と反応させることで、フッ素で置換することができる。次に、このフッ素中間体に鈴木カップリング反応を行い、フッ素化炭化水素基を有する式(I)の化合物を得ることができる。あるいは、式(I)のフッ素化化合物は、まず、ヒドロキシ中間体(XXXIX)またはその保護形態とボロン酸ピラゾールまたはボロネートとを鈴木条件下でカップリング

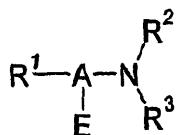
50

し、その後、得られた式(I)の化合物のヒドロキシ基を、ピリジン：フッ化水素複合体を用いフッ素で還元することによって製造することができる。

【0210】

部分：

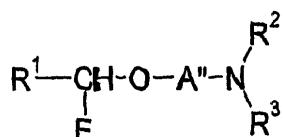
【化29】



10

が基：

【化30】



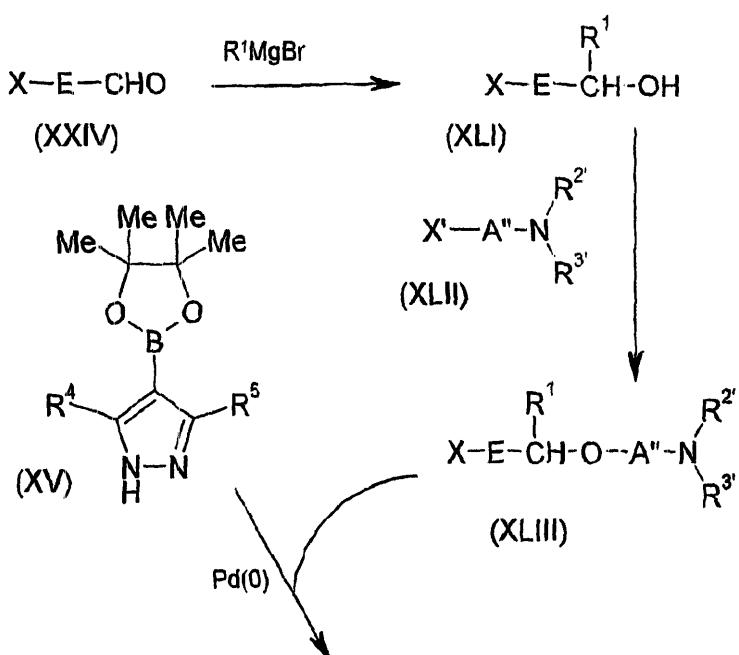
(式中、A''は基Aの炭化水素残基である)

である式(I)の化合物は、スキーム5に示す一連の反応によって製造することができる。

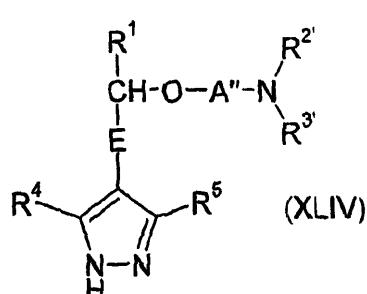
20

【0211】

【化31】



30



40

スキーム5

50

スキーム 5 に示すように、アルデヒド (XXIV) を、標準的なグリニヤード条件下でグリニヤード試薬 $R^1 MgBr$ と反応させて第二級アルコール (XLI) を得る。次に、この第二級アルコールを式 (XLII) (式中、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ は基 R^2 および R^3 またはアミン保護基を表し、 A'' は基 A の残基であり、 X' はヒドロキシ基または脱離基を表す。

【0212】

このアミン保護基は、例えば、フタロリル基であってもよく、その場合には $NR^{2'}R^{3'}$ はフタルイミド基である。

【0213】

X' がヒドロキシ基であるとき、この反応は化合物 (XLI) と (XLII) の間の反応は、トルエンスルホン酸によって触媒される縮合反応の形態を採り得る。あるいは、 X' がハロゲンなどの脱離基であるとき、アルコール (XLI) は、まず、水素化ナトリウムなどの強塩基で処理してアルコレートを形成させ、その後、これを化合物 (XLII) と反応させることができる。

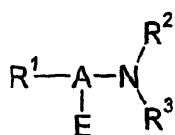
【0214】

得られた式 (XLIII) の化合物を、次に、上記の種類の典型的な鈴木カップリング条件下でボロン酸ピラゾール試薬 (XV) を用いた鈴木カップリング反応を行い、式 (XLIV) の化合物を得る。次に、この保護基を保護アミン基 $NR^{2'}R^{3'}$ から除去し、式 (I) の化合物を得る。

【0215】

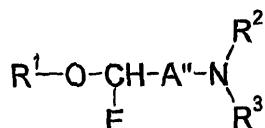
部分：

【化32】



が基：

【化33】



(式中、 A'' は基 A の炭化水素残基である)

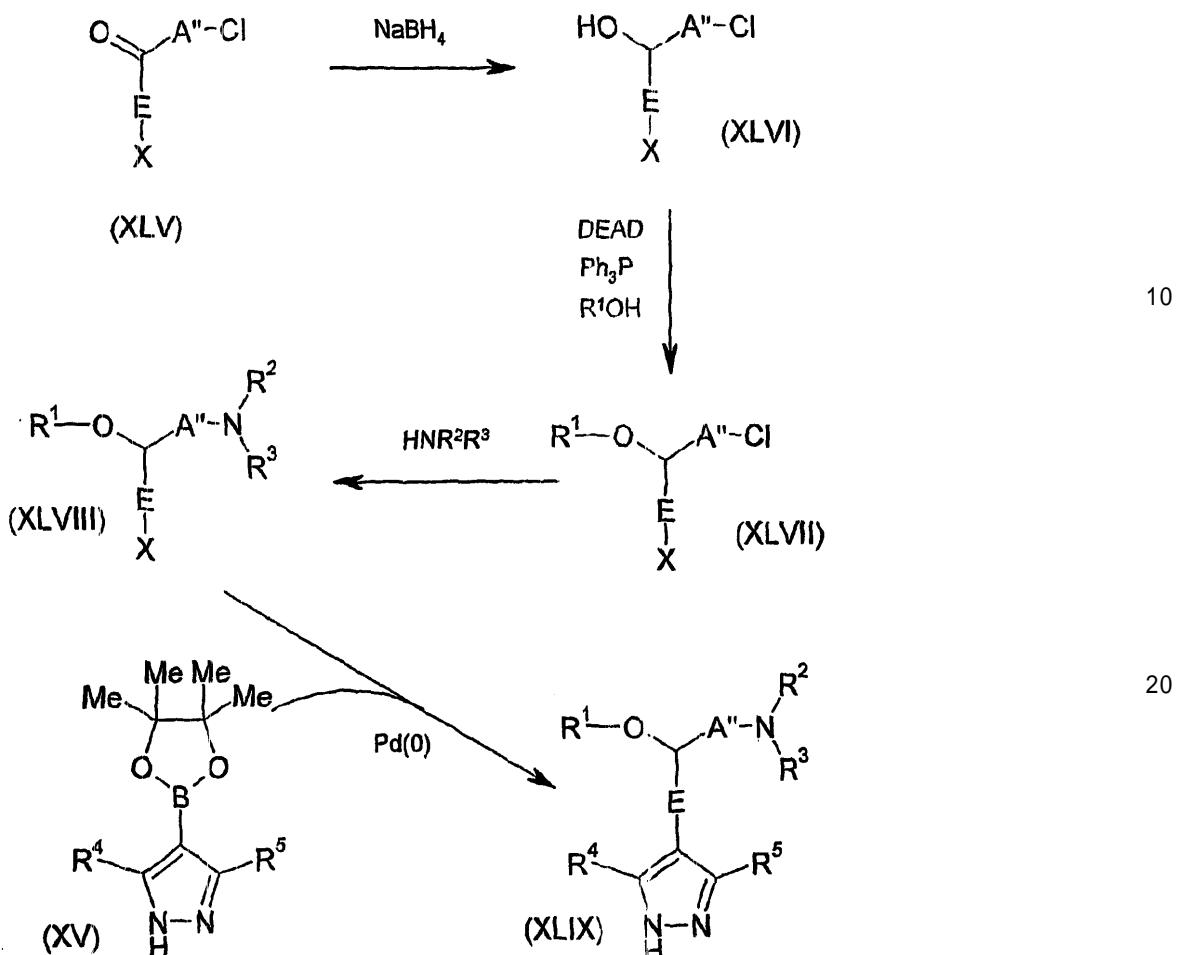
である式 (I) の化合物は、スキーム 6 に示す一連の反応により製造することができる。

10

20

30

【化34】



スキーム 6

スキーム 6 の出発材料はクロロアシル化合物 (XLV) であり、これは文献の方法（例えば、J. Med. Chem., 2004, 47, 3924-3926に記載の方法）またはそれと類似の方法により製造することができる。化合物 (XLV) は、水 / テトラヒドロフランなどの極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化物還元剤で還元することにより第二級アルコール (XLVI) へと変換される。

【0216】

この第二級アルコール (XLVI) を、次に、光延のアルキル化条件下、例えば、上記のようなアゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下、式 $\text{R}^1 - \text{O} \text{H}$ のフェノール化合物と反応させてアリールエーテル化合物 (XLVII) を得ることができる。

【0217】

アリールエーテル化合物 (XLVII) 中の塩素原子を、次に、アミン HNR^2R^3 と反応させることで置換して式 (XLVIII) の化合物を得る。この求核置換反応は、アルコールなどの極性溶媒中、高温、例えばおよそ 100 度、アミンをアリールエーテルとともに加熱することにより行えよい。この加熱は有利にはマイクロ波加熱装置を用いて達成し得る。次に、得られたアミン (XLVIII) に、上記のような式 (XV) のボロネートを用いて鈴木カップリング法を行い、化合物 (XLIX) を得ることができる。

【0218】

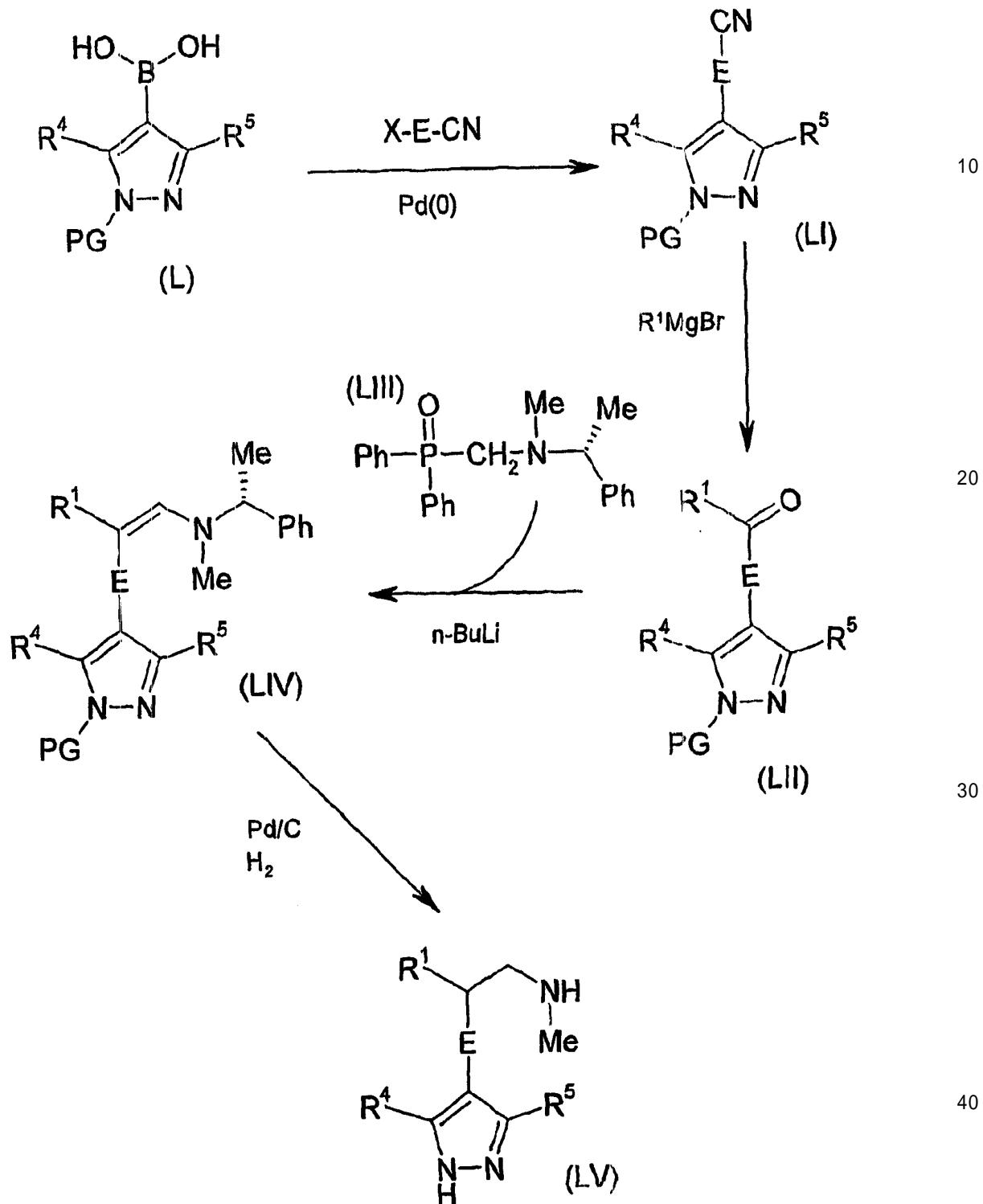
スキーム 6 に示す一連の反応の変形においては、第二級アルコール (XLVI) に、アミン HNR^2R^3 を用いた求核置換反応を行った後、光延のエーテル形成反応によって基 R^1 を導入することができる。

【0219】

E および R¹ が基 A の同じ炭素原子と結合している式 (I) の化合物への別の経路をスキーム 7 に示す。

【0220】

【化35】



スキーム 7

スキーム 7において、N 保護ピラゾリルボロン酸 (L) を、鈴木カップリング条件下で、シアノ化合物 X - E - CN (式中、X は一般に臭素または塩素などのハロゲンである) と反応させる。ピラゾール環の 1 位における保護基 PG は、例えば、トリフェニルメチル (トリチル) 基であり得る。ボロン酸 (L) は、EP1382603 に記載の方法またはそれと類似の方法を用いて製造することができる。

【0221】

得られたニトリル (L1) を、次に、グリニヤード試薬 R^1 - Mg Br と反応させて基 R^1 を導入し、ケトン (LII) を形成することができる。このケトン (LII) を、アルキルリチウム、特にブチルリチウムなどの強塩基の存在下でジフェニルホスフィノイルメチルアミン (LIII) と反応させることにより、エナミン (LIV) へと変換する。

【0222】

次に、このエナミン (LIV) に、パラジウム / 炭素触媒上で水素化を行い、エナミンの二重結合を還元し、1-フェネチル基を除去する。保護基 PG がトリチル基である場合、水素化によりまたトリチル基も除去され、これにより式 (LV) の化合物が得られる。

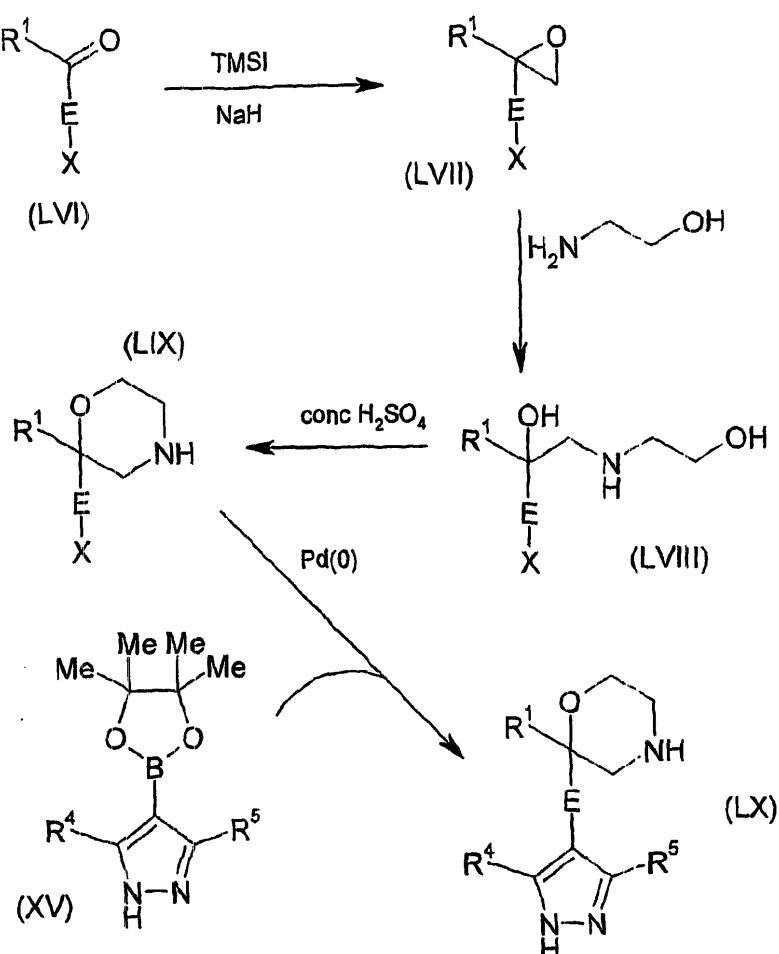
【0223】

あるいは、エナミン (LIV) を、Tetrahedron: Asymmetry 14 (2003) 1309-1316に記載の条件下、水素化物還元剤で還元し、キラル分離を行うことができる。その後、保護 2-フェネチル基および保護基 PG の除去により、光学的に活性な形態の式 (LV) の化合物が得られる。

【0224】

A と R^2 が連結して酸素原子を含む環を形成している式 (X) の中間体は、スキーム 8 に示す一般法により製造することができる。

【化36】



スキーム 8

【0225】

スキーム 8において、ケトン (LVI) をヨウ化トリメチルスルホニウムと反応させてエポキシド (LVII) を形成する。この反応は一般に、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、水素化ナトリウムなどの水素化物塩基の存在下で行う。

10

20

30

40

50

【0226】

このエポキシド (LVII) に、アルコール（例えば、イソプロパノール）、などの極性溶媒中、トリエチルアミンなどの非妨害塩基の存在下、通常は穏やかに加熱しながら（例えば、およそ 50 ℃まで）、エタノールアミンを用いて開環反応を行う。得られた第二級アルコールを、次に、エタノール性ジクロロメタンなどの溶媒中、濃硫酸で処理することにより環化してモルホリン環を形成する。

【0227】

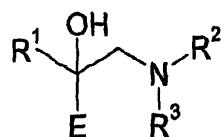
このモルホリン中間体 (LIX) を、次に、鈴木カップリング条件下でボロネート (XV) と反応させて式 (LX) の化合物を得る。この化合物は、 $A - N R^2 R^3$ がモルホリン基を形成している式 (I) の化合物に相当する。

10

【0228】

エポキシド (LVII) をエタノールアミンと反応させる代わりに、それをモノ-またはジアルキルアミンと反応させ、それにより部分：

【化37】



を含む化合物への経路を得てもよい。

20

【0229】

R^2 および R^3 が両者とも水素である化合物は、このエポキシド (LVII) を、DMSO などの極性溶媒中、カリウムフタルイミドと反応させることにより製造することができる。鈴木カップリング工程中、このフタルイミド基は部分加水分解を受けて対応するフタラミン酸を得、これを、ヒドラジンを用いて開裂させ、アミノ基 NH_2 を得る。あるいは、このフタラミン酸を、標準的なアミド形成試薬を用いてフタルイミドへと再環化し、その後、そのフタロイル基を、ヒドラジンを用いて除去してアミンを得ることができる。

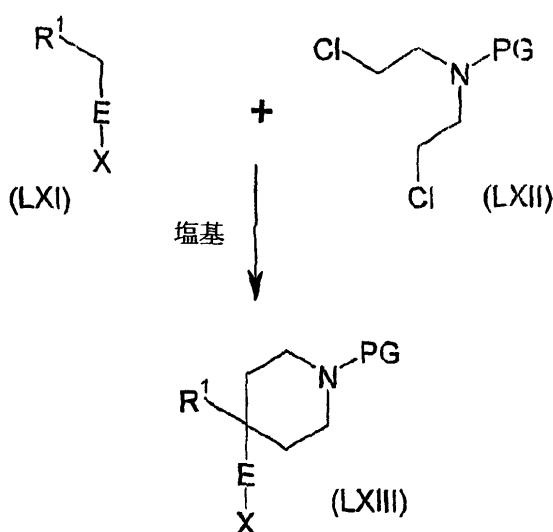
【0230】

A および $N R^2 R^3$ が一緒に環式基を形成している式 (I) の化合物へのさらなる合成経路をスキーム 9 に示す。

30

【0231】

【化38】



スキーム 9

スキーム 9において、出発材料 (LXI) は一般に、ジ-アリール / ヘテロアリールメタンであり、ここで、アリール / ヘテロアリール基の一方または双方は、 E と R^1 の間のメ

50

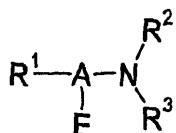
チレン基上に形成されるアニオンの形成を安定化または助長することができる。例えば、R¹は有利にはピリジン基であり得る。出発材料(LXI)を、低温(例えば、0℃前後)で、テトラヒドロフランなどの極性溶媒中、ナトリウムヘキサメチルジシラジドなどの非妨害性の強塩基の存在下、N保護ビス-2-クロロエチルアミン(LXII)と反応させて、N保護環状中間体(LXIII)を得る。保護基は、Boc基などのいずれの標準的なアミン保護基であってもよい。環化後、中間体(LXIII)を、鈴木カップリング条件下で式(XV)のボロネートとカップリングさせた後、脱保護して式(I)の化合物を得る。

【0232】

部分:

【化39】

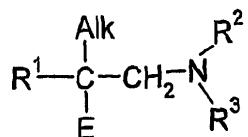
10



が基:

【化40】

20

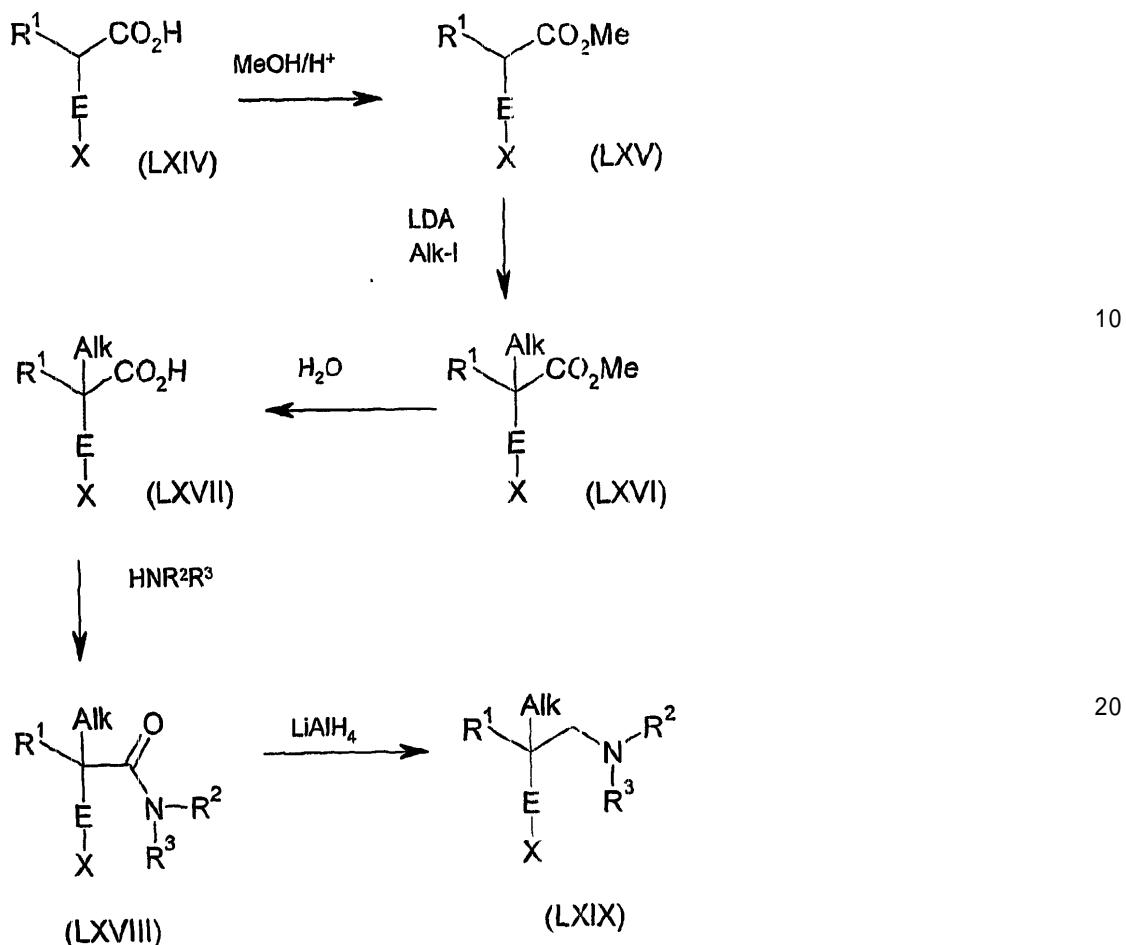


(式中、「Alk」はメチルまたはエチルなどの小さなアルキル基である)

である式(I)の化合物はスキーム10に示す合成経路によって形成することができる。

【0233】

【化41】



スキーム 10

スキーム 10において、式 (LXIV) のカルボン酸を、塩酸などの酸触媒の存在下、メタノールで処理することによりエステル化する。このエステル (LXV) を、次に、低温 (例えば、0 ~ -78 の間) で、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) などの強塩基およびヨウ化メチルなどのヨウ化アルキルと反応させる。この分枝エステル (LXVI) を、次に、酸 (LXVII) へと加水分解し、上記の種類の標準的なアミド形成条件下でアミン HNR^2R^3 とカップリングさせる。このアミド (LXVIII) を、次に、水素化リチウムアルミニウムを用いてアミン (LXIX) へと還元した後、このアミン (LXIX) を鈴木カップリング条件下でボロン酸ピラゾールまたはボロン酸と反応させて式 (I) の化合物を得ることができる。

【0234】

ひと度形成されれば、式 (I) の化合物の多くは、標準的な官能基相互変換を用いて、式 (I) の他の化合物へ変換することができる。例えば、 NR^2R^3 がニトリル基の一部を形成している式 (I) の化合物は対応するアミンへと還元することができる。 NR^2R^3 が NH_2 基である化合物は、還元的アルキル化により対応するアルキルアミンへ、あるいは環式基へ変換することができる。 R^1 が塩素または臭素などのハロゲン原子を含む化合物は、鈴木カップリング反応によって R^1 基にアリールまたはヘテロアリール置換基を導入するために使用できる。式 (I) のある化合物から式 (I) の別の化合物への相互変換のさらなる例は、下記の例に見出すことができる。官能基相互変換ならびにそのような変換を行うための試薬および条件のさらなる例は、例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th edition, 119, Wiley Interscience, New York, Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2) および Organic Synthesis, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jer

emiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8) に見出すことができる。

【0235】

上記の反応の多くのものでは、分子上の望ましくない位置で反応が生じるのを防ぐために 1 以上の基を保護する必要がある場合がある。保護基の例ならびに官能基を保護および脱保護する方法は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999) に見出すことができる。

【0236】

ヒドロキシ基は、例えば、エーテル (-O R) またはエステル (-O C (=O) R) として、例えば、t - ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル (ジフェニルメチル) またはトリチル (トリフェニルメチル) エーテル；トリメチルシリルまたは t - ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル (-O C (=O) CH₃、 -OAc) として保護することができる。アルデヒドまたはケトン基は、それぞれ、例えば第一級アルコールとの反応により、カルボニル基 (>C=O) がジエーテル (>C(OR)₂) に変換されるアセタール (R - CH(OR)₂) またはケタール (R₂C(OR)₂) として保護できる。アルデヒド基またはケトン基は、酸の存在下で、大過剰の水を用いて加水分解により容易に再生される。アミン基は、例えばアミド (-NR CO - R) またはウレタン (-NRCO - OR) として、例えば、メチルアミド (-NHCO - CH₃)；ベンジルオキシアミド (-NHCO - OCH₂C₆H₅、 -NH - Cbz) として； t - ブトキシアミド (-NHCO - OC(CH₃)₃、 -NH - Boc) として； 2 - ビフェニル - 2 - プロポキシアミド (-NHCO - OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、 -NH - Boc) として、 9 - フルオレニルメトキシアミド (-NH - Fmoc) として、 6 - ニトロペラトリルオキシアミド (-NH - Nvoc) として、 2 - トリメチルシリルエチルオキシアミド (-NH - Teoc) として、 2, 2, 2 - トリクロロエチルオキシアミド (-NH - Trroc) として、アリルオキシアミド (-NH - Allo) として、または 2 - (フェニルスルホニル) エチルオキシアミド (-NH - Psec) として保護できる。アミン、例えば、環状アミンおよび複素環式 N - H 基のための他の保護基としては、トルエンスルホニル (トシリル) およびメタンスルホニル (メシリル) 基ならびにベンジル基、例えば、パラ - メトキシベンジル (PMB) 基が挙げられる。カルボン酸基は、エステル、例えば、C₁ - 7 アルキルエステル (例えば、メチルエステル； t - ブチルエステル)；C₁ - 7 ハロアルキルエステル (例えば、C₁ - 7 トリハロアルキルエステル)；トリC₁ - 7 アルキルシリル - C₁ - 7 アルキルエステル；または C₅ - 20 アリール - C₁ - 7 アルキルエステル (例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)；またはアミド、例えば、メチルアミドとして保護できる。チオール基は、例えば、チオエーテル (-SR)、例えば、ベンジルチオエーテル；アセタミドメチルエーテル (-S - CH₂ NH C (=O) CH₃) として保護できる。

【0237】

式 (I) の化合物またはその前駆体のピラゾール基の 1 (H) 位は種々の基により保護することができ、その保護基は、その基が曝される反応条件の性質によって選択される。ピラゾール N - H のための保護基の例としては、テトラヒドロピラニル、ベンジルおよび 4 - メトキシベンジル基が挙げられる。

【0238】

上記の化学中間体の多くは新規のものであり、このような新規な中間体は本発明のさらなる態様をなす。

【0239】

医薬処方物

有効化合物は単独で投与することもできるが、少なくとも 1 種の本発明の化合物を 1 以上の医薬上許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、增量剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤、または当業者に周知の他の物質、ならびに場合によっては他の治療薬または予防薬とともに含んでなる医薬組成物 (例えば、処方物) として存在するのが好ましい。

10

20

30

40

50

【0240】

よって、本発明はさらに、上記で定義した医薬組成物、ならびに上記で定義した少なくとも1種の有効化合物を、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュvant、安定剤、または本明細書に記載される他の物質と混合することを含む医薬組成物の製造方法を提供する。

【0241】

本明細書において「医薬上許容される」とは、合理的な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題もしくは懸念点なく、合理的な利益/リスク比に見合った、被験者（例えば、ヒト）の組織と接して使用するのに好適な化合物、物質、組成物および/または投与形に関するものである。担体、賦形剤など各々は、処方物の他の成分と適合するという意味において「許容される」ものでなければならない。10

【0242】

よって、さらなる態様において、本発明は、医薬組成物の形態にある本明細書で定義したような式（I）の化合物およびそのサブグループを提供する。

【0243】

医薬組成物は、経口投与、非経口投与、局所投与、鼻腔内投与、点眼投与、点耳投与、直腸投与、腔内投与または経皮投与に好適な形態であり得る。組成物が非経口投与を意図している場合には、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与用に処方してもよいし、あるいは注射、注入または他の送達手段により標的器官または組織への直接送達用に処方してもよい。20

【0244】

非経口投与に適した医薬処方物としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および処方物を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含み得る水性および非水性無菌注射溶液；ならびに沈殿防止剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁液が挙げられる。これらの処方物は単位用量容器または多回用量容器、例えば密閉アンプルおよびバイアルで提供してもよく、使用直前に無菌液体担体、例えば注射水を加えるだけの凍結乾燥状態で保存してもよい。

【0245】

即時調合注射溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒および錠剤から調製してもよい。

本発明の好ましい一実施形態では、医薬組成物は、例えば注射または注入による静脈投与に好適な形態である。30

【0246】

もう1つの好ましい実施形態では、医薬組成物は皮下投与に好適な形態である。

経口投与に好適な医薬投与形としては、錠剤、カプセル剤、カプレット、丸剤、ロゼンジ、シロップ剤、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤および懸濁剤、舌下錠、カシェ剤またはパッチ剤および頬側パッチ剤が挙げられる。

【0247】

式（I）の化合物を含有する医薬組成物は、公知の方法に従って処方することができる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA参照）。

【0248】

よって、錠剤組成物は、単位用量の有効化合物を、不活性希釈剤または担体、例えば、糖または糖アルコール、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトール；および/または非糖由来希釈剤、例えば、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムまたはセルロースもしくはその誘導体、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプン、例えば、トウモロコシデンプンとともに含有し得る。また、錠剤は、結合および造粒剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、崩壊剤（例えば、膨潤性架橋ポリマー、例えば、架橋カルボキシメチルセルロース）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸塩）、保存剤（例えば、パラベン）、酸化防止剤（例えば、BHT）、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液）、40

および発泡剤（例えば、クエン酸塩／重炭酸塩混合物）といった標準的な成分を含有してもよい。このような賦形剤は周知のものであり、ここでは詳細に説明する必要はない。

【0249】

カプセル処方物は、硬質ゼラチン状または軟質ゼラチン状でよく、固体、半固体または液体状の有効成分を含有することができる。ゼラチンカプセルは、動物ゼラチンまたはその合成もしくは植物由来の等価物から形成できる。

【0250】

固体投与形（例えば、錠剤、カプセル剤など）はコーティングを施したものでも、コーティングを施さないものでもよいが、一般には、例えば、保護フィルムコーティング（例えば、ワックスまたはワニス）または放出制御コーティングなどのコーティングを施す。コーティング（例えば、Eudragit（商標）型ポリマー）は、胃腸管内の所望の位置で有効成分を放出するように設計することができる。従って、コーティングは、胃腸管内の一定pH条件下で分解して、選択的に胃または回腸もしくは十二指腸において化合物を放出するように選択することができる。

コーティングの代わりまたはコーティングの他に、薬剤を、固体マトリックスで提供することもできる。この固体マトリックスは、胃腸管における酸度またはアルカリ度を変化させる条件下で化合物を選択的に放出するように適合させることができる放出制御剤、例えば、放出遅延剤を含む。別法として、マトリックス材料または放出遅延コーティングは、投与形が胃腸管を通過するにつれて実質的に連続的に浸食される浸食性ポリマー（例えば、無水マレイン酸ポリマー）の形態を探ることができる。さらなる別法として、有効化合物は、化合物の放出の浸透圧制御を与える送達系において処方することもできる。浸透圧放出および他の遅延放出または持続放出処方物は、当業者に周知の方法に従って製造することができる。

【0251】

局所使用のための組成物としては、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ剤、ゲル剤、液滴および挿入物（例えば、眼内挿入物）が挙げられる。このような組成物は、公知の方法に従って処方することができる。

【0252】

非経口投与用の組成物は、一般に、無菌水性もしくは油性溶液または微細懸濁液として提供されるが、あるいは、無菌注射水で即座に構成できる微細無菌粉末の形態で提供してもよい。

【0253】

直腸または膣内投与用の処方物の例としては、ペッサリーおよび坐剤があり、これらは、例えば、有効化合物を含有する付形成形性材料またはワックス材料から形成できる。

【0254】

吸入投与用組成物は、吸入可能な粉末組成物または液状もしくは粉末スプレーの形態を探ることができ、粉末吸入装置またはエアゾールディスペンシング装置を用いて標準的な形態で投与することができる。このような装置は周知のものである。吸入投与用の粉末処方物は、一般には、有効化合物を、ラクトースなどの不活性固体粉末希釈剤とともに含んでなる。

【0255】

本発明の化合物は一般的に単位投与形で提供され、それ自体、一般には所望のレベルの生物活性を得るのに十分な化合物を含有する。例えば、経口投与を意図した処方物は、有効成分1ナノグラム～2ミリグラム、例えば、0.1ミリグラム～2グラム、より一般には10ミリグラム～1グラム、例えば、50ミリグラム～500ミリグラム、または0.1ミリグラム～2ミリグラムを含み得る。

【0256】

有効成分は、それを必要とする患者（例えば、ヒトまたは動物患者）に対して、所望の治療効果を得るのに十分な量で投与される。

【0257】

10

20

30

40

50

タンパク質キナーゼ阻害活性

タンパク質キナーゼAおよびタンパク質キナーゼBの阻害剤としての本発明の化合物の活性は下記の例で示されるアッセイを用いて測定することができ、ある化合物によって発揮された活性のレベルはIC₅₀値で定義することができる。本発明の好ましい化合物は、タンパク質キナーゼBに対して1μM未満、より好ましくは0.1μM未満のIC₅₀値を有する化合物である。

【0258】

治療的使用

増殖性疾患の予防または処置

式(I)の化合物はタンパク質キナーゼAおよびタンパク質キナーゼBの阻害剤である。それらはそれ自体、新生物の増殖を防ぐ、または新生物のアポトーシスを誘導する手段を提供する上で有用であると考えられる。よって、本化合物は癌などの増殖性疾患を処置または予防するのに有用であるものと考えられる。特に、PTENに欠失または不活性突然変異を有するか、またはPTEN発現が欠損しているか、または(T細胞リンパ球)TCL-1遺伝子再配列を有する腫瘍は、PKB阻害剤に対して特に感受性が高い可能性がある。PKB経路のシグナルのアップレギュレーションをもたらす他の異常を有する腫瘍もまた、PKBの阻害剤に対して特に感受性が高い可能性がある。このような異常性の例としては、限定されるものではないが、1以上のPI3Kサブユニットの過剰発現、1以上のPKBイソ型の過剰発現、または着目する酵素の基本活性に増強をもたらすPI3K、PDK1もしくはPKBの突然変異、または上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)、纖維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、インスリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)および血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)ファミリーから選択される増殖因子などの増殖因子受容体のアップレギュレーションもしくは過剰発現もしくは突然変異的活性化が挙げられる。

【0259】

また、本発明の化合物は、例えば、ウイルス感染および神経変性性疾患など、増殖または生存における障害に帰因する他の症状の処置においても有用であると考えられる。PKBは、免疫応答中、免疫細胞の生存を維持する上で重要な役割を果たすことから、PKB阻害剤は自己免疫症状をはじめとする免疫疾患において特に有益であり得る。

【0260】

従って、PKB阻害剤は、増殖、アポトーシスまたは分化に障害がある疾病的処置に有用であり得る。

また、PKB阻害剤は、インスリン抵抗性および非感受性、ならびに代謝性疾患および肥満症などの、グルコース、エネルギーおよび脂肪貯蔵の混乱に帰因する疾病に有用であり得る。

【0261】

阻害できる癌の例としては、限定されるものではないが、癌腫、例えば、膀胱癌、乳癌、結腸癌(例えば、直腸腺癌および直腸腺腫などの結腸直腸の癌腫)、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌(例えば、腺癌、小細胞性肺癌および非小細胞性肺癌)、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、肺臓癌(例えば、外分泌肺臓癌)、胃癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、前立腺癌または皮膚癌(例えば、扁平上皮癌)；リンパ系の造血腫瘍、例えば、白血病、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫またはバーケットリンパ腫；骨髄系の造血腫瘍、例えば、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または前骨髄球性白血病；甲状腺癌；間葉由来の腫瘍、例えば、線維肉腫または横紋筋肉腫；中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫または神経鞘腫；黑色腫；精上皮腫；奇形癌；骨肉腫；色素性乾皮症；角化棘細胞腫；甲状腺濾胞状癌；またはカボジ肉腫が挙げられる。

【0262】

よって、異常な細胞増殖を含む疾病または症状の処置のための本発明の医薬組成物、使

10

20

20

30

40

50

用または方法において、一実施形態では、異常な細胞増殖を含む疾病または症状とは癌である。

癌の特定のサブセットとしては、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および小細胞性肺癌が含まれる。

さらなる癌のサブセットとしては、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮内膜癌および神経膠腫が含まれる。

【0263】

また、いくつかのタンパク質キナーゼBは他の抗癌薬と併用することもできる可能性がある。例えば、アポトーシスを誘導する阻害剤と、異なる機構を介して細胞増殖を調節する働きをする別の薬剤との組合せが有益である可能性があり、このように癌発達の2つの特性を処置する。このような組合せの例は下記に示す。

10

【0264】

免疫疾患

PKAおよびPKB阻害剤が有益であり得る免疫疾患としては、限定されるものではないが、自己免疫疾患および慢性炎症性疾患、例えば、全身性紅斑性狼瘡、自己免疫介在性糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患が挙げられる。

【0265】

その他の治療的使用

PKBはアポトーシス、増殖、分化に役割を果たすことから、PKB阻害剤は癌および免疫不全に関連するもの以外の下記疾病の処置にも有用であり得る：ウイルス感染、例えば、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エブスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、HIV、HPV、HCVおよびHCMV；HIV感染個体におけるAIDS発症の予防；心血管系疾患、例えば、心臓肥大、再狭窄、アテローム性動脈硬化症；神経変性性疾患、例えば、アルツハイマー病、AIDS関連痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、脊髄性筋萎縮および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髄異形成症候群、虚血傷害関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流障害；筋骨格系の変性性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、囊胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患。

20

【0266】

処置方法

式(I)の化合物はタンパク質キナーゼAおよび/またはタンパク質キナーゼBが介在する一定の範囲の病態または症状の予防または処置に有用であると考えられる。このような病態および症状の例は上記に示されている。

【0267】

式(I)の化合物は一般に、そのような投与を必要とする被験者、例えば、ヒトまたは動物患者、好ましくはヒトに投与する。

【0268】

これらの化合物は、一般に、治療的または予防的に有用であり、かつ、一般に無毒な量で投与される。しかしながら、ある状況(例えば、生命をあげやかす疾病的場合)においては、式(I)の化合物を投与する利点は、毒性作用または副作用の欠点よりも価値があると考えられ、このような場合では、化合物を、一定の毒性を伴う量で投与することが望ましいと考えられる。

40

【0269】

これらの化合物は有益な治療効果を維持するために長期にわたって投与してもよいし、あるいは短期間だけ投与してもよい。あるいは、パルス方式で投与することもできる。

【0270】

化合物の典型的な一日量は、体重1キログラム当たり100ピコグラム～100ミリグラム、一般には、体重1キログラム当たり10ナノグラム～10ミリグラム、より一般には、1ミリグラム～10ミリグラムであるが、必要に応じてより高い用量またはより低い

50

用量を投与してもよい。最終的には、投与される化合物の量は、処置する疾病の性質または生理学的条件と見合うものであり、医師の裁量による。

【0271】

式(I)の化合物は、単一の治療薬として投与してもよいし、または特定の病態、例えば、腫瘍性疾患、例えば、上記で定義した癌を治療する1種以上の他の化合物と併用して投与してもよい。式(I)の化合物とともに投与(同時にあれ、異なる時間間隔であれ)できる他の治療薬または処置の例としては、限定されるものではないが、次のものが挙げられる。

【0272】

- ・トポイソメラーゼI阻害剤
- ・代謝拮抗薬
- ・微小管標的化薬剤
- ・DNA結合剤およびトポイソメラーゼII阻害剤
- ・アルキル化剤
- ・モノクローナル抗体
- ・抗ホルモン
- ・シグナル変換阻害剤
- ・プロテアソーム阻害剤
- ・DNAメチルトランスフェラーゼ
- ・サイトカインおよびレチノイド
- ・放射線療法

10

【0273】

タンパク質キナーゼA阻害剤またはタンパク質キナーゼB阻害剤を他の治療と組み合わせた場合に関しては、その2種類以上の処置は個々に異なる投与計画で、異なる経路で施してもよい。

【0274】

式(I)の化合物を1種以上の他の治療薬との併用療法において投与する場合には、これらの化合物は同時に投与しても逐次投与してもよい。逐次投与する場合、それらは短時間間隔(例えば、5~10分)で投与してよいし、または長時間間隔(例えば、1、2、3、4時間またはそれ以上、必要に応じてさらに長時間)で投与してもよく、厳密な投与計画は治療薬の特性に見合ったものである。

30

【0275】

本発明の化合物はまた、非化学療法処置、例えば、放射線療法、光線力学療法、遺伝子療法、外科術および食事管理などと組み合わせて投与してもよい。

【0276】

別の化学療法薬との併用療法で用いる場合、式(I)の化合物および1種、2種、3種、4種またはそれ以上の他の治療薬は、例えば、2種、3種、4種またはそれ以上の治療薬を含有する投与形と一緒に処方することができる。別法として、個々の治療薬を個別に処方し、必要に応じてそれらの使用説明書を添え、キットの形態で一緒に提供してもよい。

40

【0277】

当業者ならば、共通の全般知識によって、投与計画および併用療法の使用に関して承知しているであろう。

【0278】

診断方法

式(I)の化合物の投与前に、患者が罹患しているか、または罹患している可能性のある疾病または症状が、タンパク質キナーゼAおよび/またはタンパク質キナーゼBに対して活性を有する化合物による処置に感受性のあるものかどうかを判定すべく、患者をスクリーニングすることができる。

【0279】

50

例えば、患者が罹患しているか、または罹患している可能性のある癌などの症状または疾病が、PKAおよび／もしくはPKBのアップレギュレーション、または正常なPKAおよび／もしくはPKB活性への経路の増感、またはPKB、P13K、GF受容体およびPDK1と2の場合のような、PKAおよび／もしくはPKBの上流のシグナル変換成分のアップレギュレーションをもたらす遺伝子異常または異常なタンパク質発現を特徴とするものかどうかを判定すべく、患者から採取した生体サンプルを分析することができる。

【0280】

あるいは、患者から採取した生体サンプルを、PTENなどのPKB経路の負のレギュレーターまたはサプレッサーの欠損に関して分析してもよい。これに関して、「欠損」とは、レギュレーターまたはサプレッサーをコードする遺伝子の欠失、遺伝子の末端切断（例えば、突然変異によるもの）、遺伝子の転写産物の末端切断、または転写産物の不活性化（例えば、点突然変異によるもの）または別の遺伝子産物による隔離を包含する。

【0281】

アップレギュレーションとは、遺伝子増幅（すなわち、多重遺伝子コピー）および転写作用による発現の増強を含む発現上昇または過剰発現と、突然変異による活性化を含む亢進および活性化を含む。よって、患者に対して、PKAおよび／またはPKBのアップレギュレーションに特徴的なマーカーを検出すべく、診断試験を行うことができる。診断とは、スクリーニングを含む。発明者らはマーカーに、例えば、PKAおよび／またはPKBの突然変異を同定するためのDNA組成物の測定を含む遺伝的マーカーを含める。マーカーとはまた、酵素活性、酵素レベル、酵素状態（例えば、リン酸化されているかされていないか）および上述のタンパク質のmRNAレベルを含む、PKAおよび／またはPKBのアップレギュレーションに特徴的なマーカーを含み得る。

【0282】

上記の診断試験およびスクリーンは一般に、生検サンプル、血液サンプル（分離腫瘍細胞の単離および濃縮）、糞便生検、痰、染色体分析、胸膜液、腹液、または尿から選択される生体サンプルに対して行う。

【0283】

PKAおよび／またはPKBの突然変異、またはTCL-1の再配列またはPTEN発現の欠如を有する個体の同定は、その患者がPKAおよび／またはPKB阻害剤処置に特に適していることを意味するものであり得る。腫瘍は処置前にPKAおよび／またはPKB変異体の存在に関してスクリーニングできることが好ましい。このスクリーニング方法は一般に、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ分析、または突然変異体特異的抗体を含む。

【0284】

突然変異の同定および分析ならびにタンパク質のアップレギュレーションの方法は、当業者に公知のものである。このスクリーニング方法としては、限定されるものではないが、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）またはin situハイブリダイゼーションなどの標準的な方法が含まれる。

【0285】

RT-PCRによるスクリーニングでは、腫瘍におけるmRNAのレベルは、そのmRNAのcDNAコピーの作出、次に、PCRによるそのcDNAの増幅により評価される。

【0286】

PCR増幅の方法、プライマーの選択、および増幅の条件は、当業者に公知のものである。核酸操作およびPCRは、例えば、Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., またはInnis, M.A. et al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diegoに記載されているような標準的な方法によって行う。また、核酸技術を含む反応および操作は、Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*

10

20

30

40

50

ual, Cold Spring Harbor Laboratory Pressに記載されている。あるいは、R T - P C R のための市販されているキット（例えば、Roche Molecular Biochemicals）を使用してもよく、または米国特許第4,666,828号；同第4,683,202号；同第4,801,531号；同第5,192,659号；同第5,272,057号、同第5,882,864号および同第6,218,529号に示されているような方法論ががる。

【0287】

mRNAの発現を評価するためのin situハイブリダイゼーション法の一例として、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）（Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152:649参照）がある。

【0288】

一般に、in situハイブリダイゼーションは、次の主要な工程：（1）分析する組織の固定；（2）標的核酸の接近度を増し、かつ、非特異的結合を軽減するためのサンプルのプレハイブリダイゼーション処置；核酸混合物と生体構造または組織における核酸とのハイブリダイゼーション；（3）そのハイブリダイゼーションにおいて結合しなかった核酸断片を除去するためのハイブリダイゼーション後洗浄、および（5）ハイブリダイズした核酸断片の検出を含む。このような適用に用いるプローブは一般には、例えば、放射性同位元素または蛍光リポーターで標識されている。好ましいプローブは、ストリンジエント条件下で標的核酸との特異的ハイブリダイゼーションを可能とするに十分長いものであり、例えば、約50、100、または200ヌクレオチド～約1000またはそれ以上のヌクレオチドである。FISHを行うための標準的な方法は、Ausubel, F. M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M.S. Bartlett in Molecular diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed. ; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pp. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicineに記載されている。

【0289】

あるいは、このmRNAから発現されるタンパク質産物は、腫瘍サンプルの免疫組織化学、マイクロタイタープレートを用いた固相イムノアッセイ、ウエスタンプロット法、二次元 SDS - ポリアクリルアミドゲル電気泳動、ELISA、フローサイトメトリーおよび特異的タンパク質の検出のための当技術分野で公知の他の方法によってアッセイすることができる。検出方法としては、特異的抗体の使用が含まれる。当業者ならば、PKBのアップレギュレーションの検出、またはPKB変異体の検出のためのこのような周知の技術は総て、本場合に適用できることが分かるであろう。

【0290】

よって、これらの技術も総て、PKAおよび/またはPKB阻害剤による処置に特に好適な腫瘍を同定するために使用可能である。

【0291】

例えば、上記のように、PKBは卵巣癌および肺臓癌の10～40%でアップレギュレーションされていることが分かっている(Bellacosa et al 1995, Int. J. Cancer 64, 280 - 285; Cheng et al 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al 2000, Oncogene 19, 23 24-2330)。よって、PKB阻害剤、特に、PKBの阻害剤は卵巣癌および肺臓癌の処置に使用し得ると考えられる。

【0292】

PKBはヒト胃癌、前立腺癌および乳癌で増幅されている(Staal 1987, PNAS 84, 50 34-5037; Sun et al 2001, Am. J. Pathol. 159, 431-437)。よって、PKB阻害剤、特にPKBの阻害剤はヒト胃癌、前立腺癌および乳癌の処置に使用し得ると考えられる。

ステロイド非依存性乳房および前立腺細胞系においては、PKB活性の上昇が見出されている(Nakatani et al 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528-21532)。よって、PKB阻害剤、特にPKBの阻害剤はステロイド非依存性の乳癌および前立腺癌の処置に使用し得ると考えられる。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0293】

以下、本発明を、以下の手順および実施例に記載される具体的実施形態を参照して説明するが、これらに限定されるものではない。

下記の手順の各々の出発物質は、特に断りのない限り、市販されている。

【0294】

実施例では、製造された化合物は、下記に示すシステムおよび操作条件を用いて液体クロマトグラフィー、質量分析および¹H核磁気共鳴法により特性決定した。

【0295】

プロトン磁気共鳴(¹H NMR)スペクトルは、特にことわりのない限り、27、Me-d₃-OD中、400.13MHzで作動するBruker AV400装置で記録し、次のように報告した：化学シフト / ppm(プロトン番号、多重度s=一重、d=二重、三重、q=四重、m=多重、br=ブロード)。残量プロトン性溶媒MeOH(₁H = 3.31 ppm)を内部標準として用いた。 10

【0296】

質量スペクトルについては、塩素が存在する場合、化合物についての質量は、³⁵Clに関するものである。

各々の実施例では、化合物が遊離塩基として単離または形成される場合、それらは酢酸塩または塩酸塩などの塩形態に変換することができる。逆に、化合物が塩として単離または形成される場合は、その塩は、当業者に周知の方法により対応する遊離塩基に変換することができ、さらにその後、別の塩に変換することができる。 20

【0297】

いくつかの液体クロマトグラフィーシステムを用いたが、これらを以下に示す。

Platformシステム：

HPLCシステム：Waters 2795

質量分析検出器：Micromass Platform LC

PDA検出器：Waters 2996 PDA

酸性分析条件1：

溶離剤A：H₂O(0.1%ギ酸)

溶離剤B：CH₃CN(0.1%ギ酸)

勾配：3.5分間で5~95%溶離剤B

流速：1.5ml/min

カラム：Phenomenex Synerg i 4 μ Max - RP 80A、50×4.6mm

酸性分析条件2：

溶離剤A：H₂O(0.1%ギ酸)

溶離剤B：CH₃CN(0.1%ギ酸)

勾配：3.5分間で5~95%溶離剤B

流速：0.8ml/min

カラム：Phenomenex Synerg i 4 μ Max - RP 80A、50×2.0mm

酸性分析条件3：

溶離剤A：H₂O(0.1%ギ酸)

溶離剤B：CH₃CN(0.1%ギ酸)

勾配：15分間で5~95%溶離剤B

流速：0.4ml/min

カラム：Phenomenex Synerg i 4 μ Max - RP 80A、50×2.0mm

塩基性分析条件1：

溶離剤A：H₂O(NH₄OHでpH=9.5に調整した10mM NH₄HCO₃バッファー)

10

20

30

40

50

溶離剤 B : C H ₃ C N

勾配 : 3 . 5 分間で 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤

流速 : 1 . 5 m l / 分

カラム : Waters X Terra MS C ₁₈ 5 μm 4 . 6 × 5 0 mm

塩基性分析条件 2 :

溶離剤 A : H ₂ O (N H ₄ O H で p H = 9 . 5 に調整した 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ バッファー)

溶離剤 B : C H ₃ C N

勾配 : 3 . 5 分間で 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 m l / 分

カラム : Thermo Hypersil - Keystone BetaBasic - 1 8 5 μm, 5 0 × 2 . 1 mm

塩基性分析条件 3 :

溶離剤 A : H ₂ O (N H ₄ O H で p H = 9 . 5 に調整した 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ バッファー)

溶離剤 B : C H ₃ C N

勾配 : 3 . 5 分間で 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 m l / 分

カラム : Phenomenex Luna C 18 (2) 5 μm, 5 0 × 2 . 0 mm

塩基性分析条件 4 :

溶離剤 A : H ₂ O (N H ₄ O H で p H = 9 . 2 に調整した 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ バッファー)

溶離剤 B : C H ₃ C N

勾配 : 1 5 分間で 0 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

流速 : 0 . 8 m / 分

カラム : Phenomenex Luna C 18 (2) 5 μm, 1 5 0 × 2 . 0 mm

極性分析条件 :

溶離剤 A : H ₂ O (0 . 1 % ギ酸)

溶離剤 B : C H ₃ C N (0 . 1 % ギ酸)

勾配 : 3 分間で 0 0 ~ 5 0 % 溶離剤 B

流速 : 1 . 5 m l / 分

カラム : Phenomenex Synerg i 4 μ Hydro 8 0 A, 5 0 × 4 . 6 mm

MS 条件 :

キャピラリー電圧 : 3 . 5 k V または 3 . 6 k V

コーン電圧 : 3 0 V

ソース温度 : 1 2 0

スキャン範囲 : 1 6 5 ~ 7 0 0 a m u

イオン化モード : エレクトロスプレー・ネガティブ、ポジティブ、またはポジティブ・アンド・ネガティブ

Fraction Lynx システム

システム : Waters Fraction Lynx (分析 / 分取両用)

HPLC ポンプ : Waters 2 5 2 5

インジェクター - オートサンプラー : Waters 2 7 6 7

質量スペクトル検出器 : Waters - Micromass Z Q

PDA 検出器 : Waters 2 9 9 6 PDA

酸性分析条件 :

溶離剤 A : H ₂ O (0 . 1 % ギ酸)

溶離剤 B : C H ₃ C N (0 . 1 % ギ酸)

勾配 : 5 分間で 5 ~ 9 5 % 溶離剤 B

10

20

30

40

50

流速：2.0 ml / 分

カラム：Phenomenex Synerg i 4 μ Max - RP 80 A、50 x 4.6 mm

極性分析条件：

溶離剤A：H₂O (0.1% ギ酸)

溶離剤B：C_H₃CN (0.1% ギ酸)

勾配：5分間で0.0 ~ 50% 溶離剤B

流速：2.0 ml / 分

カラム：Phenomenex Synerg i 4 μ Max - RP 80 A、50 x 4.6 mm

10

酸性および極性分析条件のMSパラメーター：

キャピラリー電圧：3.5 kV

コーン電圧：25 V

ソース温度：120

スキャン範囲：125 ~ 800 amu

イオン化モード：エレクトロスプレー・ポジティブまたはエレクトロスプレー・ポジティブ・アンド・ネガティブ

キラル分析条件：

溶離剤：MeOH + 0.1% NH₄ / TFA

流速：1.2 ml / 分

20

全時間：16.00分

注入量：10 μ L

サンプル濃度：2 mg / ml

カラム：Astec、Chirobiotic V ; 250 x 4.6 mm

質量分析計はオフラインとした。

Agilentシステム

HPLCシステム：Agilent 1100シリーズ

質量スペクトル検出器：Agilent LC/MSD VL

多重波長検出器：Agilent 100シリーズ MWCD

ソフトウェア：HP Chemstation

30

キラル分析条件：

溶離剤：MeOH + 0.2% NH₄ / AcOH (室温)

流速：2.0 ml / 分

全時間：8.5分

注入量：20 μ L

サンプル濃度：2 mg / ml

カラム：Astec、Chirobiotic V ; 250 x 4.6 mm

キラル分取条件1：

溶離剤：MeOH + 0.1% NH₄ / TFA (室温)

流速：6.0 ml / 分

40

全時間：10分

注入量：100 μ L

サンプル濃度：20 mg / ml

カラム：Astec、Chirobiotic V ; 250 x 10 mm

キラル分取条件2：

溶離剤：MeOH + 0.2% NH₄ / AcOH (室温)

流速：20.0 ml / 分

全時間：19分

注入量：950 μ L

サンプル濃度：25 mg / ml

50

カラム: Aste c、Chirobiotic V2; 250×21.2mm

MS条件(分析法のみ):

キャピラリー電圧: 3000V

フラグメント: 150

増分: 1.00

乾燥ガス: 12.0L/分

乾燥ガス温度: 350

ネブライザー圧: 35 (psi)

スキャン範囲: 125~800amu

イオン化モード: エレクトロスプレー・ポジティブ

10

【0298】

下記の例において、用いたLCMS条件を特定するために次の凡例を用いる。

PS-A Platformシステム - 酸性分析条件1

PS-A2 Platformシステム - 酸性分析条件2

PS-A3 Platformシステム - 酸性分析条件3

PS-B Platformシステム - 塩基性分析条件1

PS-B2 Platformシステム - 塩基性分析条件2

PS-B3 Platformシステム - 塩基性分析条件3

PS-B4 Platformシステム - 塩基性分析条件4

PS-P Platformシステム - 極性分析条件

20

FL-A Fraction Lynxシステム - 酸性分析条件

FL-P Fraction Lynxシステム - 極性分析条件

FL-C Fraction Lynxシステム - キラル分析条件

AG-CA Agilentシステム - キラル分析条件

AG-CP1 Agilentシステム - キラル分取条件1

AG-CP2 Agilentシステム - キラル分取条件2

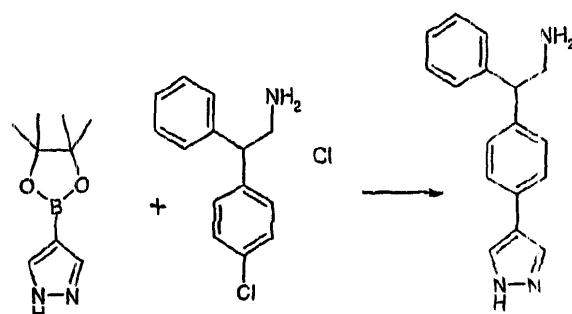
【0299】

実施例1

2-フェニル-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチルアミン

【化42】

30



トルエン(0.8ml)中、2-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン
塩酸塩(134mg、0.5mmol、1.0当量)(アレイPPA-Q02-1)の懸濁液に、ビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(3mg、1モル%)(
Stem)を加え、この混合物を窒素でバージした。エタノール(8ml)中、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)-1H-ピラ
ゾール(107mg、0.55mmol、1.1当量)(Aldrich 52,505
-7)の懸濁液を加えた後、水(2.5ml)中、炭酸カリウム(415mg、3.0m
mol、6当量)を加えた。この混合物を窒素でバージし、密閉した。この反応混合物を
CEM Explorer(商標)マイクロ波内で出力50ワットを用い、15分間13
5まで加熱した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルと2N NaOHとで分液した。水
層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブライൻで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)

40

50

、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、ジクロロメタン(90ml)：メタノール(18ml)：酢酸(3ml)：H₂O(2ml)の混合物で溶出するカラムクロマトグラフィー(5iO₂)により精製し、標題化合物14mg(9%)を得た；LCMS(PS-A) R_t1.79分；m/z [M+H]⁺264。

【0300】

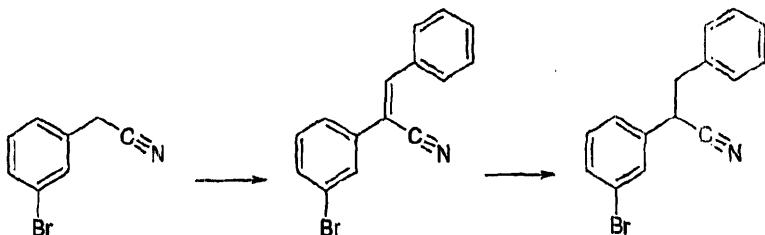
実施例2

3-フェニル-2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピオニトリル

2A. 2-(3-ブロモ-フェニル)-3-フェニル-プロピオニトリル

【化43】

10



エタノール(9ml)中、ベンズアルデヒド(2.85ml、28.05mmol)および3-ブロモフェニルアセトニトリル(5g、25.50mmol)の溶液に、エタノール(13ml)中、40%KOH(H₂O 5.0ml中、2.83g)の溶液を加えた。次に、この反応混合物を、室温で2時間攪拌し、沈殿を吸引濾過により回収し、冷エタノール(6.68g、92%)で洗浄した。次に、この粗生成物(3.45g, 12.14mmol)をエタノール(35ml)に溶解し、65℃に加熱した。水素化ホウ素ナトリウム(459mg、12.14mmol)を少量ずつ加え、この反応混合物をこの温度でさらに2時間維持した。冷めたところで、水(10ml)を加え、減圧下で溶媒を除去した。残渣を水(100ml)と酢酸エチル(100ml)とで分液した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、目的生成物を得(1.80g、52%)、これを精製せずに用いた。

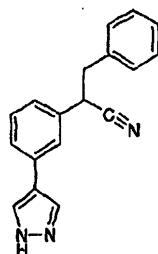
20

【0301】

2B. 3-フェニル-2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピオニトリル

【化44】

30



40

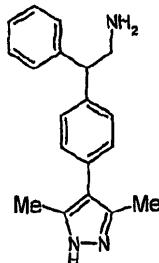
実施例1で示した手順に従い、2-(3-ブロモ-フェニル)-3-フェニル-プロピオニトリルを4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。(LC/MS:(PS-A) R_t 2.98 [M+H]⁺274)。

【0302】

実施例3

2-[4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-2-フェニル-エチルアミン

【化 4 5】



10

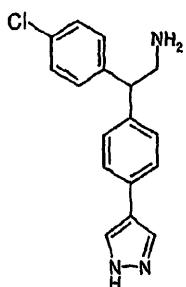
4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (Boron Molar e c u l a r D 0 3 - B M 1 5 2) を用いること以外は実施例 1 の手順に従い、標題化合物を得た。 LC/MS: (PS-A) R_f 1.79 [M+H]⁺ 292。

[0 3 0 3]

寒施例 4

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン

【化 4 6】



20

2-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミン塩酸塩^{*}の代わりに2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-エチルアミンを用いること以外は実施例1の手順に従い、標題化合物を得た。(LC/MS:(PS-A) R_f 1.99 [M+H]⁺ 298)。

30

* この出発材料は、J. Amer. Chem. Soc., 1983, 105, 3183-3188に記載の方法によって製造することができる。

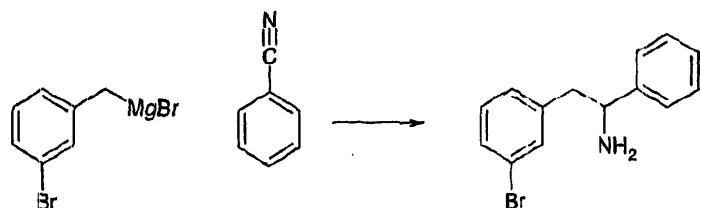
[0 3 0 4]

案 例 5

2 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1 - フェニル - エチルアミン

5 A . 2 - (3 - プロモ - フェニル) - 1 - フェニル - エチルアミン

【化 4 7】



40

室温、窒素雰囲気下、3-プロモベンジルマグネシウムプロミド（ジエチルエーテル中0.275M溶液、21.1m1、5.818mmol）の溶液に、ベンゾニトリル（500mg、4.849mmol）を加えた。次に、この反応混合物を、2時間加熱還流した後、冷却した。その後、水素化リチウムアルミニウム（THF中1.0M、4.85m1、4.849mmol）を加え、反応混合物をさらに16時間加熱還流した。冷めたと

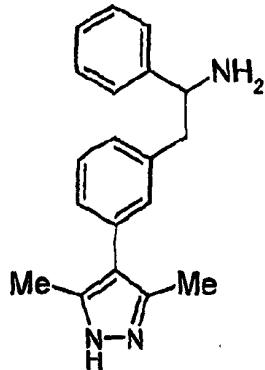
50

ころで、この反応物を注意深く急冷し、水(5ml)を滴下した後、水(20ml)と酢酸エチル(100ml)とで分液した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。イオン交換クロマトグラフィーにより精製し、目的化合物を得た(420mg、31%)。

【0305】

5B. 2-[3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-1-フェニル-エチルアミン

【化48】



10

実施例1で示した手順に従い、5Bの生成物を3,5-ジメチル-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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。(LC/MS: (PS-B) R_t 2.54[M+H]⁺ 292)。

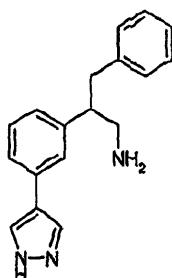
20

【0306】

実施例6

3-フェニル-2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピルアミン

【化49】



30

エタノール(25ml)中、実施例2の生成物(70mg、0.256mmol、1.0当量)の溶液に、濃アンモニア(0.5ml)およびラネーニッケル(水懸濁液約0.5ml)を加え、この反応混合物を17時間水素雰囲気下に置いた。この混合物をセライト(登録商標)で濾過し、母液を減圧下で濃縮し、標題化合物を得、これを分取液体クロマトグラフィーにより精製した。(LC/MS: (PS-A) R_t 1.89 [M+H]⁺ 278)。

40

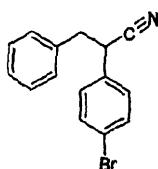
【0307】

実施例7

3-フェニル-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピルアミン

7A. 2-4-ブロモ-フェニル)-3-フェニル-プロピオニトリル

【化 5 0】

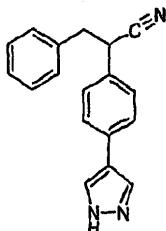


3 - ブロモフェニルアセトニトリルの代わりに 4 - ブロモフェニルアセトニトリルを用いること以外は実施例 2 A に記載の手順に従い、標題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。

【0308】

7 B . 3 - フェニル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ブロピオニトリル

【化 5 1】



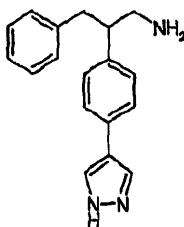
10

2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミンの代わりに 2 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - フェニル - ブロピオニトリルを用いること以外は実施例 1 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。

【0309】

7 C . 3 - フェニル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ブロピルアミン

【化 5 2】



20

実施例 6 に記載の条件を用い、実施例 7 B のニトリル生成物を還元し、標題化合物を得た。

(LC/MS: (PS-B) R_t 3.03 $[M+H]^+$ 278.

【0310】

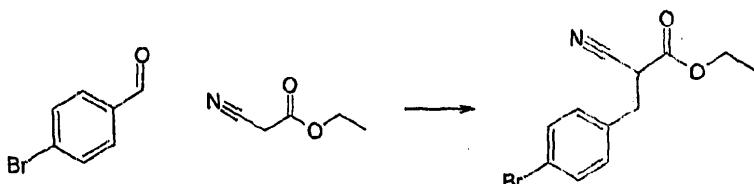
実施例 8 { 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ブロピル } - メチル - アミン

30

8 A . 3 - (4 - ブロモ - フェニル - 2 - シアノ - アクリル酸エチルエステル

(J. Med. Chem., 1983, 26, 935-947)

【化 5 3】



トルエン中、4 - ブロモベンズアルデヒド (3 g 、 16 . 21 mmol) およびシアノ

40

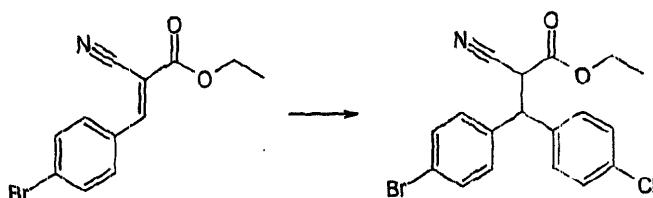
50

酢酸エチル (1.9 ml, 17.84 mmol) にピペリジン (27 μ l) を加え、この反応混合物を、ディーン・スターク分離装置を用いて1時間還流した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルでトリチュレートし、濾過し、目的生成物を黄色固体として得た (4.03 g、収率 89%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.44。

【0311】

8B. 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - シアノ - プロピオン酸エチルエステル

【化54】



10

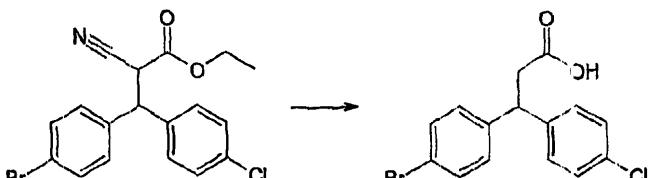
乾燥トルエン (12 ml) 中、3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - シアノ - アクリル酸エチルエステル (1.5 g, 5.36 mmol) の溶液を、0 $^{\circ}$ C で、4 - クロロフェニルマグネシウムプロミド (テトラヒドロフラン中 0.5 M 溶液、6.96 ml, 6.96 mmol) に滴下した。この反応混合物を3時間85 $^{\circ}$ C に加熱し、氷上に注ぎ、1 N HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、粗生成物を、石油エーテル～酢酸エチル/石油エーテル (5:95) で溶出するフラッショナリカラムトグラフィーで精製し、目的生成物を得た (1.91 g, 収率 91%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.78 [M+H]⁺ 391.93。

20

【0312】

8C. 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸

【化55】



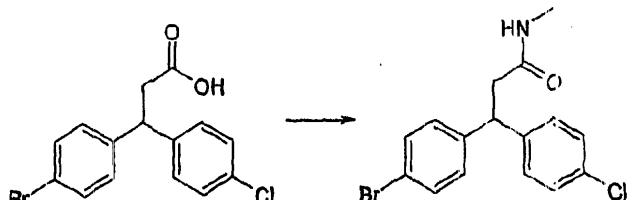
30

3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - シアノ - プロピオン酸エチル (1.91, 4.87 mmol)、酢酸 (10 ml)、濃硫酸 (5 ml) および水 (5 ml) の混合物を2時間還流した。この反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶出するフラッショナリカラムトグラフィーで精製し、目的生成物を得た (0.82 g、収率 50%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.39 [M+H]⁺ 338.86。

【0313】

8D. 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - ブロピオンアミド

【化56】



40

ジクロロメタン (3 ml) 中、3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ブロピオン酸 (0.25 g, 0.74 mmol) および 1 - ヒドロキシベナト

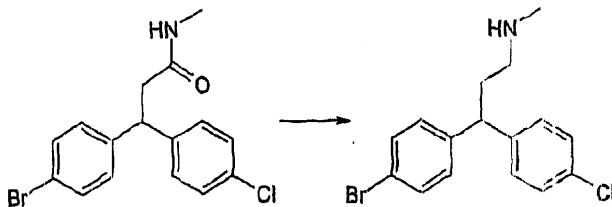
50

リアゾール(hydroxybenatriazol) (0.12 g、0.88 mmol) の混合物を15分間攪拌した後、メチルアミン (40%水溶液、0.11 μl、1.47 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.17 g、0.88 mmol) を加えた。この反応混合物を16時間攪拌し、減圧下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルと1N HClとで分液した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、標題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.20 [M+H]⁺ 353.95。

【0314】

8 E. [3-(4-ブロモ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-プロピル] 10
-メチル-アミン

【化57】

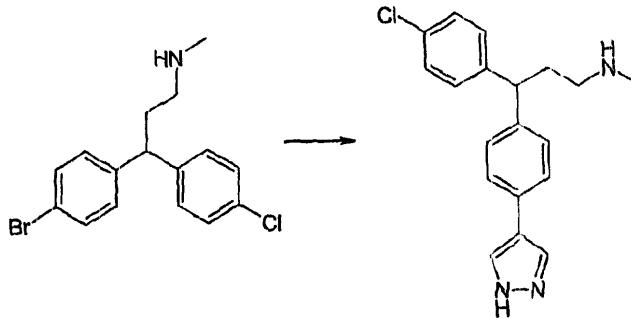


窒素雰囲気下、粗3-(4-ブロモ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-N-メチル-プロピオニアミドの混合物を0℃に冷却し、水素化リチウムアルミニウム (0.075 g、1.97 mmol) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。冷却しながら、塩化アルミニウム (0.23 g、1.69 mmol) をジエチルエーテル (2 ml) に溶解して加えた。この反応混合物を16時間攪拌し、水を添加して急冷し、塩基性化し (2N NaOH)、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、粗生成物を、メタノール、次いでメタノール中2Nアンモニアで溶出するPhenomenex_Strata_SCXカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物を得た (0.254 g、工程1Dおよび1Eを合わせた収率62%)。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.20 [M+H]⁺ 339.85。 20

【0315】

8 F. {3-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピル} -メチル-アミン 30

【化58】



実施例1で示した手順に従い、[3-(4-ブロモ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-プロピル]-メチル-アミンを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。

LC/MS: (PS-B3) R_t 2.63 [M+H]⁺ 326.00。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.37-2.47 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.91 (2H, t), 4.05 (1H, t), 7.25-7.34 (6H, m), 7.54 (2H, d), 7.92 (2H, s), 8.51 (1H, br s-蟻酸による)。

【0316】

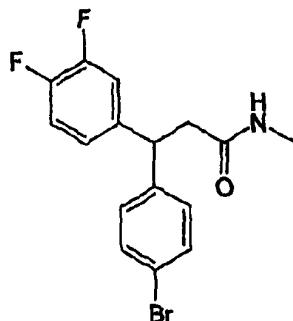
実施例9

50

{ 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン

9 A . 3 - (4 - プロモ - フェニル - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - メチル - プロピオンアミド

【化 5 9】



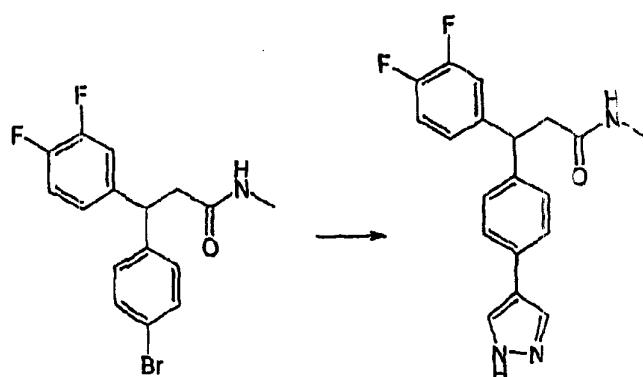
10

3 , 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに 4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例 8 A ~ 実施例 8 C に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.12 [M+H]⁺ 355.84。

【0317】

9 B . 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - メチル - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオンアミド

【化 6 0】



30

実施例 1 で示した手順に従い、3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - メチル - プロピオンアミドを 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) - 1 H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。

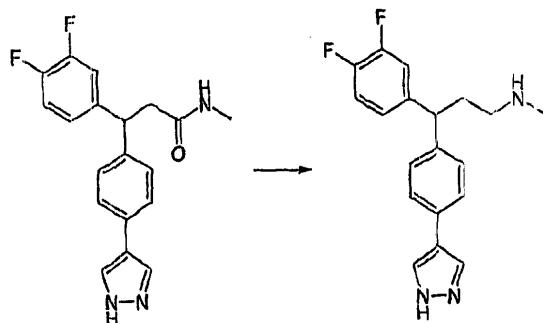
LC/MS: (PS-A2) R_t 2.55 [M+H]⁺ 341.93。

【0318】

9 C . { 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン

40

【化61】



10

ジエチルエーテル中、3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - N - メチル - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオニアミドの懸濁液に水素化リチウムアルミニウムを加えた後、窒素雰囲気下、0°でジエチルエーテル中、塩化アルミニウムの溶液を加えた。トルエンを加え、この反応混合物を70°で18時間加熱した。冷めたところで、この反応物を水を添加して急冷し、塩基性化し(2N NaOH)、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、目的化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.15 [M+H]⁺ 328.06。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.19-2.29 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.51 (2H, t), 4.00 (1H, t), 7.06-7.24 (3H, m), 7.27 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.92 (2H, s)。

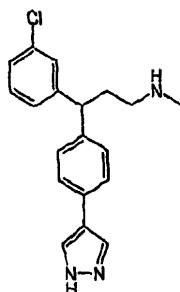
【0319】

20

実施例10

{3 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル} - メチル - アミン

【化62】



30

3 - クロロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例8に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.67 [M+H]⁺ 326.00。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.43-2.50 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.94 (2H, m), 4.13 (1H, t), 7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.66 (2H, d), 8.50 (2H, s)。

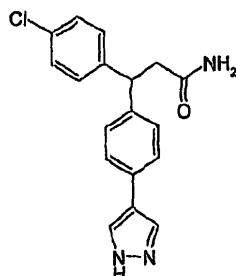
【0320】

実施例11

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオニアミド

40

【化63】



50

4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに 3 , 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例 9 A および 9 B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.54 [M+H]⁺ 326。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.95 (2H, d), 4.53 (1H, t), 7.27 (6H, m), 7.50 (2H, d), 7.91 (2H, s)。

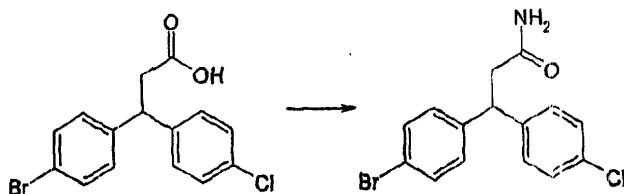
【0321】

実施例 12

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン

12 A . 3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオンアミド

【化 64】



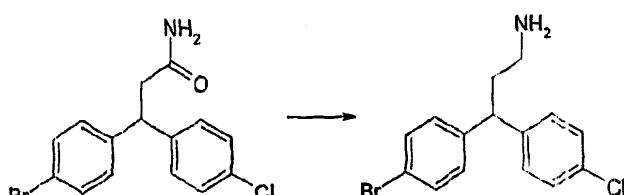
ジクロロメタン中、3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸^{*} (0.25 g、0.74 mmol) および 1,1' - カルボニルジイミダゾール (0.24 g、1.47 mmol) の溶液を 45 分間攪拌した後、アンモニア (メタノール中 2 M 溶液、3.68 mL, 7.36 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下で溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 4) で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た (0.091 g、収率 36 %)。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.08 [M+H]⁺ 339.93。

* この出発材料は、実施例 8 A ~ 8 C に記載の方法によって製造することができる。

【0322】

12 B . 3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピルアミン

【化 65】



3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - プロピオンアミドの代わりに 3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオンアミドを用いること以外は実施例 8 E に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B2) R_t 3.88 [M+H]⁺ 359.87。

【0323】

12 C . 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン

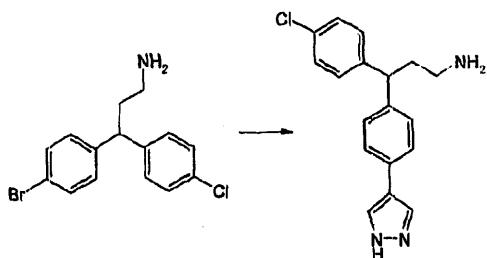
10

20

30

40

【化66】



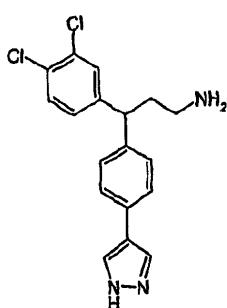
実施例1で示した手順に従い、3-(4-ブロモ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-プロピルアミンを4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.54 $[M+H]^+$ 312.04。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.39 (2H, m), 2.84 (2H, t), 4.06 (1H, t), 7.27-7.33 (6H, m), 7.54 (2H, d), 7.91 (2H, s)。

【0324】

実施例13

3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピルアミン

【化67】



3,4-ジクロロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに4-クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例12に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.17 $[M+H]^+$ 345.95。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.39 (2H, m), 2.84 (2H, t), 4.07 (1H, t), 7.24-7.31 (4H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.56 (2H, d), 7.93 (2H, s)。

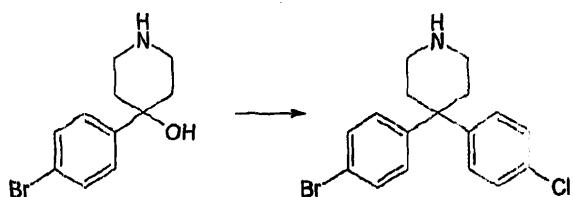
【0325】

実施例14

4-(4-クロロ-フェニル)-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン

14A. 4-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン

【化68】



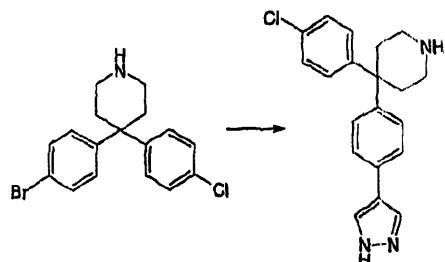
0にて、クロロベンゼン(10ml)中、塩化アルミニウム(7.32g、54.9mmol)の懸濁液に、クロロベンゼン(30ml)中、4-(4-ブロモ-フェニル)-ピペリジン-4-オール(4.02g、15.7mmol)の懸濁液を滴下した。この反応混合物を0で2時間攪拌し、氷を加えることにより急冷した後、メチルt-ブチルエーテルを加えた。1時間攪拌した後、沈殿を濾取し、水、メチルt-ブチルエーテルお

および水で洗浄し、標題化合物を得た (5.59 g、収率 92%)。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.57 [M+H]⁺ 350, 352。

〔 0 3 2 6 〕

14B. 4-(4-クロロフェニル)-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン

【化 6 9】



10

実施例 1 で示した手順に従い、4 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペリジンを 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) - 1H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A3) R_t 7.22 $[M+H]^+$ 338.08. 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.64-2.74 (4H, m), 3.22-3.25 (4H, m), 7.33-7.45 (6H, m), 7.65 (2H, d), 8.37 (2H, s)。

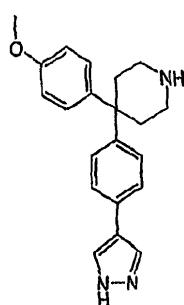
[0 3 2 7]

20

塞施例 1.5

4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

【化 7 0】



30

アニソールの代わりにクロロベンゼンを用いること以外は実施例 1-4 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.42 [M+H]⁺ 334.00。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.69 (4H, m), 3.23 (4H, m), 3.76 (3H, s), 6.90 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.65 (2H, d), 8.53 (2H, s)。

[0 3 2 8]

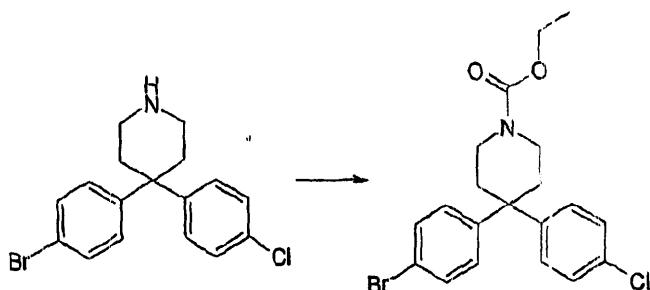
案 施 例 1 6

4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

16A. 4-(4-プロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル

40

【化71】



10

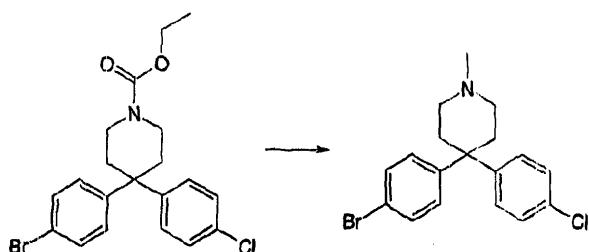
ジクロロメタン (10 ml) 中、4-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン* (0.28 g、0.80 mmol) の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (0.45 ml、3.2 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.085 ml、0.88 mmol) を加えた。この反応混合物を3時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、1 N HCl、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (0.29 g、収率 94%)。LCMS: (PS-A2) R_t 4.02 [$M+H$]⁺ 422,424。

* この出発材料は、実施例14Aに記載の方法によって製造することができる。

【0329】

16B. 4-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-メチル-ピペリジン 20

【化72】



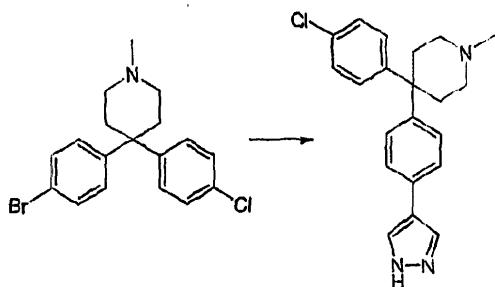
30

窒素雰囲気下、4-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル (0.28 g、0.66 mmol) および水素化リチウムアルミニウム (0.051 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に懸濁させ、2時間攪拌した。この反応混合物を、水を添加して急冷し、減圧下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルと2N NaOHとで分液した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、目的生成物を得た (0.241 g、収率 99%)。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.78 [$M+H$]⁺ 363.95, 365.73。

【0330】

16C. 4-(4-クロロ-フェニル)-1-メチル-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン 40

【化73】



50

実施例 1 で示した手順に従い、4 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジンを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) - 1H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.90 $[M+H]^+$ 352。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.41-2.53 (2H, m), 2.82 (3H, d), 2.97-3.12 (4H, m), 3.56-3.59 (2H, m), 7.28 (2H, s), 7.34 (in, m), 7.42 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.52 (2H, d)。

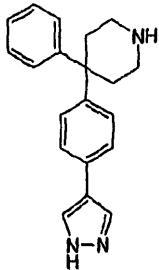
【0331】

実施例 1 7

4 - フェニル - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

【化74】

10



4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジンの代わりに2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミン塩酸塩を用いること以外は実施例 1 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 1.88 $[M+H]^+$ 304。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.65-2.71 (4H, m), 3.21 (4H, t), 7.18-7.22 (1H, m), 7.32-7.38 (6H, m), 7.55 (2H, d), 7.93 (2H, s)。

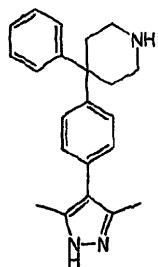
20

【0332】

実施例 1 8

4 - [4 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 4 - フェニル - ピペリジン

【化75】



30

4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジンおよび3, 5 - ジメチル - 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) - 1H - ピラゾールの代わりに2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミン塩酸塩および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) - 1H - ピラゾールを用いること以外は実施例 1 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.95 $[M+H]^+$ 315。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.22 (6H, s), 2.66-2.76 (4H, m), 3.16-3.28 (4H, m), 7.19-7.44 (9H, m)

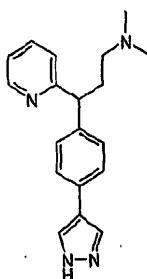
40

【0333】

実施例 1 9

ジメチル - {3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 3 - ピリジン - 2 - イル - プロピル} - アミン

【化76】



マレイン酸プロモフェニラミンの代わりに 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミン塩酸塩を用いること以外は実施例に記載の手順に従い、標題化合物を得た。 LC/MS: (PS-B2) R_t 2.29 [M+H]⁺ 307。 ¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.44-2.54 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.77 (6H, s), 2.93-3.01 (2H, m), 4.20 (1H, t), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32-7.36 (3H, m), 7.54 (2H, d), 7.75 (1H, dt), 7.94 (2H, br s)。

【0334】

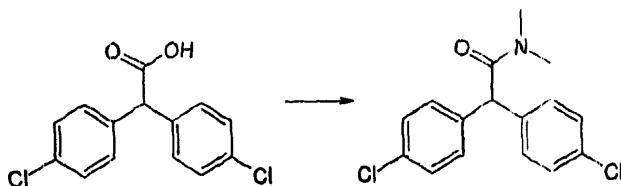
実施例 20

{ 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ジメチル - アミン

20 A. 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - N, N - ジメチル - アセトアミド

【化77】

20



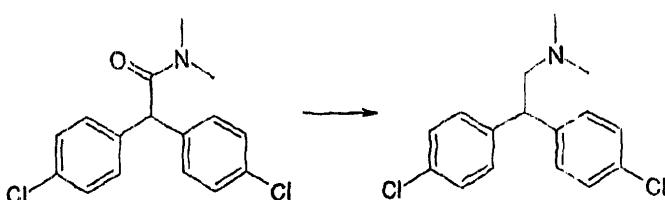
実施例 8 D で示した手順に従い、ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 酢酸をジメチルアミンと反応させ、標題化合物を得た。 LC/MS: (PS-A2) R_t 3.40 [M+H]⁺ 309.95。

【0335】

20 B. [2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - ジメチル - アミン

30

【化78】

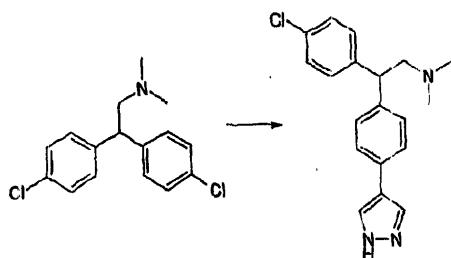


2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - N, N - ジメチル - アセトアミドの代わりに 3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - プロピオンアミドを用いること以外は実施例 8 E に記載の手順に従い、標題化合物を得た。 LC/MS: (PS-B2) R_t 3.75 [M+H]⁺ 295.99。

20 C. { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ジメチル - アミン

40

【化 7 9】



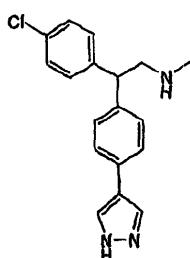
実施例 1 で示した手順に従い、[2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - ジメチル - アミンを4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B2) R_t 3.07 [M+H]⁺ 325.99。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.5 (6H, s), 2.98 (2H, dd), 4.34 (1H, t), 7.31-7.36 (6H, m), 7.50 (2H, d), 7.92 (2H, s)。

【0 3 3 6】

実施例 2 1

{2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル} - メチル - アミン

【化 8 0】



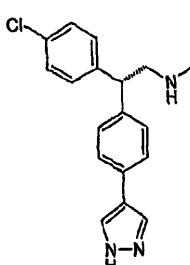
メチルアミンの代わりにジメチルアミンを用いること以外は実施例 2 0 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B2) R_t 2.83 [M+H]⁺ 312.07。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.42 (3H, s), 3.20-3.23 (2H, dd), 4.18 (1H, t), 7.27-7.33 (6H, m), 7.54 (2H, d), 7.92 (2H, br s)。

【0 3 3 7】

実施例 2 2

{2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル} - メチル - アミン (R)

【化 8 1】



方法 A G - C P 2 を用い、キラル分取 H P L C により鏡像異性体を分離すること以外は実施例 2 1 と同様の手順を用いて製造した。LCMS: (AG-CA) R_t 5.58分, 97.4%ee。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.75 (3H, s), 3.78 (2H, d), 4.43 (1H, t), 7.39 (4H, s), 7.44 (2H, d), 7.69 (2H, d), 8.43 (2H, s)。

【0 3 3 8】

実施例 2 3

10

20

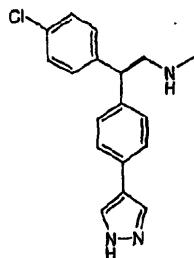
30

40

50

{ 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン (S)

【化 8 2】



10

方法 A G - C P 2 を用い、キラル分取 H P L C により鏡像異性体を分離すること以外は実施例 2 1 と同様の手順を用いて製造した。LCMS: (AG-CA) R_t 4.51分, 98.0%ee。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.75 (3H, s), 3.79 (2H, d), 4.51 (1H, t), 7.37-7.43 (4H, m), 7.49 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.66 (2H, s)。

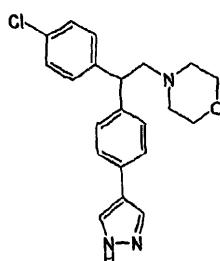
【0339】

実施例 2 4

4 - { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - モルホリン

【化 8 3】

20



モルホリンの代わりにジメチルアミンを用いること以外は実施例 2 0 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.07 [M+H]⁺ 368.05。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.50 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.60 (4H, t), 4.26 (1H, t), 7.27 (6H, m), 7.49 (2H, d), 7.89 (2H, s)。

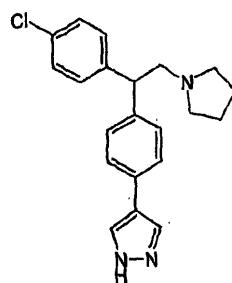
30

【0340】

実施例 2 5

4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール

【化 8 4】



40

ピロリジンの代わりにジメチルアミンを用いること以外は実施例 2 0 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.06 [M+H]⁺ 354.01。¹H NMR (Me-d₃-OD) 1.85 (4H, m), 2.87 (4H, m), 3.47 (2H, d), 4.31 (1H, t), 7.30-7.37 (6H, m), 7.54 (2H, d), 7.92 (2H, s)。

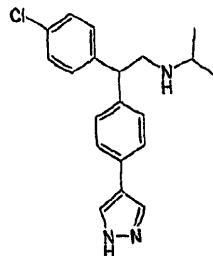
【0341】

50

実施例 2 6

{ 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - イソプロピル - アミン

【化 8 5】



10

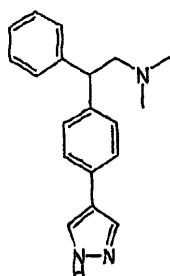
イソプロピルアミンの代わりにジメチルアミンを用いること以外は実施例 2 0 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.10 [M+H]⁺ 340。¹H NMR (Me-d₃-OD) 1.31 (6H, d), 3.38-3.45 (1H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.39 (1H, br t), 7.37 (6H, m), 7.59 (2H, d), 7.94 (2H, s)。

【0 3 4 2】

実施例 2 7

ジメチル - { 2 - フェニル - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - アミン

【化 8 6】



20

実施例 2 0 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B2) R_t 2.82 [M+H]⁺ 292.11。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.25 (6H, s), 2.95-3.04 (2H, m), 4.20 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.26-7.33 (6H, m), 7.49 (2H, d), 7.89 (2H, s)。

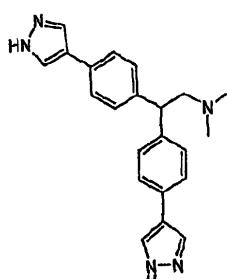
30

【0 3 4 3】

実施例 2 8

{ 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - ジメチル - アミン

【化 8 7】



40

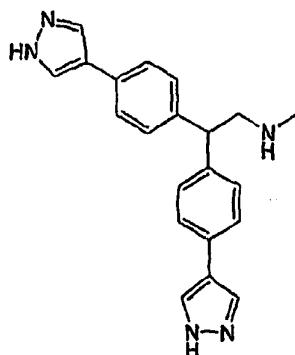
実施例 2 0 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B2) R_t 2.45 [M+H]⁺ 358.11。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.69 (6H, s), 3.59 (2H, d), 4.43 (1H, t), 7.39 (4H, d), 7.57 (4H, d), 7.93 (4H, s)。

【0 3 4 4】

実施例 2 9

50

{ 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン
【化 8 8】



10

実施例 2 1 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B2) R_t 2.18 [M+H]⁺ 344.11。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.65 (3H, s), 3.60 (2H, d), 4.34 (1H, t), 7.36 (4H, d), 7.59 (4H, d), 7.94 (4H, s)。

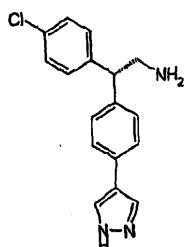
【0345】

実施例 3 0

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン (R)

20

【化 8 9】



方法 A G - C P 1 を用い、キラル分取 H P L C により鏡像異性体を分離すること以外は実施例 4 と同様の手順を用いて製造した。LCMS: (FL-C) R_t 10.97分, 95.7%ee。¹H NMR (Me-d₃-OD) 3.65 (2H, m), 4.30 (1H, t), 7.35-7.40 (6H, m), 7.64 (2H, d), 8.16 (2H, s)。

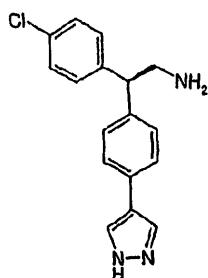
30

【0346】

実施例 3 1

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン (S)

【化 9 0】



40

方法 A G - C P 1 を用い、キラル分取 H P L C により鏡像異性体を分離すること以外は実施例 4 と同様の手順を用いて製造した。LCMS: (FL-C) R_t 9.63分, 100%ee。¹H NMR (Me-d₃-OD) 3.66 (2H, m), 4.30 (1H, t), 7.35-7.40 (6H, m), 7.64 (2H, d), 8.15 (2H, s)。

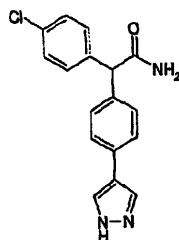
50

【0347】

実施例32

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル]
] - アセトアミド

【化91】



10

ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 酢酸の代わりに 3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸を用いること以外は実施例 12 A、次いで 12 C に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.53 [M+H]⁺ 312。¹H NMR (Me-d₃-OD) 4.99 (1H, s), 7.30-7.33 (6H, m), 7.55 (2H, d), 7.86-8.02 (2H, br s)。

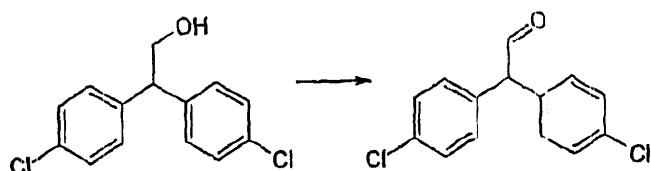
【0348】

実施例33

1 - {2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
エニル] - エチル} - ピペラジン 20

37 A. ビス - (4 - クロロ - フェニル) - アセトアルデヒド

【化92】



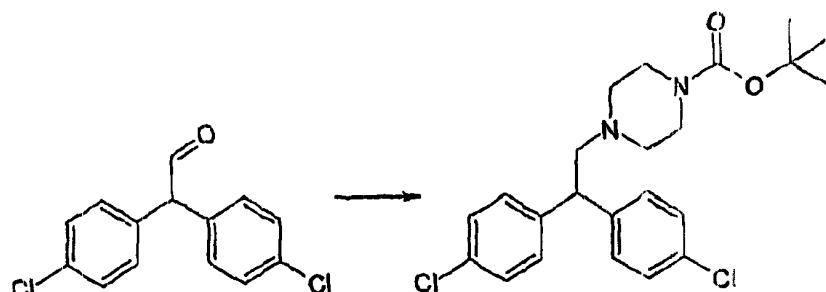
ジクロロメタン (40ml) 中、2,2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - エタノールの溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (3.17g、7.49mmol) を加えた。この反応混合物を窒素下、室温で 17 時間攪拌し、2N NaOH を加え (15ml)、有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、標題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.62 [M+H]⁺ 262.91。

30

【0349】

33 B. 4 - [2,2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e s t - プチルエステル

【化93】



40

窒素雰囲気下、メタノール中、ビス - (4 - クロロ - フェニル) - アセトアルデヒド (3.74mmol) の溶液に、N - BOC - ピペラジン (1.05g、5.61mmol) を加え、この反応混合物を 1 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.2

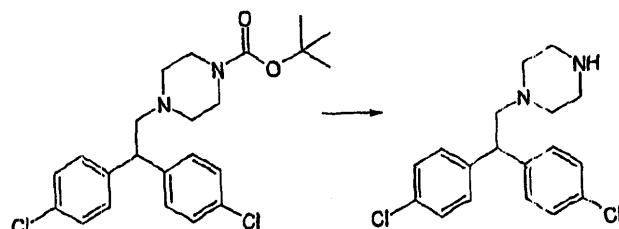
50

8 g、4.49 mmol)を添加した。この反応混合物を18時間攪拌し、水(3ml)を加え、減圧下で溶媒を除去した。残渣をジクロロメタンと水とで分液し、有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(3:7)で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た(0.18 g, 工程30Aおよび30Bを合わせて収率11%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.66 [M-BOC+H]⁺ 335.02。

【0350】

33C. 1-[2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-エチル-ピペラジン

【化94】



10

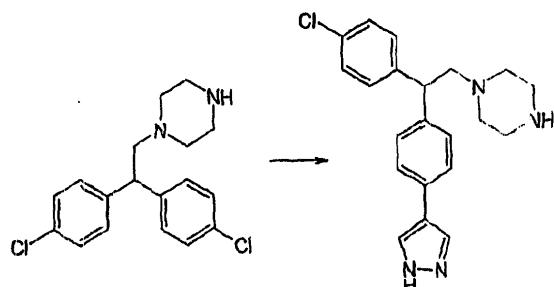
4-[2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを酢酸エチル(飽和、5ml)中、HClで1時間処理し、減圧下で溶媒を除去し、標題化合物をHCl塩として得た。

【0351】

20

33D. 1-[2-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]-ピペラジン

【化95】



30

実施例1で示した手順に従い、1-[2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-ピペラジンを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.63 [M+H]⁺ 326.00. ¹H NMR (Me-d₃-OD) 3.55-3.68 (8H, m), 3.74 (1H, t), 4.10-4.17 (2H, m), 7.39 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.54 (2H, d), 7.70 (2H, d), 8.57 (2H, br s)。

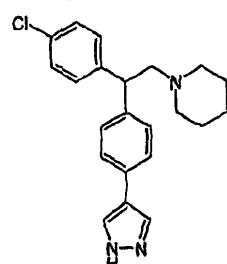
【0352】

実施例34

1-[2-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]-ピペリジン

40

【化96】



50

N - BOC - ピペラジンの代わりにピペリジンを用いること以外は実施例 33 A、33 B および 33 D に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.21 [M+H]⁺ 366.09。¹H NMR (Me-d₃-OD) 1.44 (2H, m), 1.53 (4H, m), 2.39-2.57 (4H, m), 2.94-3.09 (2H, m), 4.26 (1H, t), 7.22-7.35 (6H, m), 7.50 (2H, d), 7.91 (2H, s)。

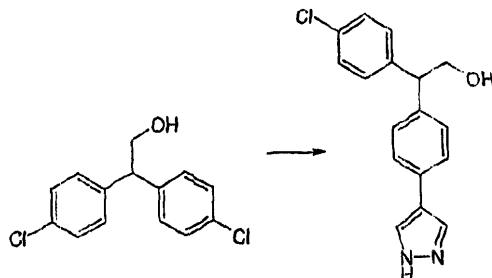
【0353】

実施例 35

4 - { 4 - [2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - フエニル } - 1H - ピラゾール

35 A. 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノール

【化97】

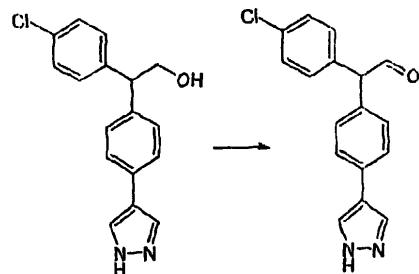


実施例 1 で示した手順に従い、2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - エタノールを 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.72 [M+H]⁺ 299.00。

【0354】

35 B. (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトアルデヒド

【化98】

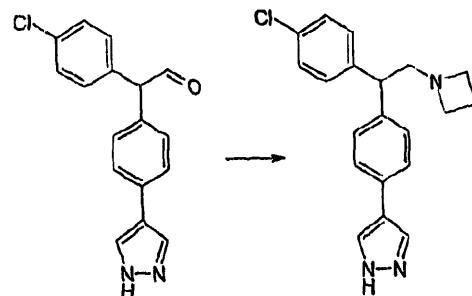


2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノールの代わりに 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - エタノールを用いること以外は実施例 33 A に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.97 [M+H]⁺ 294.98。

【0355】

35 C. 4 - { 4 - [2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - フェニル } - 1H - ピラゾール

【化99】



10

ビス - (4 - クロロ - フェニル) - アセトアルデヒドおよびN - BOC - ピペラジンの代わりに (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトアルデヒドおよびアゼチジンを用いること以外は実施例 33B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.99 $[M+H]^+$ 338.09. 1H NMR (Me-d₃-OD) 3.57-3.60 (1H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.71-3.77 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.14 (2H, m), 4.40 (1H, t), 7.40 (4H, br s), 7.49 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.69 (2H, br s)。

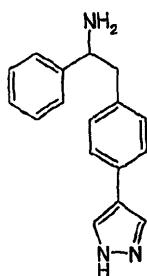
【0356】

実施例 36

1 - フェニル - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン

20

【化100】



3 - プロモベンジルマグネシウムプロミドおよび 3 , 5 - ジメチル - 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) - 1H - ピラゾールの代わりに 4 - プロモベンジルマグネシウムプロミドおよび 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) - 1H - ピラゾールを用いること以外は実施例 5 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B2) R_t 2.44 $[M+H]^+$ 264.04。

30

1H NMR (Me-d₃-OD) 2.99 (2H, d), 4.13 (1H, t), 7.10 (2H, d), 7.20-7.38 (5H, m), 7.45 (2H, d), 7.91 (2H, s)。

【0357】

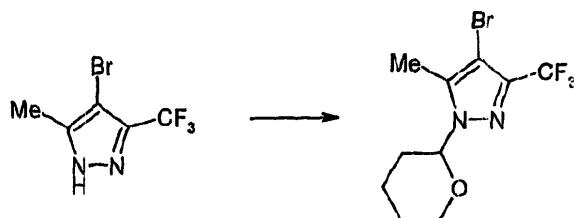
実施例 37

[4 - (5 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトニトリル

40

37A . 4 - プロモ - 5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール

【化101】

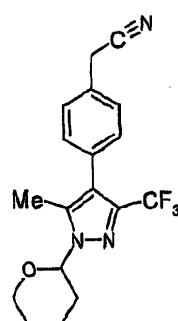


クロロホルム (31 ml) 中、4-ブロモ-5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (1.4 g、6.2 mmol、1.0当量) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (118 mg、0.62 mmol、0.1当量) を加えた。この溶液を0まで冷却し、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.85 ml、9.3 mmol、1.5当量) を5分間かけて滴下した。この混合物を1時間、室温まで温め、減圧下で溶媒を除去した。粗混合物を、0.25% EtOAc-石油の直線勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物 1.4 g (59%) を得た。LCMS (PS-A) R_t 3.72分 [M+H]⁺ 314。

【0358】

37B. {4-[5-メチル-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-アセトニトリル

【化102】

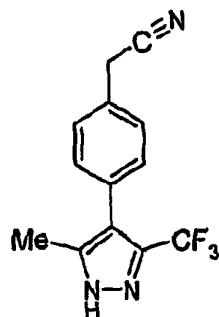


実施例37Aの生成物、4-ブロモ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを4-(シアノメチルフェニル)ボロン酸(Combi-Blocks, San Diego, USA Cat. No. 2444-001)と、実施例1に記載の条件下で反応させ、標題化合物を得た。

【0359】

37C. [4-(5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-アセトニトリル

【化103】



酢酸エチル (1 ml) 中、{4-[5-メチル-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-アセトニトリル(実施例8B) (35 mg、0.1 mmol、1.0当量) に、酢酸エチル (1 ml) 中HClを加え、この混合物を1時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、標題化合物

10

20

40

50

を、直線勾配 (0 30% 酢酸エチル - 石油) で溶出する was 精製する d by カラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製した 16 mg (60%)。LCMS (PS-A) R_t 2.85 分 [M+H]⁺ 266。

【0360】

37D. [4 - (5 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトニトリルからの式 (I) の化合物の製造

(i) 実施例 37B の生成物をベンズアルデヒドと、実施例 2 に記載の条件下で反応させ、2 - [4 - (5 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピオニトリルを得、これを、実施例 37C で示した条件下で、1 - テトラヒドロピラニル基の除去により脱保護し、2 - [4 - (5 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピオニトリルを得ることができる。

【0361】

2 - [4 - (5 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピオニトリルまたはその 1 - テトラヒドロピラニル誘導体を、実施例 6 の方法に従って還元し (その後、必要であれば、実施例 41C の方法に従って脱保護し)、2 - [4 - (5 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 3 - フェニル - プロピルアミンを得ることができる。実施例 37B の生成物はまた、実施例 5 に記載のグリニヤード反応条件下でベンジルマグネシウムプロミドまたはフェニルマグネシウムプロミドと反応させ (実施例 37C の方法によって脱保護した後)、それぞれ 1 - ベンジル - 2 - [4 - (5 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミンおよび 2 - [4 - (5 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1 - フェニル - エチルアミンを得ることができる。

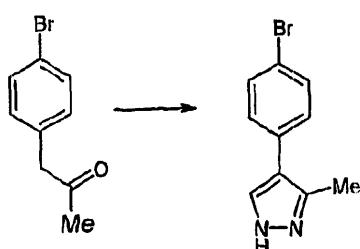
【0362】

実施例 38

ピラゾール環系の構築

38A. 4 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾールの合成

【化104】



4 - プロモフェニルアセトン (5.0 g、23.5 mmol、1.0 当量) (A c r o s Organics 34216) に、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (11.3 ml、84.6 mmol、3.6 当量) を加え、この混合物を 6 時間 90 に加熱した。溶媒を除去し、得られたガム質を、さらに加熱しながらエタノール (235 ml) に溶解した。ヒドラジン水和物 (1.37 ml、28.2 mmol、1.2 当量) を加え、この混合物を 15 時間加熱還流した。減圧下で溶媒を除去し、固体をジクロロメタンでトリチュレートし、標題化合物 2.24 g (40%) を得た。LCMS (PS-A) R_t 2.87 分 [M+H]⁺ 238。この母液からさらなる物質を単離することができた。

【0363】

38B. 4 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾールから式 (I) の化合物への変換

(i) 4 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾールは、実施例 38A で示した手順に従い、テトラヒドロピラニル (THP) 誘導体の形成によってピラゾール

10

20

30

30

40

50

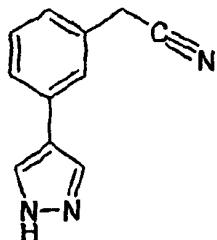
環の1位で保護することができる。次に、このプロモ-フェニル部分から、標準的な様式 (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, 1992, John Wiley, New York, pages 622-625) にて、この保護誘導体をエーテル溶媒中、マグネシウムで処理することにより、グリニヤード試薬を作製することができる。このグリニヤード試薬をニトロスチレン（このニトロスチレンは、Organic Syntheses, Collection Volume 1, page 413に記載の方法などの標準的な方法によって製造されたものである）と反応させることができ、得られたニトロエチル化合物を還元すると、2-[4-[3-メチル-1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-2-フェニル-エチルアミンが得られる。実施例8Cの方法を用い、テトラヒドロピラニル基を除去すると、2-[4-[3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-2-フェニル-エチルアミンが得られる。（II）実施例38Aのプロモ化合物は、基Aが、基Eと結合している窒素原子を含む、式(I)の化合物へと変換することができる。窒素含有部分の導入は、実施例38Aの化合物を[3-(4-クロロ-フェニルアミノ)-プロピル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、Organic Letters, 2002, vol. 4, No.17, pp2885-2888に記載のタイプのパラジウム触媒アミノ化条件下で反応させた後、標準的な方法によりt-ブチルオキシカルボニル保護基を除去することにより達成することができる。

【0364】

実施例39

[3-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-アセトニトリル

【化105】



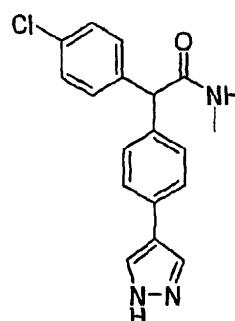
2-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエチルアミンの代わりに3-プロモフェニル-アセトニトリルを用いること以外は実施例1で示した手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-A) 2.35分 $[M+H]^+$ 184。3-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-アセトニトリルは、例えば、実施例2に記載のようなアルデヒド縮合反応または実施例5に記載のようなグリニヤード反応により、式(I)の化合物の製造における中間体として使用することができる。

【0365】

実施例40

2-(4-クロロ-フェニル)-N-メチル-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-アセトアミド

【化106】



10

20

40

50

ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 酢酸の代わりに 3 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸、また、メチルアミンの代わりにアンモニアを用いること以外は実施例 12 A、その後の 12 C に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS (PS-A2): R_t 2.64 [M+H]⁺ 326。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.79 (3H, s), 4.94, (1H, br s), 7.26-7.35 (6H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 7.96 (2H, br s)

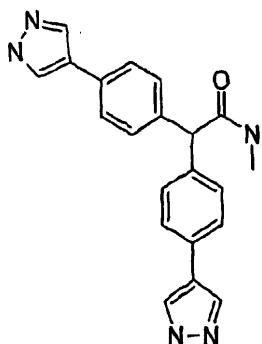
【0366】

実施例 4 1

N - メチル - 2 , 2 - ビス - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド

【化107】

10



20

実施例 4 0 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS (PS-A2): R_t 22.19 [M+H]⁺ 358。

¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.80 (3H, s), 4.95, (1H, br s), 7.32 (4H, d), 7.56 (4H, d), 7.98 (4H, br s)

【0367】

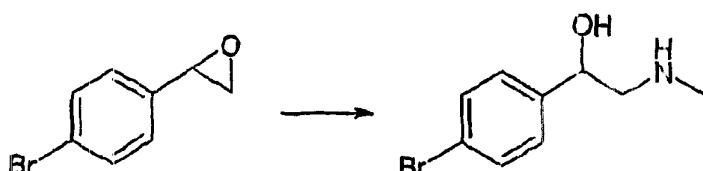
実施例 4 2

{ 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン

42 A . 1 - (4 - プロモ - フェニル) - 2 - メチルアミノ - エタノール

【化108】

30



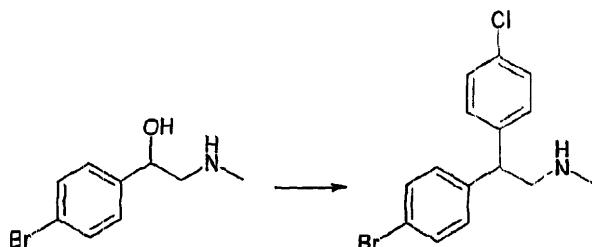
メチルアミン (6.6 ml、エタノール中 33 容量%、25.12 mmol) 中、2 - (4 - プロモフェニル) - オキシラン (0.5 g、2.51 mmol) の溶液を室温、窒素雰囲気下で攪拌した。18 時間後、溶媒を真空除去し、残渣を、ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 : 水 (120 : 15 : 3 : 2) で溶出するフラッシュシリカで精製し、目的化合物を酢酸塩として得た。メタノール、次いで、メタノール中 2 N アンモニアで溶出する Phenomenex_S traita_SCX カラムでさらに精製し、目的生成物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.52 [M+H]⁺ 230。

40

【0368】

42 B . [2 - (4 - プロモ - フェニル) - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - メチル - アミン

【化109】

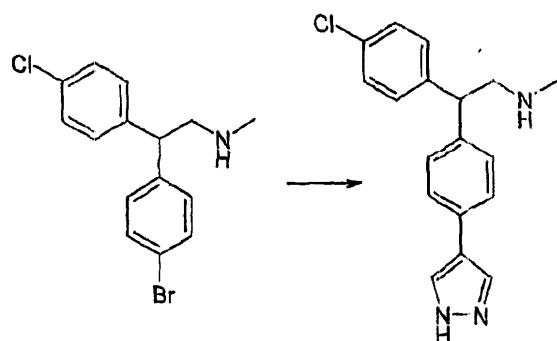


クロロベンゼン (3 ml) 中、1-(4-ブロモ-フェニル)-2-メチルアミノ-エタノール (160 mg、0.696 mmol) の攪拌溶液に、塩化アルミニウム (278 mg、2.087 mmol) を少量ずつ加え、この反応混合物を室温で17時間攪拌した。水 (2 ml) を滴下した後、反応混合物をジクロロメタン (100 ml) と飽和NaHCO₃ (30 ml) で分液した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次に、この粗生成物を、メタノール、次いで、メタノール中2Nアンモニアで溶出するPhenomenex_S traita_SCXカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.58 [M+H]⁺ 324。 10

【0369】

42C. {2-4-クロロ-フェニル}-2-[4-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-エチル}-メチル-アミン 20

【化110】



30

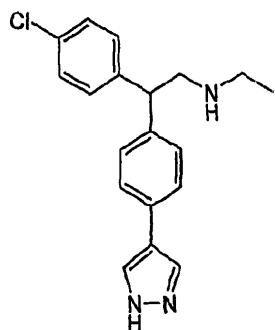
エタノール (7.5 ml)、メタノール (11.5 ml)、トルエン (7.5 ml) および水 (11.5 ml) 中、[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-メチル-アミン (6.1 g、13.716 mmol)、4-(4,4',5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (5.3 g、27.431 mmol) およびK₃PO₄ (10.19 g、48.00 mmol) の溶液を窒素で2分間パージした。次に、ビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム (0) (175 mg、2.5 mol %) を加え、この反応混合物を窒素でさらに2分間パージした。次に、この混合物を、窒素下で17時間、80℃に加熱した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルと2N NaOHとで分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブライントで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。この粗反応混合物を、ジクロロメタン:メタノール:酢酸:水 (90:18:3:2) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (3.6 g)。LCMS (PS-A2) R_t 2.08分 [M+H]⁺ 312。 40

【0370】

実施例43

{2-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-エチル-アミン

【化111】



10

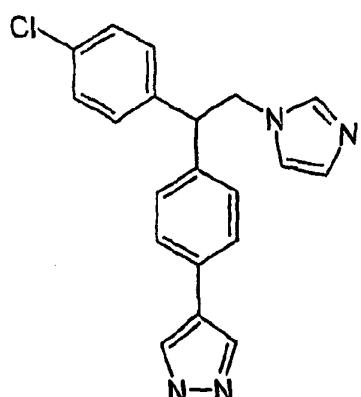
エチルアミンの代わりにメチルアミンを用いること以外は実施例42A～42Cに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.11 $[M+H]^+$ 326。 1H NMR (Me-d₃-OD) 1.15 (3H, t), 2.83 (2H, q), 3.35-3.43 (2H, m), 4.25 (1H, t), 7.30-7.48 (6H, m), 7.57 (2H, d), 7.95 (2H, s)。

【0371】

実施例44

4-[4-[1-(4-クロロ-フェニル)-2-イミダゾール-1-イル-エチル]-フェニル]-1H-ピラゾール

【化112】



20

30

イミダゾールの代わりにメチルアミンを用いること以外は実施例42A～42Cに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.73 $[M+H]^+$ 349。 1H NMR (d6-DMSO) 4.60 (1H, t), 4.95 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.42 (4H, s), 7.53-7.60 (3H, m), 7.70 (1H, s), 8.05 (2H, s), 9.0 (1H, s)。

【0372】

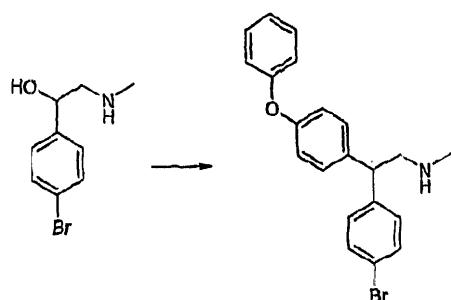
実施例45

メチル-[2-(4-フェノキシ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]-アミン

45A. [2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-フェノキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミン

40

【化113】



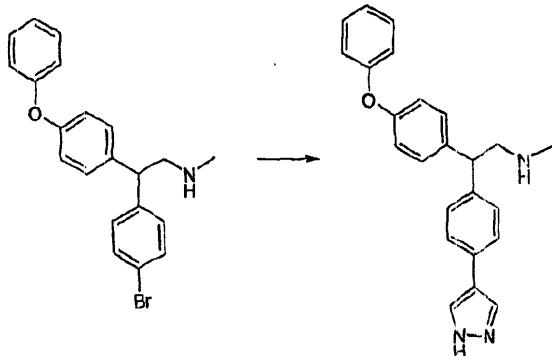
50

ジフェニルエーテルの代わりにクロロベンゼンを用いること、および溶媒としてニトロベンゼンを用いること以外は実施例 4 2 B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/M S: (PS-A2) R_t 2.54 $[M+H]^+$ 382。

【0373】

4 5 B メチル - { 2 - (4 - フエノキシ - フエニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエニル] - エチル } - アミン

【化114】



10

[2 - (4 - ブロモ - フエニル) - 2 - (4 - フエノキシ - フエニル) - エチル] - メチル - アミンに代わりに [2 - (4 - ブロモ - フエニル) - 2 - (4 - クロロ - フエニル) - エチル] - メチル - アミンを用いること以外は実施例 4 2 C に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.04 $[M+H]^+$ 370。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.75 (3H, s), 3.75 (2H, d), 4.38 (1H, t), 6.98 (4H, dd), 7.12 (1H, t), 7.33-7.40 (6H, m), 7.61 (2H, d), 7.95 (2H, s)。

20

【0374】

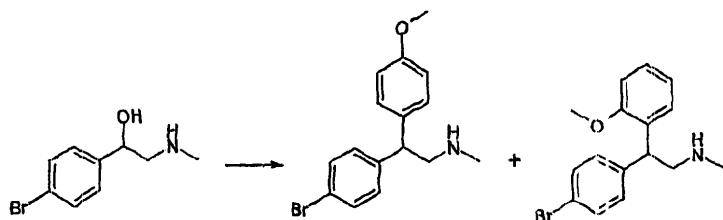
実施例 4 6

{ 2 - (4 - メトキシ - フエニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フエニル] - エチル } - メチル - アミン

4 6 A. [2 - (4 - ブロモ - フエニル) - 2 - (4 - メトキシ - フエニル) - エチル] - メチル - アミン

【化115】

30



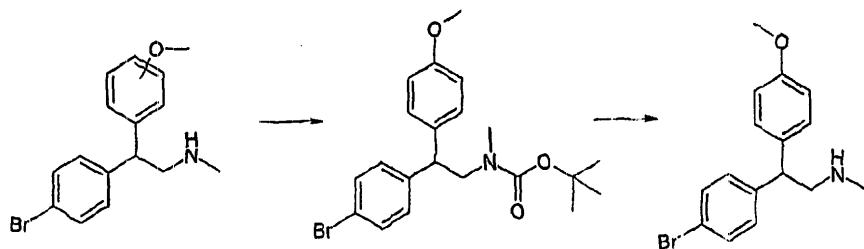
アニソールの代わりにクロロベンゼンを用いること以外は実施例 4 2 B に記載の手順に従い、標題化合物を、対応するオルト - メトキシ類似体を伴った位置異性体の混合物（およそ 4 : 1）として得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.24 $[M+H]^+$ 320。

40

【0375】

4 6 B. [2 - (4 - ブロモ - フエニル) - 2 - (4 - メトキシ - フエニル) - エチル] - メチル - アミン

【化116】

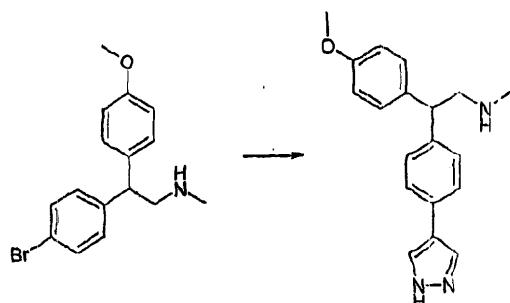


ジクロロメタン (10 ml) 中、[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミン (およびその位置異性体) (1.38 g、4.309 mmol) の溶液に、BOC₂O (941 mg、4.309 mmol) を加えた。室温で16時間攪拌した後、減圧下で溶媒を除去し、粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:9) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、中間体 BOC 保護化合物を目的の単独異性体として得た (540 mg)。次に、この生成物をジエチルエーテル (30 ml) 中、HCl の飽和溶液中で3日間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、標題化合物を HCl 塩とした得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.21 [M+H]⁺ 320。 10

【0376】

46C. {2-(4-メトキシ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-メチル-アミン 20

【化117】



30

[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミンの代わりに [2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-メチル-アミンを用いること以外は実施例42C記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.52 [M+H]⁺ 308。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.75 (3H, s), 3.75 (2H, dd), 3.80 (3H, s), 4.38 (1H, t), 6.95 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 8.52 (2H, s)。 30

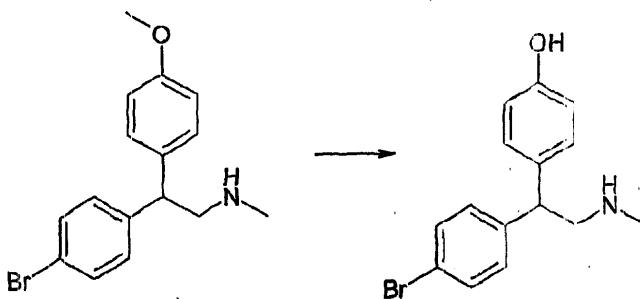
【0377】

実施例47

メチル-{2-[4-(ピラジン-2-イルオキシ)-フェニル]-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-アミン 40

47A. 4-[1-(4-ブロモ-フェニル)-2-メチルアミノ-エチル]-フェノール

【化118】



10

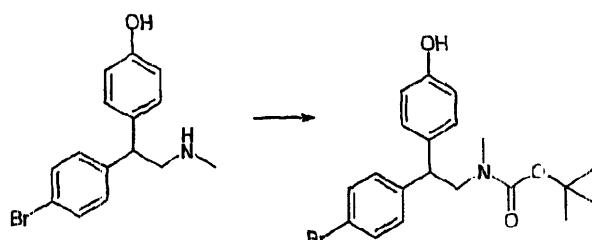
0、窒素雰囲気下、ジクロロメタン(8ml)中、[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミン(500mg、1.56mmol)の溶液に、臭化ホウ素(7.8ml、ジクロロメタン中1.0M)をゆっくり加えた。この反応混合物を室温まで温めた後、さらに1時間攪拌した。この混合物を氷に注いだ後、ジクロロメタンおよび飽和NaHCO₃溶液で希釈した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、目的生成物を得た。LCMS: (PS-B3) R_t 2.76 [M+H]⁺ 306°。

【0378】

47B. [2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

20

【化119】



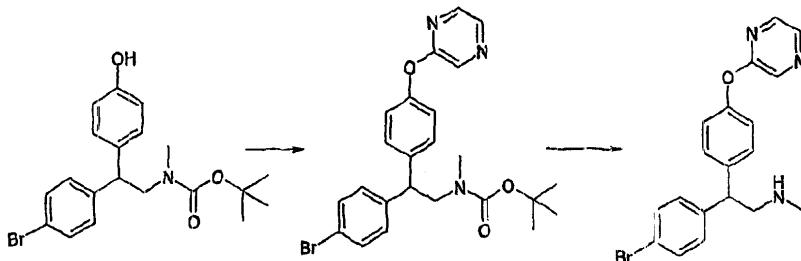
ジクロロメタン(20ml)中、4-[1-(4-ブロモ-フェニル)-2-メチルアミノ-エチル]-フェノール(360mg、1.18mmol)の溶液に、BOC₂O(269mg、1.23mmol)を加えた。室温で16時間攪拌した後、減圧下で溶媒を除去し、この粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:4)で溶出するカラムクロマトグラフィー(SiO₂)により精製し、標題化合物を得た。LC/MS: (FL-A) R_t 3.85 [M+H]⁺ 406。

30

【0379】

47C. {2-(4-ブロモ-フェニル)-2-[4-(ピラジン-2-イルオキシ)-フェニル]-エチル}-メチル-アミン

【化120】



40

ジメチルホルムアミド(8ml)中、[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(125mg、0.31mmol)、2-クロロピラジン(35.2mg、0.31mmol)およびK

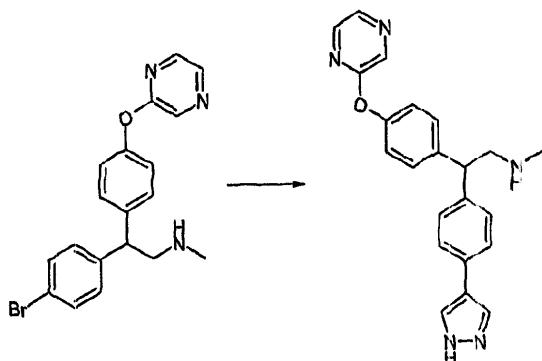
50

CO_2 (213mg、1.54mmol)の溶液を17時間100℃に加熱した。冷めたところで、減圧下で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 溶液とで分液した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。次に、この粗生成物をジエチルエーテル(15ml)中飽和 HCl で処理し、室温で72時間攪拌した。次に、減圧下で溶媒を除去し、この粗生成物を、メタノール、次いで、メタノール中2Nアンモニアで溶出する $\text{Phenomenex}_\text{Strata}_\text{SCX}$ カラムクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物を得た(82mg)。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.17 [M+H]⁺ 384。

【0380】

47D. メチル- {2-[4-(ピラジン-2-イルオキシ)-フェニル]-2-[4-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-エチル}-アミン

【化121】



10

20

{2-(4-ブロモ-フェニル)-2-[4-(ピラジン-2-イルオキシ)-フェニル]-エチル}-メチル-アミンの代わりに[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-メチル-アミンを用いること以外は実施例42Cに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.48 [M+H]⁺ 372。¹H NMR (Me_3OD) 2.80 (3H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 4.50 (1H, t), 7.23 (2H, d), 7.50 (4H, t), 7.75 (2H, d), 8.12 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.42 (2H, s), 8.48 (1H, s)。

【0381】

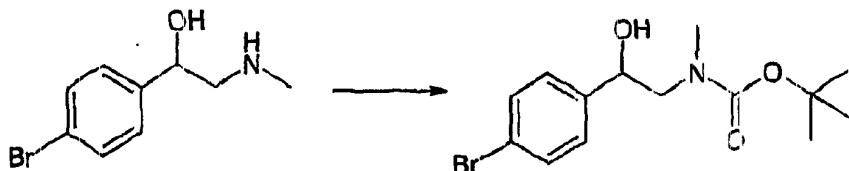
実施例48

メチル- {2-フェノキシ-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル}-アミン

30

48A. [2-(4-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化122】



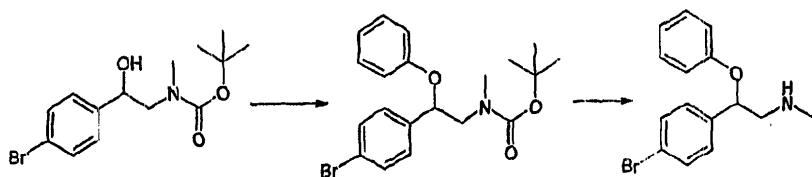
40

ジクロロメタン(20ml)中、1-(4-ブロモ-フェニル)-2-メチルアミノ-エタノール(2.00g、8.69mmol)の溶液に、 BOC_2O (1.90g、8.69mmol)を加えた。室温で16時間攪拌した後、減圧下で溶媒を除去し、この粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:4)で溶出するカラムクロマトグラフィー(SiO_2)により精製し、目的生成物を得た(2.1g)。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.16 [M+H]⁺ 330。

【0382】

48B. [2-(4-ブロモ-フェニル)-2-フェノキシ-エチル]-メチル-アミン

【化123】

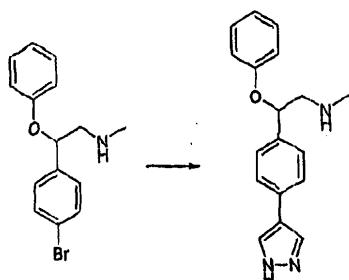


テトラヒドロフラン(10ml)中、[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(500mg、1.51mmol)、トリフェニルホスフィン(596mg、2.27mmol)およびフェノール(285mg、3.03mmol)の溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(358μl、2.27mmol)を滴下し、この反応混合物を室温、窒素雰囲気下で17時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと飽和NaHCO₃溶液とで分液した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。次に、この粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:9)で溶出するカラムクロマトグラフィー(SiO₂)により精製し、中間体BOC保護化合物を得、次に、これをジエチルエーテル(20ml)中飽和HCl溶液中で24時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、標題化合物をHCl塩として得た。メタノール、次いで、メタノール中2Nアンモニアで溶出するPhenomenex_Strata_SCXカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、目的生成物を遊離塩基として得た(94mg)。LC/MS: (PS-B3) R_t 4.04 [M+H]⁺ 406。

【0383】

48C. メチル-[2-フェノキシ-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]-アミン

【化124】



[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-フェノキシ-エチル]-メチル-アミンの代わりに[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-メチル-アミンを用いること以外は実施例42Cに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.73 [M-PhO+H]⁺ 200。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.50 (3H, s), 2.90 (1H, dd), 3.15 (1H, dd), 5.40 (1H, dd), 6.85 (1H, t), 6.90 (2H, d), 7.18 (2H, t), 7.40 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.93 (2H, s)。

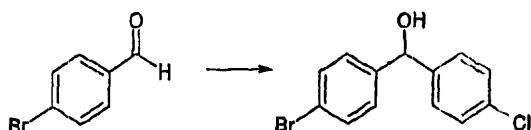
【0384】

実施例49

2-[4-(4-クロロ-フェニル)-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-メトキシ]-エチルアミン

49A. (4-ブロモ-フェニル)-(4-クロロ-フェニル)-メタノール

【化125】



0、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(25ml)中、4-ブロモベンズアルデヒ

10

20

30

40

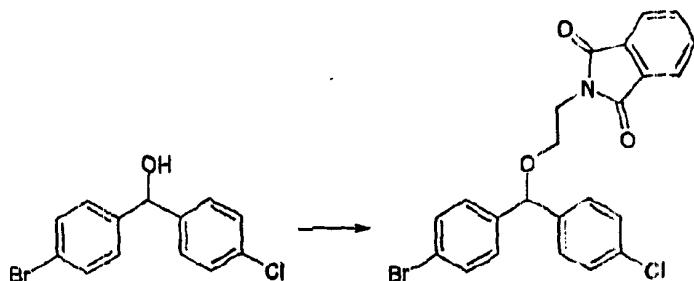
50

ド (2.0 g、10.81 mmol) の溶液に、4-クロロフェニルマグネシウムプロミド (12.97 ml、ジエチルエーテル中 1M 溶液) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温まで温め、17時間攪拌した。次に、水 (3 ml) を加え、減圧下で溶媒を除去した。次に、残渣を酢酸エチルと 1N HCl 溶液とで分液した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。次に、この粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:9) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (2.30 g)。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.49 [M-H]⁺ 297。

【0385】

49B. 2-[2-[(4-ブロモ-フェニル)-(4-クロロ-フェニル)-メトキシ]-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン

【化126】



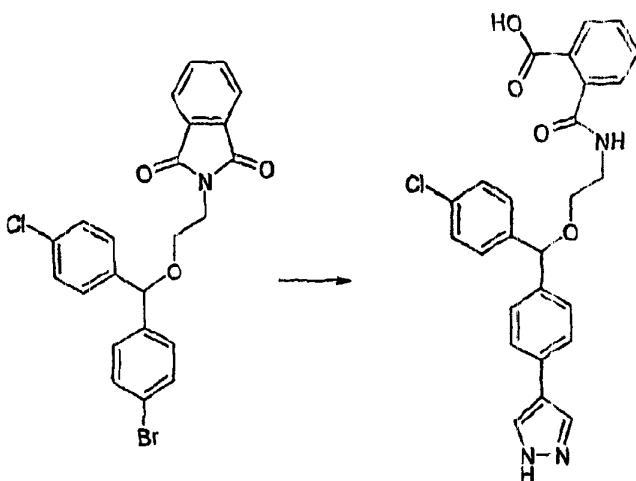
10

トルエン (50 ml) 中、(4-ブロモ-フェニル)-(4-クロロ-フェニル)-メタノール (2.3 g、7.73 mmol)、N-(2-ヒドロキシエチル)フタルイミド (1.4 g、7.36 mmol) およびパラ-トルエンスルホン酸一水和物 (560 mg、2.94 mmol) の混合物をディーン・スターク条件下で 17 時間加熱還流した。冷めたところで、溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルと水とで分液した。次に、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。この粗生成物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:4) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (1.95 g)。LC/MS: (PS-B3) R_t 4.07。マスイオンは観測できなかった。

【0386】

49C. N-(2-[(4-クロロ-フェニル)-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-メトキシ]-エチル)-フタラミン酸

【化127】



30

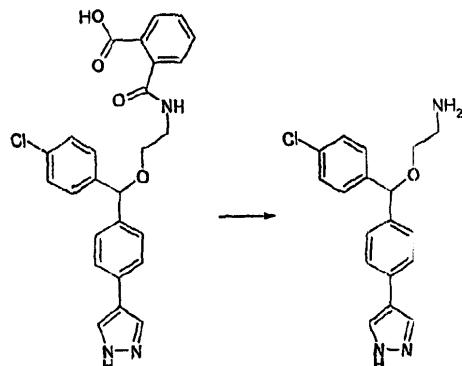
2-[(4-ブロモ-フェニル)-(4-クロロ-フェニル)-メトキシ]-エチル]-イソインドール-1,3-ジオンの代わりに [2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-メチル-アミンを用いること以外は実施例 4 2C に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (FS-A) R_t 2.85 [M-H]⁺ 474。

50

【0387】

49D. 2 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メトキシ } - エチルアミン

【化128】



10

メタノール (6 ml) 中、N - (2 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メトキシ } - エチル) フタラミン酸 (260 mg, 0.55 mmol) の溶液に、ヒドラジン - 水和物 (159 μ l, 3.28 mmol) を加え、この反応混合物を 80 $^{\circ}$ で 16 時間攪拌した。冷めたところで、減圧下で溶媒を除去し、この粗生成物を、ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 : 水 (90 : 18 : 3 : 2) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製した。メタノール、次いでメタノール中 2N アンモニアで溶出する Phenomenex_Strata_SCX カラムクロマトグラフィー によりさらに精製し、目的生成物を遊離塩基として得た (120 mg)。LC/MS: (FL-A) R_t 2.07 [M-NH₂CH₂CH₂O+H]⁺ 267。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.85 (2H, t), 3.55 (2H, t), 5.45 (1H, s), 7.35-7.40 (6H, m), 7.58 (2H, d), 7.95 (2H, s)。

20

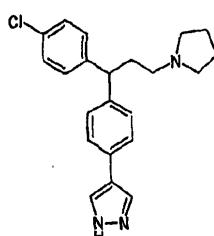
【0388】

実施例 50

4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル] - フェニル } - 1H - ピラゾール

【化129】

30



ピロリジンの代わりにメチルアミンを用いること以外は実施例 8 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.25 [M+H]⁺ 366。¹H NMR (Me-d₃-OD) 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.02 (2H, dd), 3.52-3.61 (2H, m), 4.02 (1H, t), 7.25 (4H, q), 7.32 (2H, d), 7.55 (2H, d), 8.41 (2H, s)。

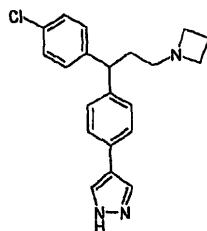
40

【0389】

実施例 51

4 - { 4 - [3 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピル] - フェニル } - 1H - ピラゾール

【化130】



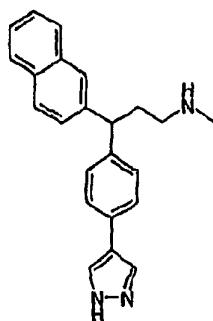
ピロリジンの代わりにメチルアミンを用いること以外は実施例8に記載の手順に従い、
標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.18 $[M+H]^+$ 352。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.12-2.25 (2H, m), 3.00 (2H, t), 3.85-3.98 (5H, m), 4.05-4.17 (2H, m), 7.18 (2H, d), 7.19 (4H, s), 7.45 (2H, d), 7.83 (2H, s)。 10

【0390】

実施例52

メチル - {3 - ナフタレン - 2 - イル - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
エニル] - プロピル} - アミン

【化131】



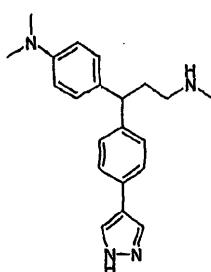
2 - ナフチルマグネシウムプロミドの代わりに4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例8に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.26 $[M+H]^+$ 342。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.57-2.70 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 4.32 (1H, t), 7.40-7.52 (5H, m), 7.70 (2H, m), 7.80-7.90 (4H, m), 8.70 (2H, s)。 30

【0391】

実施例53

ジメチル - (4 - {3 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フ
エニル] - プロピル} - フェニル) - アミン

【化132】



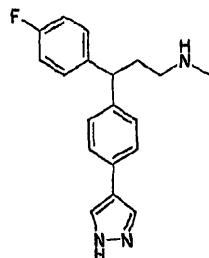
4 - (N, N - ジメチル) アニリンマグネシウムプロミドの代わりに4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例8に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 1.55 $[M+H]^+$ 335。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.46-2.60 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.95 (2H, t), 3.27 (6H, s), 4.25 (1H, t), 7.45 (2H, d), 7.60-7.72 (6H, m), 8.50 (2H, s)。 50

【0392】

実施例 54

{ 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン

【化133】



10

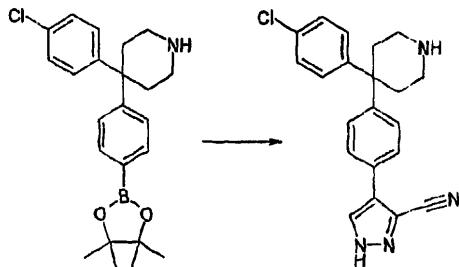
4 - フルオロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに 4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例 8 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 $[M+H]^+$ 310。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.40-2.55 (2H, d), 2.70 (3H, s), 2.90-3.0 (2H, m), 4.12 (1H, t), 7.05 (2H, t), 7.32-7.40 (4H, m), 7.63 (2H, d), 8.33 (2H, s)。

【0393】

実施例 55

4 - { 4 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル

【化134】



30

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) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [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) - フェニル] - ピペリジンを用い、2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミン塩酸塩の代わりに 4 - プロモ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリルを用いること以外は実施例 1 の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.22 $[M+H]^+$ 363。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.52-2.70 (4H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 7.25 (4H, s), 7.37 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.02 (1H, s)。

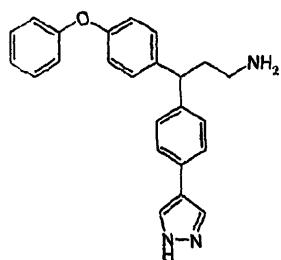
【0394】

実施例 56

3 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン

40

【化 1 3 5】



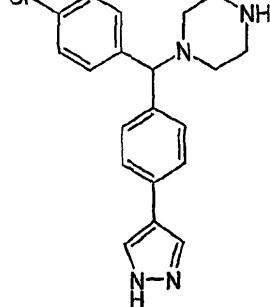
4 - フェノキシフェニルマグネシウムプロミドの代わりに 4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用い、アンモニアの代わりにメチルアミンを用いること以外は実施例 8 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.28 [$M+H$]⁺ 370.34。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.38-2.46 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, t), 4.03-4.10 (1H, t), 6.94-7.0 (4H, d), 7.08-7.14 (1H, t), 7.30-7.39 (6H, m), 7.55-7.58 (2H, d), 7.90-7.97 (2H, br s), 8.54-8.60 (1H, br s)。

(0 3 9 5)

実施例 5.7

1 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - ピペラジン

【化 1 3 6】



1 - (4 , 4 ' - ジクロロ - ベンズヒドリル) - ピペラジンの代わりに 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミン塩酸塩を用いること以外は実施例 1 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.82 [M-H]⁺ 351.27。¹H NMR (Me-d₃-OD) 3.0-3.25 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 5.05-5.25 (1H, br s), 7.40-7.50 (2H, d), 7.65-7.83 (6H, m), 8.45 (2H, s)。

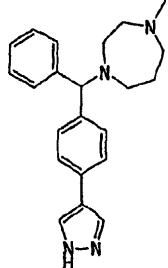
〔 0 3 9 6 〕

実施例 5 8

1 - メチル - 4 - { フェニル - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - [1 , 4] ジアゼパン

【化 1 3 7】

40



1 - [p - クロロジフェニルメチル] - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアザシクロヘプタンニ
塩酸塩の代わりに 2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミン塩酸塩を用い
ること以外は実施例 1 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_f 2.85 50

$[M+H]^+$ 347.18。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.25-2.60 (2H, brm), 3.00 (3H, s), 3.40-4.18 (8H, br m), 5.78 (1H, s), 7.40-7.48 (1H, m), 7.49-7.55 (2H, t), 7.75-7.80 (2H, d), 7.82-7.98 (4H, m), 8.32 (2H, s)。

【0397】

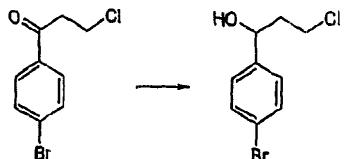
実施例 5 9

{ 3 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - メチル - アミン

59A. 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - クロロ - プロパン - 1 - オール
(J. Med. Chem., 2004, 47, 3924-3926)

【化138】

10



テトラヒドロフラン (9 ml) および水 (0.58 ml) 中、1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - クロロ - プロパン - 1 - オン (1 g、4.04 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.16 g、4.28 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水を注意深く添加することで急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して標題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.07 [M+H]⁺ イオン化なし。

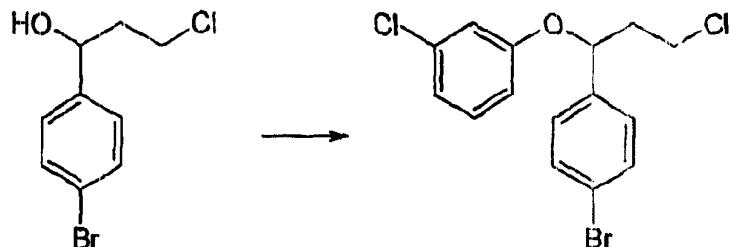
20

【0398】

59B. [3 - 4 - ブロモ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - フェノキシ) - プロピル
] - クロリド

【化139】

30



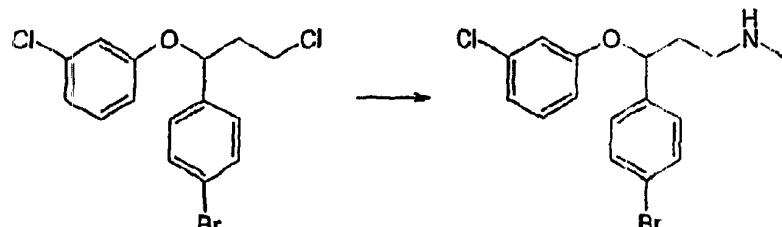
実施例 48B で示した手順に従い、3 - クロロフェノールを 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - クロロ - プロパン - 1 - オールと反応させて標題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。

【0399】

59C. [3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - フェノキシ) - プロピル] - メチル - アミン

【化140】

40



エタノール (4 ml) 中 33% メチルアミン中、3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 -

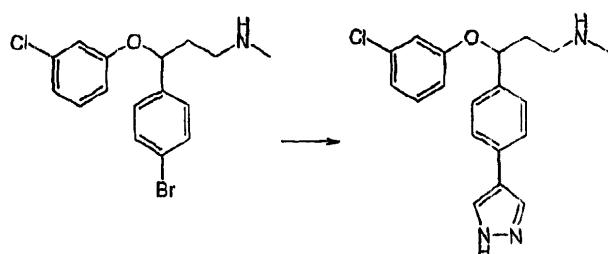
50

(3-クロロ-フェノキシ)-プロピル]-クロリドの溶液を、CEMマイクロ波にて、出力50Wを用いて100℃で30分間加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を、メタノール、次いで、メタノール中2Nアンモニアで溶出するPhenomenex_S trata_S CXイオン交換カラムで精製した。生成物を、SP4ビオテージを用い、ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール：酢酸：水(90:18:3:2)で溶出するカラムクロマトグラフィー(SiO₂)により精製し、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 3.42 [M+H]⁺ 356.19。

【0400】

59D. {3-(3-クロロ-フェノキシ)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピル}-メチル-アミン

【化141】



実施例1で示した手順に従い、[3-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェノキシ)-プロピル]-メチル-アミンを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.80 [M+H]⁺ 342.26。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.19-2.30 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.10-3.28 (2H, m), 5.40-5.47 (1H, m), 6.80-6.88 (1H, d), 6.88-6.94 (1H, d), 6.96 (1H, s), 7.15-7.20 (1H, t), 7.38-7.45 (2H, d), 7.57-7.65 (2H, d), 7.98 (2H, s)。

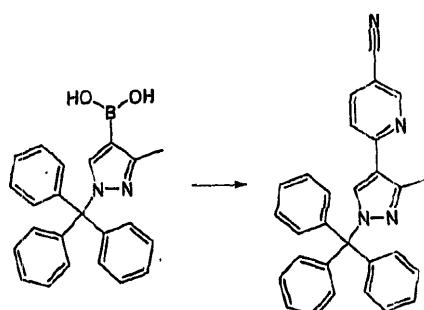
【0401】

実施例60

メチル-{2-フェニル-2-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-3-イル]-エチル}-アミン

60A. 6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ニコチノニトリル

【化142】



エチレングリコールジメチルエーテル(3ml)中、6-クロロ-ニコチノニトリル(0.2g、1.49mmol)および3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸^{*}(0.5g、1.36mmol)の溶液に、水(1.5ml)中、炭酸ナトリウム(0.36g、3.39mmol)を加えた。この反応混合物を窒素で脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え、その後、CEMマイクロ波にて135℃で30分間(出力50W)で加熱した。反応物を水と酢酸エチルとで分液し、水相を2N NaOHで塩基性化し、有機抽出液を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を除去した。粗生成物を少量のメタノールに懸濁し、白色沈殿を濾過し、標題

10

20

30

40

50

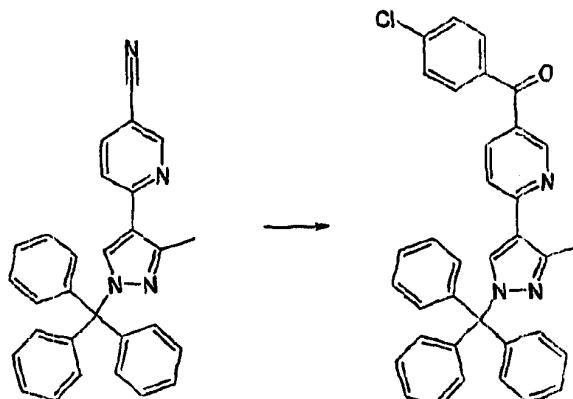
化合物を得た (0.32 g、収率 53%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 4.52 [M+H]⁺ 427.26。

* この出発材料は E P 1 3 8 2 6 0 3 A 1 に記載の方法により製造することができる。

【0402】

60B. (4-クロロ-フェニル)-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-3-イル]-メタノン

【化143】



10

乾燥テトラヒドロフラン (4 ml) 中、6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ニコチノニトリル (0.5 g、1.17 mmol) の溶液に、4-クロロベンゼンマグネシウムプロミド (1.52 ml、1.52 mmol、ジエチルエーテル中 1 M) を加え、この反応混合物を窒素下で 16 時間攪拌した。この反応物を、2 N HCl を加えることで急冷して pH 2 以下とし、1 時間攪拌した。次に、飽和重炭酸ナトリウムで pH 8 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル：石油エーテル (15:85) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (0.49 mg、収率 77%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 4.45 [M+H]⁺ 540.30, 542.28。

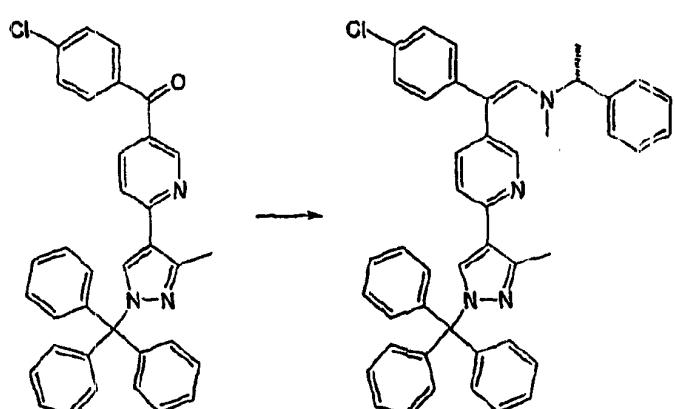
20

【0403】

60C. {2-(4-クロロ-フェニル)-2-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-3-イル]-ビニル}-メチル-(1-フェニル-エチル)-アミン

30

【化144】



40

-15 にて、乾燥テトラヒドロフラン (9 ml) 中、(R)-(ジフェニル-ホスフィノイルメチル)-メチル-(1-フェニル-エチル)-アミン* (0.18 g、0.51 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (0.47 ml、0.76 mmol、ヘキサン中 1.6 M) を滴下した。15 分後、テトラヒドロフラン (0.9 ml) 中、(4-クロロ-フェニル)-[6-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-3-イル]メタノン (0.14 g、0.25 mmol) の溶液を加え、この反

50

応混合物を -15℃ でさらに 30 分間攪拌した後、1 時間かけて室温まで温めた。この反応混合物を水で急冷し、ジエチルエーテルで抽出し、有機抽出液を合わせ、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮して標題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。

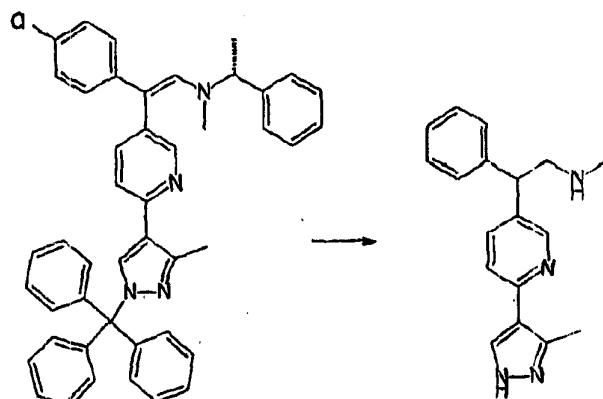
* この出発材料は、Tetrahedron Asymmetry, 2003, 14, 1309-1316に記載の方法によって製造することができる。

【0404】

60D. メチル - {2 - フェニル - 2 - [6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - エチル} - アミン

【化145】

10



20

エタノール中、{2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [6 - (3 - メチル - 1 - トリチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ビニル} - メチル - (1 - フェニル - エチル) - アミンの溶液に、活性炭上 10 重量 % のパラジウムを加え、この反応混合物を 17 時間水素雰囲気に置いた。この混合物をセライト (登録商標) で濾過し、母液を濃縮し、残渣を、ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 : 水 (240 : 20 : 3 : 2) ~ デクロロメタン : メタノール : 酢酸 : 水 (90 : 18 : 3 : 2) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO_2) により精製し、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 1.59 $[M+H]^+$ 293.18。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.25 (2H, s), 4.15-4.20 (1H, t), 7.10-7.18 (1H, m), 7.25 (4H, m), 7.45 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.80 (1H, s), 8.38 (1H, s)。

30

【0405】

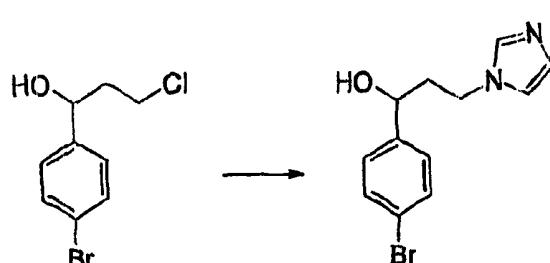
実施例 6 1

4 - {4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル] - フェニル} - 1H - ピラゾール

61A. 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロパン - 1 - オール

【化146】

40



ジメチルホルムアミド (18 ml) 中、1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - クロロ - プロパン - 1 - オール * (1.5 g, 6.01 mmol) およびイミダゾール (1.23 g, 18.03 mmol) の溶液を 100℃ で 18 時間加熱した後、水と酢酸エチルとで

50

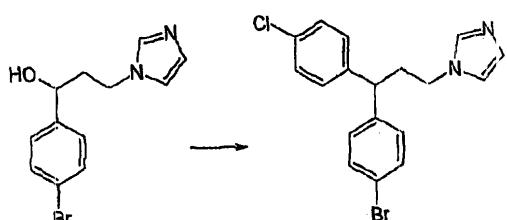
分液した。有機抽出液を合わせ、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮し、メタノール：ジクロロメタン (2:98) ~ メタノール：ジクロロメタン (6:94) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO_2) により精製し、標題化合物を得た (0.75 g、収率 44%)。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.48 [$M+H$]⁺ 281.14, 283.11。

* この出発材料は、実施例 4 3 A に記載の方法によって製造することができる。

【0406】

6 1 B . 1 - [3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピル] - 1 H - イミダゾール

【化147】



10

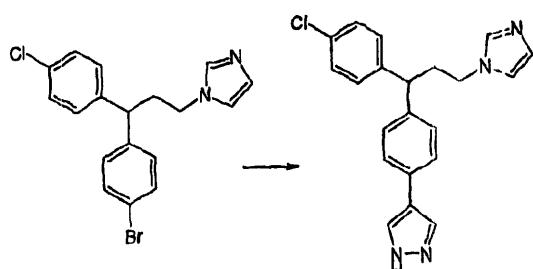
実施例 4 2 B で示した手順に従い、クロロベンゼン (5 mL) を 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロパン - 1 - オール (0.41 mg、1.46 mmol) と反応させ、標題化合物を得た (0.37 g、収率 67%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.40 [$M+H$]⁺ 375.16, 377.17。

20

【0407】

6 1 C . 4 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル] - フェニル } - 1 H - ピラゾール

【化148】



30

実施例 1 で示した手順に従い、1 - [3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピル] - 1 H - イミダゾールを 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) - 1 H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.21 [$M+H$]⁺ 363.28。¹H NMR ($Me-d_3-OD$) 2.55-2.70 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.10-7.60 (9H, m), 7.65 (1H, s), 7.90-8.00 (2H, d)。

【0408】

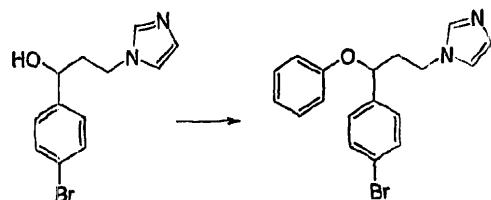
実施例 6 2

40

4 - [4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - 1 - フェノキシ - プロピル) - フェニル] - 1 H - ピラゾール

6 2 A . 1 - [3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - フェノキシ - プロピル] - 1 H - イミダゾール

【化149】



実施例4 8 Bで示した手順に従い、フェノールを1-(4-ブロモ-フェニル)-3-イミダゾール-1-イル-プロパン-1-オール^{*}と反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.30 $[M+H]^+$ 357.26, 359.27。

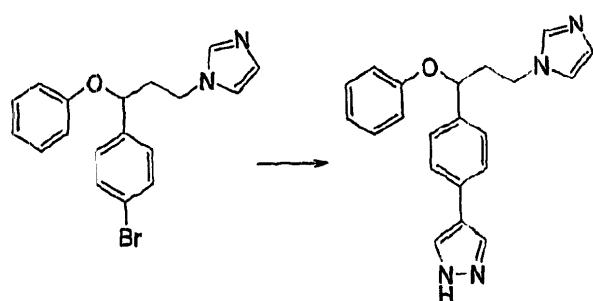
10

*この出発材料は、実施例4 7 Aに記載の方法によって製造することができる。

【0409】

62B. 4-[4-(3-イミダゾール-1-イル-1-フェノキシ-プロピル)-フェニル]-1H-ピラゾール

【化150】



20

実施例1で示した手順に従い、1-[3-(4-ブロモ-フェニル)-3-フェノキシ-プロピル]-1H-イミダゾールを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 $[M+H]^+$ 345.30. 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.30-2.55 (2H, m), 4.25-4.45 (2H, m), 5.10-5.15 (1H, m), 6.80-6.90 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, t), 7.25 (1H, s), 7.35-7.40 (2H, d), 7.55-7.60 (2H, d), 7.85 (1H, s), 7.95 (2H, s)。

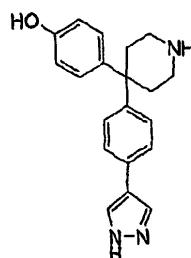
30

【0410】

実施例6 3

4-[4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン-4-イル]-フェノール

【化151】



40

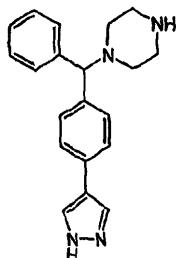
フェノールの代わりにクロロベンゼンを用いること、および溶媒としてニトロベンゼンを用いること以外は実施例1 4に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A3) R_t 5.07 $[M+H]^+$ 320. 1H NMR (d₆-DMSO) 7.97 (2H, s), 7.49 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.68 (2H, d), 2.840 (4H, bs), 2.376 (4H, bs)。

【0411】

実施例6 4

50

1 - { (4 - クロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - ピペラジン
【化 152】



10

実施例 5 7 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS: (PS-A3) R_t 6.38 [M+H]⁺ 319。

¹H NMR (Me-d₃-OD) 8.53 (2H, s), 7.90 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.40-7.30 (3H, m), 5.70 (1H, s), 3.68 (4H, bs), 3.51-3.48 (4H, m)。

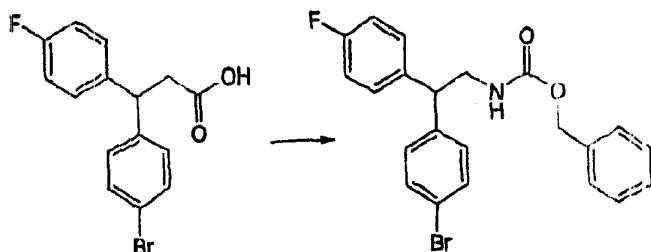
〔 0 4 1 2 〕

実施例 6.5

{ 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン

65A. [2-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-エチルカルバミン酸ベンジルエステル 20]

【化 1 5 3】



30

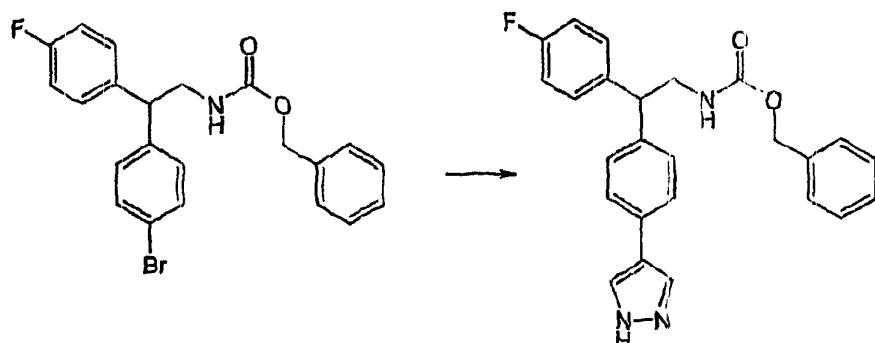
0 にて、アセトン (4 ml) 中、3-(4-フルオロフェニル)-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸* (1.0 g, 3.09 mmol) の溶液に、アセトン (1.6 ml) 中トリエチルアミン (561 μ l, 4.02 mmol) およびアセトン (1.6 ml) 中クロロギ酸エチル (443 μ l, 4.64 mmol) を順次加えた。この反応物を室温まで温め、30分間攪拌した後、再び 0 に冷却し、水 (1.6 ml) 中アジ化ナトリウム (402 mg, 6.18 mmol) を加えた。得られた褐色溶液を45分間攪拌した後、水 (10 ml) およびジエチルエーテル (10 ml) を加えた。水層を分離し、酢酸エチル (10 mol) で抽出した。合わせた有機液を飽和ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、真空濃縮した。残渣を無水トルエン (12 ml) に溶解した後、ベンジルアルコール (567 μ l, 9.27 mmol) を加え、40分間 80 に加熱した。この反応物を室温まで冷却した後、酢酸エチル (50 ml) および飽和重炭酸ナトリウム (50 ml) を加えた。有機液を分離し、さらなる重炭酸溶液 (50 ml)、塩酸 (2 N, 100 ml) および飽和ブライン (50 ml) で洗浄し、その後、乾燥させ ($MgSO_4$)、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油 (5:95) ~ (15:85) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO_2) により精製し、標題化合物を得た (5.94 mg, 45%)。LC/MS: (PS-A2) R_f 3.18。イオン化なし。

40

* この出発材料は、4-フルオロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに4-クロロフェニルマグネシウムプロミドを用い、実施例8A～8Cに記載の方法によって製造することができる。

【0413】

65B. {2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル} - カルバミン酸ベンジルエステル
【化154】



10

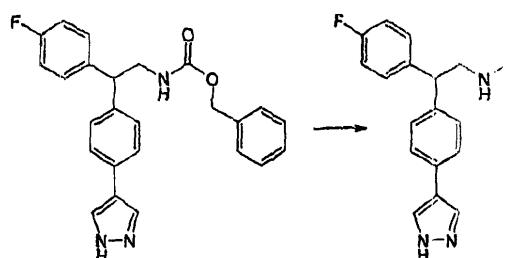
実施例1で示した手順に従い、[2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステルを4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.20 $[M+H]^+$ 416。

【0414】

20

65C. {2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル} - メチル - アミン

【化155】



30

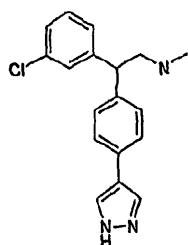
0、窒素下、テトラヒドロフラン(5ml)中、{2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル} - カルバミン酸ベンジルエステル(439mg、1.06mmol)に、水素化リチウムアルミニウム(5.3ml、5.30mmol、テトラヒドロフラン中1M)をゆっくり加えた。この反応混合物を室温まで温め、51時間攪拌し、水(5ml)、水酸化ナトリウム水溶液(2N、5ml)および酢酸エチル(10ml)で急冷した。水層を分離し、酢酸エチルで抽出し(2×20ml)。合わせた有機液を飽和ブライン水溶液で洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を、ジクロロメタン：メタノール：酢酸：水(120:15:3:2)～(90:18:3:2)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー(SiO₂)により精製して標題化合物を得、次に、これを塩酸塩に変換した(100mg、32%)。LC/MS: (PS-A2) R_t 1.87 $[M+H]^+$ 296。¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 8.20 (2H, s), 7.57 (2H, d), 7.34-7.29 (4H, m), 7.02 (2H, t), 4.32 (1H, t), 3.67 (2H, d), 2.65 (3H, s)。

40

【0415】

実施例66 {2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル} - メチル - アミン

【化156】



3 - クロロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに 4 - フルオロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例 6 5 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/M 10
S: (PS-A3) R_t 4.92 $[M+H]^+$ 312。 1H NMR (Me-d₃-OD) 8.50 (2H, s), 7.63 (2H, d),
7.39 (2H, d), 7.34 (1H, s), 7.30-7.20 (3H, m), 4.40 (1H, t), 3.70 (2H, d), 2.65
(3H, s)。

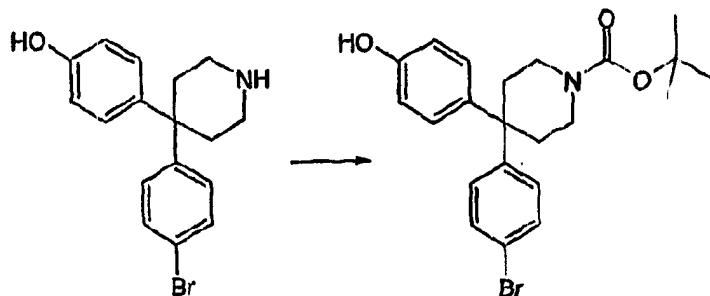
【0416】

実施例 6 7

4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

67A. 4 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

【化157】



30

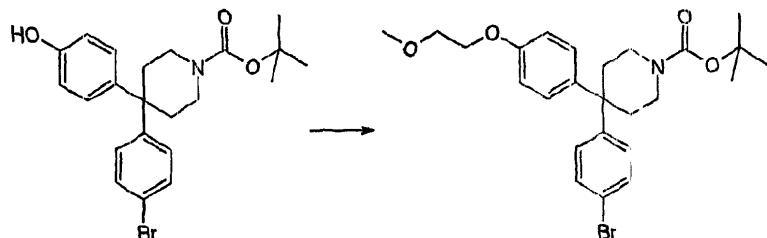
4 - [4 - (4 - プロモ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - フェノール^{*} の代わりに 4 - [1 - (4 - プロモ - フェニル) - 2 - メチルアミノ - エチル] - フェノールを用いること以外は実施例 4 7 B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。 1H NMR (d6-DMS 0) 7.45 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.11 (2H, d), 6.68 (2H, d), 3.35-3.18 (4H, m), 2.31-2.20 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

* この出発材料は、実施例 6 3 に記載の方法によって製造することができる。

【0417】

67B. 4 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

【化158】



ジメチルホルムアミド (2 ml) 中、4 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル (100 mg, 0.23 mmol)、2 - プロモエチルメチルエーテル (200 μ l) および炭酸力

50

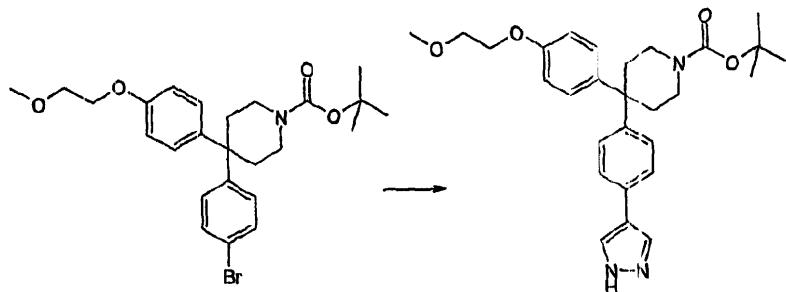
リウム (6.4 mg、0.46 mmol) の溶液を、CEM Exploded (商標)マイクロ波にて、出力50Wを用い、50℃で30分間加熱した。この反応物を水酸化ナトリウム (2N、4ml) に注ぎ、5分間攪拌した後、酢酸エチル (2×30ml) に抽出した。合わせた有機液を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、残渣を、酢酸エチル/石油 (25:75) ~ (50:50) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (8.2 mg)。LCMS: (PS-A2) R_t 4.00 [M+H]⁺ 490。

【0418】

67C. 4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン

【化159】

10



実施例1で示した手順に従い、触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) に置き換え、4-(4-プロモ-フェニル)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを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)1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 3.27 [M+H]⁺ 478。

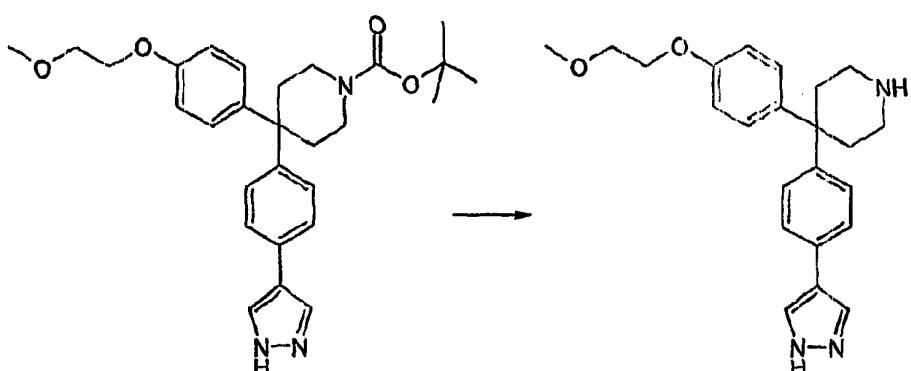
20

【0419】

67D. 4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン

【化160】

30



40

ジクロロメタン (1ml) 中、4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン (8.7 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加えた。室温で30分後、この反応物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した後、塩酸 (2N、2×20ml) に抽出した。合わせた水性画分を酢酸エチルで洗浄した後、塩基性化し (2N NaOH)、その後、酢酸エチル (2×20ml) に抽出し戻した。合わせた有機液を飽和ブライン溶液で洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、標題化合物を得た (6.6 mg)。LCMS: (PS-A3) R_t 6.08 [M+H]⁺ 378。¹H NMR (Me-d₃-OD) δ 7.92 (2H, s), 7.51 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.25 (2H, d), 6.89 (2H, d), 4.13 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.42 (3H, s), 2.94 (4H, bs), 2.44 (4H, bs)。

50

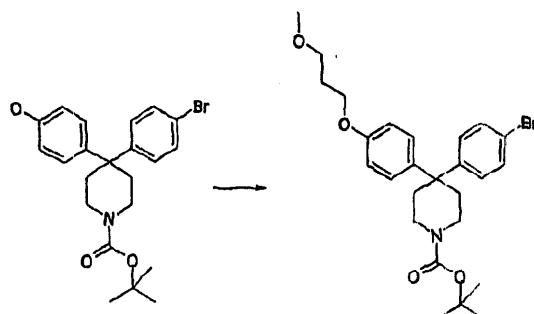
【0420】

実施例 6 8

4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

68 A. 4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化161】



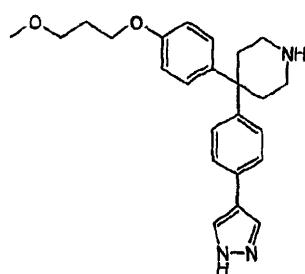
ピリジン (1 m l) 中、3 - メトキシプロパノール (1 9 1 μ l 、 2 . 0 m m o l) の溶液に塩化トシリ (5 7 2 m g 、 3 . 0 m m o l) を加えた。これを室温で 5 . 5 時間攪拌した後、酢酸エチル (2 0 m l) で希釈し、塩酸 (2 N 、 3 \times 1 0 m l) および飽和ブライン (1 0 m l) で洗浄した。この液体を乾燥させ (M g S O ₄) 、濃縮し、無色の油状物を得た (6 0 0 m g)。この油状物をジメチルホルムアミド (2 m l) に溶解し、この溶液に炭酸カリウム (6 4 m g 、 0 . 4 6 m m o l) および 4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル* (1 0 0 m g 、 0 . 2 3 1 m m o l) を加えた。得られた混合物を 1 0 0 で 4 時間攪拌した。冷めたところで、水 (2 0 m l) を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した (3 \times 1 0 m l)。合わせた有機液をブライン (1 0 m l) で洗浄した後、乾燥させ (M g S O ₄) 、濃縮した。残渣を、1 0 ~ 2 0 % の酢酸エチル / 石油の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー (S i O ₂) により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た (1 3 m g)。LCMS: R_t 4.20 [M+H]⁺ 504。

* この出発材料は、実施例 6 7 A に記載の方法によって製造することができる。

【0421】

68 B. 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

【化162】



4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルの代わりに 4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルを用いること以外は実施例 6 7 C および 6 7 D に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS: R_t 6.65 [M+H]⁺ 392。¹H NMR (Me-d₃-OD) 7.94 (2H, s), 7.57 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.27 (2H, d), 6.91 (2H, d), 4.04 (2H, t), 3.56 (2H, t), 3.34-3.33 (5H, m), 3.24-3.22 (4H, m), 2.67-2.66 (4H, m)

【0422】

10

20

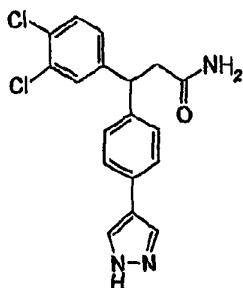
30

40

50

実施例 6 9

3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピオンアミド
【化 1 6 3】



10

3 , 4 - ジクロロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに 3 , 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例 9 A および 9 B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A3) R_t 9.82 $[M+H]^+$ 360.14, 362.12。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.90-3.00 (2H, d), 4.50-4.60 (1H, t), 7.10-7.30 (3H, m), 7.40-7.45 (2H, d), 7.50-7.55 (2H, d), 7.85-8.05 (2H, br s)。

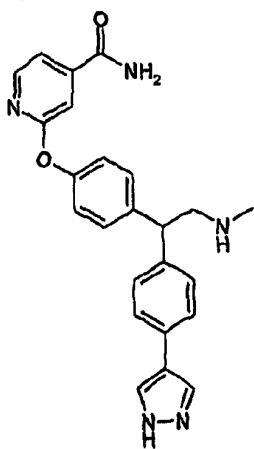
【0 4 2 3】

20

実施例 7 0

2 - (4 - { 2 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - フエノキシ) - イソニコチニアミド

【化 1 6 4】



30

2 - クロロ - 4 - シアノピリジンの代わりに 2 - クロロピラジンを用いること以外は実施例 4 7 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.27 $[M+H]^+$ 414。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.45 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 4.25 (1H, t), 7.10 (2H, d), 7.30-7.38 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.48 (1H, d), 7.56 (2H, d), 7.95 (2H, s), 8.22 (1H, d)。

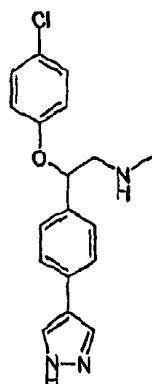
【0 4 2 4】

40

実施例 7 1

{ 2 - (4 - クロロ - フエノキシ) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン

【化165】



10

4-クロロフェノールの代わりにフェノールを用いること以外は実施例4-8に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A3) R_t 2.29 $[M-ClPhO+H]^+$ 200。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.50 (3H, s), 2.86 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 5.35 (1H, dd), 6.89 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.93 (2H, s)。

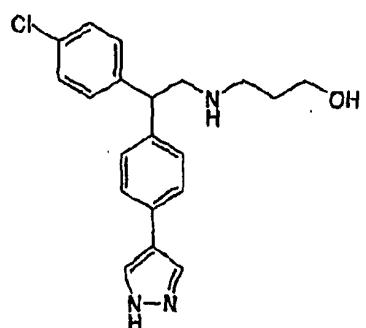
【0425】

実施例7-2

3-[2-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチルアミノ]-プロパン-1-オール

20

【化166】



30

3-アミノプロパン-1-オールの代わりにジメチルアミンを用いること以外は実施例2-0に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 $[M+H]^+$ 356。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 1.87 (2H, 五重項), 1.98 (AcOH, s), 3.23 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.75 (2H, dd), 4.4 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.4 (4H, s), 7.62 (2H, d), 7.97 (2H, s)。

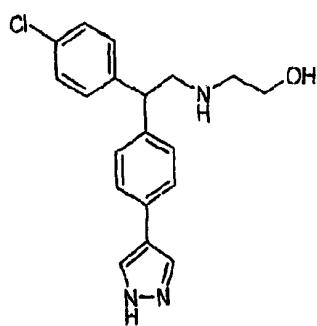
【0426】

実施例7-3

2-[2-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチルアミノ]-エタノール

【化167】

40



50

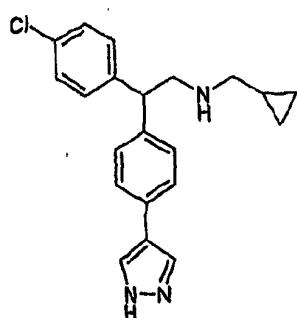
2 - アミノエタン - 1 - オールの代わりにジメチルアミンを用いること以外は実施例 20 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.05 $[M+H]^+$ 342。 1H NMR (Me-d₃-OD) 1.98 (AcOH, s), 3.10 (2H, s), 3.69 (2H, dd), 3.78, (2H, t), 4.39 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.38 (4H, s), 7.61 (2H, d), 7.97 (2H, s)。

【0427】

実施例 74

{ 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - シクロプロピルメチル - アミン

【化168】



10

シクロプロピルメチルアミンの代わりにジメチルアミンを用いること以外は実施例 20 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.21 $[M+H]^+$ 352。 1H NMR (Me-d₃-OD) -0.4-0.3 (2H, m), 0.35-0.40 (2H, m), 0.78-0.87 (1H, m), 2.42 (2H, d), 3.15-3.25 (2H, m), 4.11 (1H, t), 7.16-7.27 (6H, m), 7.45 (2H, d), 7.82, (2H, s)。

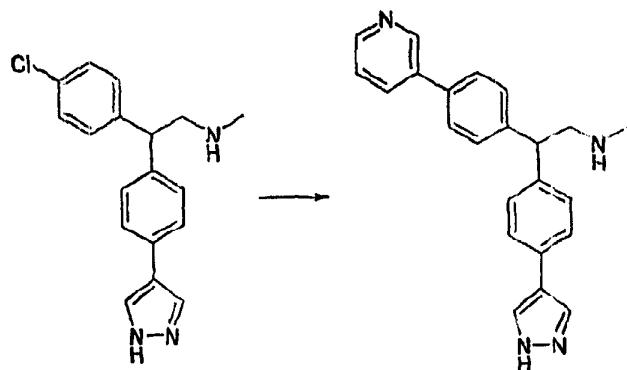
20

【0428】

実施例 75

メチル - [2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 2 - (4 - ピリジン - 3 - イル - フェニル) - エチル] - アミン

【化169】



30

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) - ピリジンの代わりに 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) - 1 H - ピラゾールを用いること、および { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン * とカップリングさせること以外は実施例 1 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.42 $[M+H]^+$ 355。 1H NMR (Me-d₃-OD) 1.94 (AcOH, s), 2.72 (3H, s), 3.73 (2H, d), 4.46 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.51-7.56 (3H, m), 7.63 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.96 (2H, s), 8.10 (1H, dt), 8.53 (1H, dd), 8.80 (1H, d)。

40

* この出発材料は、実施例 21 に記載の方法によって製造することができる。

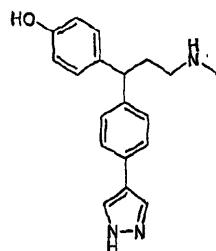
【0429】

実施例 76

50

4 - { 3 - メチルアミノ - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル } - フェノール

【化 170】



10

4 - アニシルマグネシウムプロミドの代わりに 4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること以外は実施例 8 に記載の手順に従い、標題化合物を得ることができる。LC/MS: (PS-A2) R_t 1.82 $[M+H]^+$ 308。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 1.92 (AcOH, s), 2.34-2.43 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.86-2.92 (2H, m), 3.96 (1H, t), 6.75 (2H, d), 7.13 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.93 (2H, d)

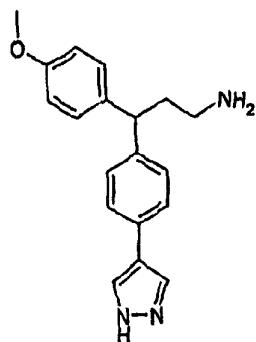
【0430】

実施例 77

3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン

【化 171】

20



30

4 - アニシルマグネシウムプロミドの代わりに 4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること、およびまたアンモニア (メタノール中 2M) の代わりにメチルアミンを用いること以外は実施例 8 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 1.82 $[M+H]^+$ 308。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.23-2.32 (2H, m), 2.74 (2H, dd), 3.65 (3H, s), 3.89 (1H, t), 6.77 (2H, d), 7.11 (2H, s), 7.17 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.71 (2H, s), 8.41 (HCO_2H , br s)。

【0431】

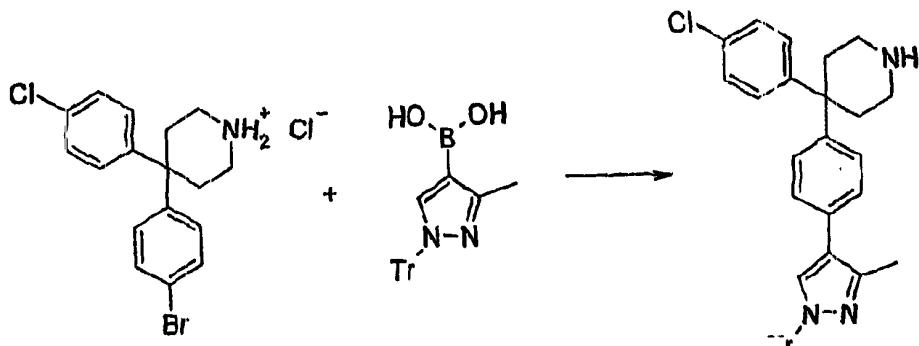
実施例 78

4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

40

78A. 4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - [4 - (3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

【化172】



触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いること以外は実施例1で示した手順に従い、4-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン塩酸塩を3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸

*と反応させ、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-B3) R_t 2.78分 $[M+H]^+$ 594。

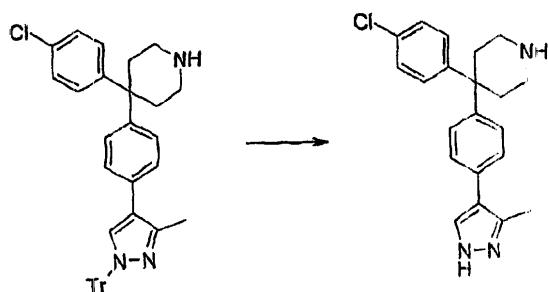
*この出発材料は、EP 1 3 8 2 6 0 3に記載の方法によって製造することができる。

【0432】

78B. 4-(4-クロロ-フェニル)-4-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン

20

【化173】



5N塩酸(5mL)、THF(5mL)およびメタノール(5mL)中、4-(4-クロロ-フェニル)-4-[4-(3-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン(178mg、0.30mmol)の懸濁液を140分間攪拌した。有機溶媒を真空下で除去した後、得られた溶液を2N HClで希釈し、エーテルで洗浄した。水相を、水酸化ナトリウムペレットを加えることで塩基性化した後、酢酸エチルで抽出した。この有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して残渣を得、これを、メタノール中2Mアンモニアおよびジクロロメタンの勾配(5%~7.5%)で溶出するカラムクロマトグラフィー(SiO₂)により精製した。その生成物をさらに分取HPLCにより精製して標題化合物を得、これをその二塩酸塩に変換した(84mg、80%)。LCMS (PS-A3) R_t 6.86分 $[M+H]^+$ 352。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.55 (3H, s), 2.70-2.75 (4H, m), 3.22-3.27 (4H, m), 7.35-7.41 (4H, m), 7.47-7.54 (4H, m), 8.32 (2H, s)。

30

【0433】

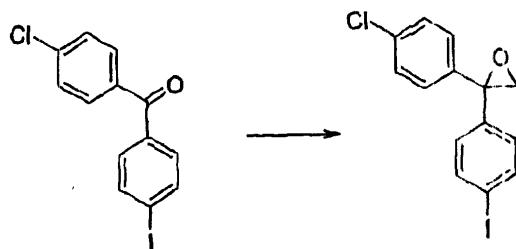
実施例79

2-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-モルホリン

40

79A. 2-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-オキシラン

【化174】

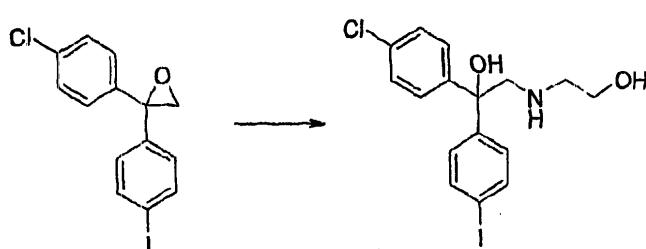


水素化ナトリウム（油中 60% 分散物、128 mg、3.2 mmol）を窒素下に置いた後、DMSO（5 mL）を加えた。15分後、ヨウ化トリメチルスルホニウム（0.66 g、3.2 mmol）を固体として加え、そのさらに30分後、（4-クロロ-フェニル）-（4-ヨード-フェニル）-メタノンを加えた。この混合物を室温で24時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、1:2水/ブライン、水およびブライン（×2）で洗浄した。有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、標題化合物を得（1.01 g、97%）、これをさらに精製することなく用いた。LCMS (PS-A2) R_t 4.07分 [M-H]⁺ 355。

【0434】

79B. 1-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-1-(4-ヨード-フェニル)-エタノール

【化175】



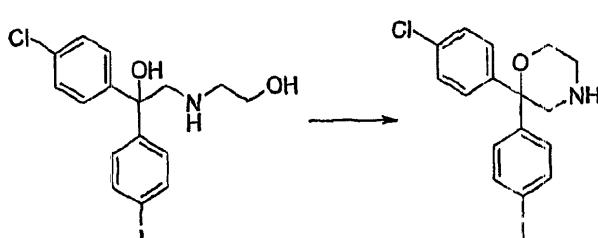
イソプロパノール（5 mL）中、2-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-オキシラン（0.60 g、1.68 mmol）、エタノールアミン（0.5 mL、8.3 mmol）およびトリエチルアミン（0.5 mL、3.6 mmol）の溶液を50 ℃で72時間維持した後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチルに取り、飽和炭酸カリウム溶液/水（1:9）で洗浄した。水相を酢酸エチルで2回抽出した後、合わせた抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ

（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た（701 mg、定量的）。LCMS (PS-A2) R_t 2.29分 [M+H]⁺ 418, [M-H₂O+H]⁺ 400。

【0435】

79C. 2-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-モルホリン

【化176】



DCM（10 mL）中、1-(4-クロロ-フェニル)-2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-1-(4-ヨード-フェニル)-エタノール（701 mg、1.68 mmol）の溶液を濃H₂SO₄（0.1 mL、1.9 mmol）で処理した。20時間後、H₂SO₄（1.0 mL、1.9 mmol）を追加し、この混合物を2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸カリウムおよびブラインで洗浄した後、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル中0.5%のトリエチルアミン

10

20

30

40

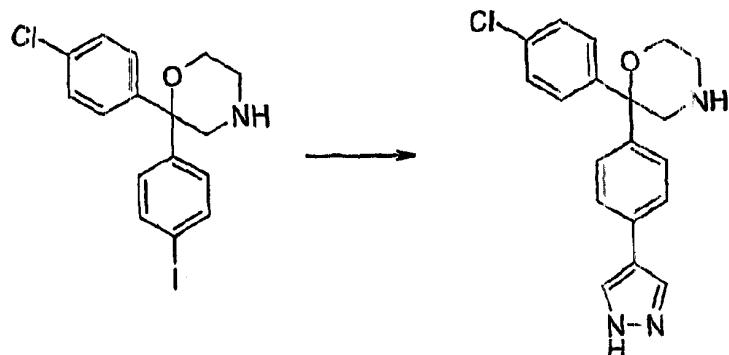
50

で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (290 mg、43%)。LCMS (PS-A2) R_t 2.40分 [M+H]⁺ 400。

【0436】

79D. 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - モルホリン

【化177】



10

触媒としてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を用いること以外は実施例 1 で示した手順に従い、2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (4 - ヨード - フェニル) - モルホリンを 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) - 1H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LCMS (PS-A3) R_t 6.88分 [M+H]⁺ 340。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.84-2.88 (2H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 7.31 (2H, d), 7.40 (4H, 見掛け d), 7.56 (2H, d), 7.92 (2H, br.s)。

20

【0437】

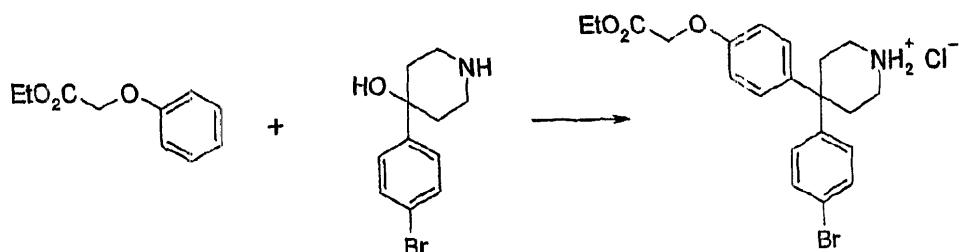
実施例 8 0

(4 - {4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル} - フェノキシ) - 酢酸および (4 - {4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル} - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル

80A. {4 - [4 - (4 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - フェノキシ} - 酢酸エチルエステル

30

【化178】



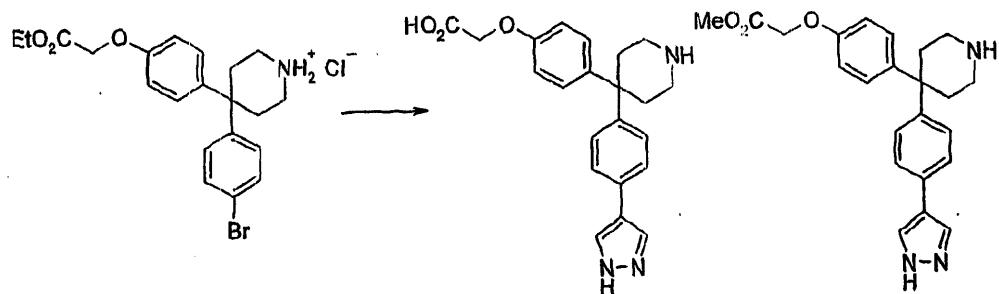
フェノキシ酢酸エチルの代わりにクロロベンゼンを用いること、および溶媒としてニトロベンゼンを用いること以外は実施例 4 2 B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-A2) R_t 2.37分 [M+H]⁺ 418。

40

【0438】

80B. (4 - {4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル} - フェノキシ) - 酢酸および (4 - {4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル} - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル

【化179】



10

触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いること、および80°Cで30分間加熱すること以外は実施例1で示した手順に従い、{4-[4-(4-ブロモ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-フェノキシ}-酢酸エチルエステルを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]-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物の混合物を得た。後処理としては、塩基性水性抽出液を塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した(×2)後、これらの有機抽出液を合わせ、ブライൻで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを水から再結晶させ、(4-[4-[1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-ピペリジン-4-イル)-フェノキシ)-酢酸を得た(12mg、5%)。LCMS(PS-A3) R_t 5.33分 [M+H]⁺ 378。¹H NMR (DMSO-d6) 2.22-2.26 (4H, m), 2.67-2.71 (4H, m), 4.65 (2H, s) 6.67 (2H, d), 7.11 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.96 (2H, b r.s.)。

塩基に抽出されなかった物質は、メタノール中で放置すると単一の化合物、{4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステルに変換した。これを分取HPLCにより精製し、標題化合物を得た(18mg、7%)。LCMS(PS-A3) R_t 6.13分 [M+H]⁺ 392。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.34-2.45 (4H, m), 2.87 (4H, 見掛け t), 3.75 (3H, s), 6.83 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.89 (2H, s)。

【0439】

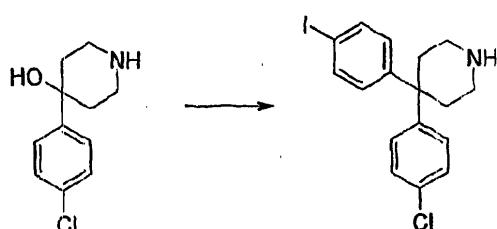
実施例8 1

30

4-[4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン-4-イル]-ベンゾニトリル

81A. 4-[4-(4-クロロ-フェニル)-4-(4-ヨード-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【化180】



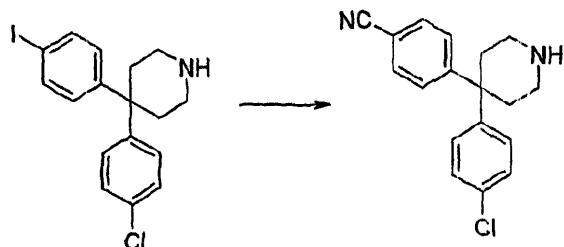
40

ヨードベンゼンの代わりにクロロベンゼンを用いること以外は実施例42Bに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS(PS-A2) 2.68分 [M+H]⁺ 398。

【0440】

81B. 4-[4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【化181】

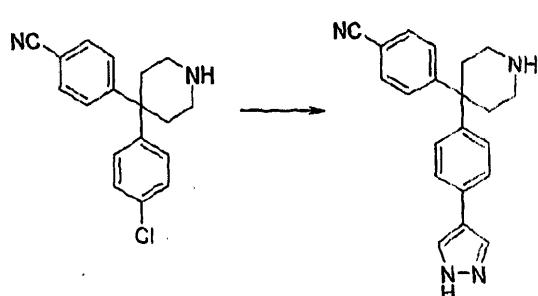


D M F 中、4 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - ヨード - フェニル) - ピペリジンおよびシアノ化銅 (I) の混合物を窒素下、140 10 で6時間加熱した後、冷却した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、濃アンモニアとブラインの混合物で洗浄し (×5) 、乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、濃縮して残渣を得、これを、メタノール中2Mのアンモニアおよびジクロロメタンの勾配 (5%~10%) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により部分精製し、標題化合物を得た (46mg、<16%)。これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LCMS (PS-A2) R_t 2.39分 [M+H]⁺ 297。

【0441】

81C. 4 - {4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル} - ベンゾニトリル

【化182】



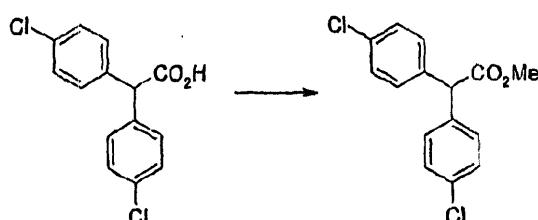
触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いること、および100 30 で15分間加熱すること以外は実施例1で示した手順に従い、4 - [4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - ベンゾニトリルを4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LCMS (PS-A3) R_t 6.68分 [M+H]⁺ 329。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.65-2.73 (4H, m), 2.77-2.85 (4H, m), 3.75 (3H, s), 7.46 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.42 (2H, br.s)。

【0442】

実施例82 {2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピル} - メチル - アミン

82A. ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 酢酸メチルエステル

【化183】



ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 酢酸 (4.33g、15.4mmol) を無水メタノール (20mL) に懸濁し、濃塩酸 (5滴) を加えた。1日後、この反応物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えることで急冷した後、有機溶媒を真空下で除去した。残渣を酢

10

20

30

40

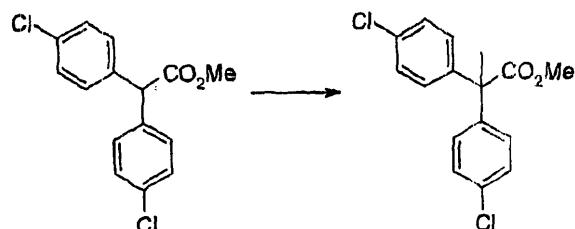
50

酸エチルと 50 % 飽和炭酸カリウム溶液とで分液した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して残渣を得、これを、10 % 酢酸エチル / 石油で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO_2) により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た (3.57 g, 78 %)。LCMS (PS-B3) R_t 3.79分、イオン化なし。 1H NMR ($CDCl_3$) 3.74 (3H, s), 4.96 (1H, s), 7.20-7.23 (4H, m), 7.28-7.32 (4H, m)。

【0443】

82B. 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル

【化184】



10

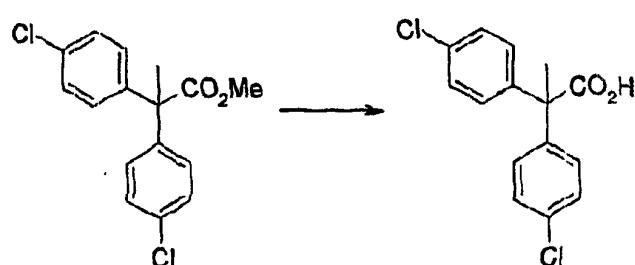
THF (20 ml) 中、ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 酢酸メチルエステル (1.19 g, 4.0 mmol) の溶液を窒素下で -78 ℃ まで冷却した。LDA の溶液 (3.0 mL, 6.0 mmol, ヘプタン / THF / エチルベンゼン中 2 M) を 5 分間かけて加えた後、さらに 20 分後、ヨードメタン (0.63 mL, 10.1 mmol) を加えた。4 時間後、この反応物を、飽和塩化アンモニウム溶液を加えることで急冷し、室温まで温めた後、真空濃縮して有機溶媒を除去した。この混合物を酢酸エチル / 石油 1 : 4 で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して残渣を得、これを、酢酸エチル / 石油の勾配 (1 % ~ 2 %) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO_2) により精製し、標題化合物を無色の油状物として得た (210 mg, 17 %)。LCMS (PS-B3) R_t 4.01分、イオン化なし。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.88 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.11-7.14 (4H, m), 7.26-7.30 (4H, m)。

20

【0444】

82C. 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸

【化185】



30

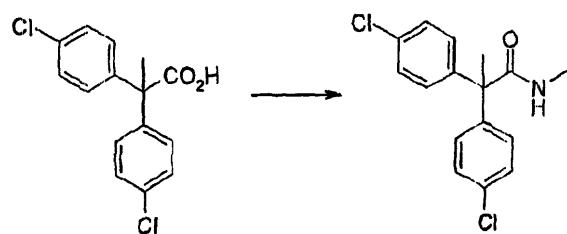
THF / 水 / メタノール (1 : 1 : 1, 18 mL) 中、2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (210 mg, 0.67 mmol) の溶液を室温で 5 日間攪拌した後、真空濃縮した。残渣を酢酸エチルと 2 N 塩酸とで分液した後、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して標題化合物 (186 mg, 93 %) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく用いた。LCMS (PS-B3) R_t 2.40分 [$M-CO_2H$]⁻ 249。

40

【0445】

82D. 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - プロピオンアミド

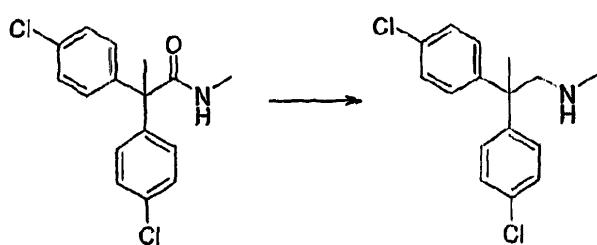
【化186】



2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸の代わりに3-(4-ブロモ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-プロピオン酸を用いること以外は実施例 10 8Dに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-B3) R_t 3.40分 $[M+H]^+$ 308。

【0446】

82E. [2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-プロピル]-メチル-アミン
【化187】



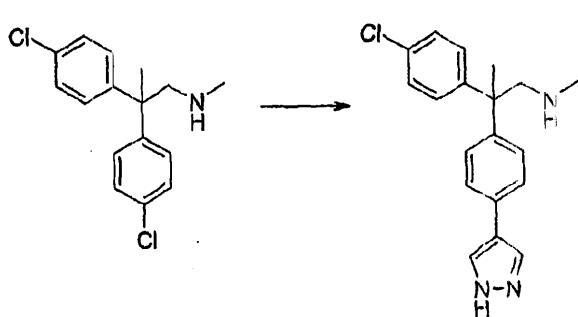
10

2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-N-メチル-プロピオンアミドの代わりに3-(4-ブロモ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-N-メチル-プロピオンアミドを用いること以外は実施例 8Eに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (FL-A) R_t 2.35分 $[M+H]^+$ 294。

【0447】

82F. {2-(4-クロロ-フェニル)-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピル}-メチル-アミン

【化188】



20

30

実施例1で示した手順に従い、[2,2-ビス-(4-クロロ-フェニル)-プロピル]-メチル-アミンを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LCMS (PS-A3) R_t 6.94分 $[M+H]^+$ 326。 1H NMR (Me-d₃-OD) 1.86 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.89 (2H, s), 7.26-7.33 (4H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.68 (2H, d), 8.35 (2H, s)。

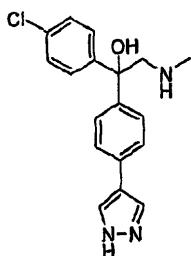
40

【0448】

実施例83

1-(4-クロロ-フェニル)-2-メチルアミノ-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノール

【化189】



メチルアミンの代わりにエタノールアミンを用いること以外は実施例79A、79Bおよび79Dに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-A3) R_t 5.28分 $[M+H]^+$ 328, $[M-H_2O+H]^+$ 310。 1H NMR ($Me-d_3$ -OD) 2.38 (3H, s), 3.34 (2H, s), 7.28-7.31 (2H, m), 7.41-7.46 (4H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.92 (2H, s)。

【0449】

実施例84

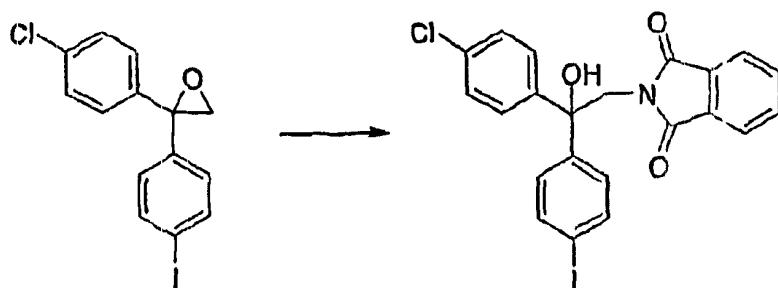
2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノール

84A. 2-[2-(4-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヨード-フェニル)-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン

【化190】

10

20



THF (5mL) および DMSO (2mL) 中、2-(4-クロロ-フェニル)-2-(4-ヨード-フェニル)-オキシラン^{*} (571mg, 1.60mmol) およびカリウムフタルイミド (340mg, 1.84mmol) の混合物を100℃で20時間加熱した。この混合物を真空濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水およびブライン (×2) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを、酢酸エチル/石油の勾配 (2.5%~100%)、次いで、10%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO_2) により精製し、標題化合物を得た (273mg, 34%)。LCMS (PS-A2) R_t 3.22分 $[M+H]^+$ 504。

30

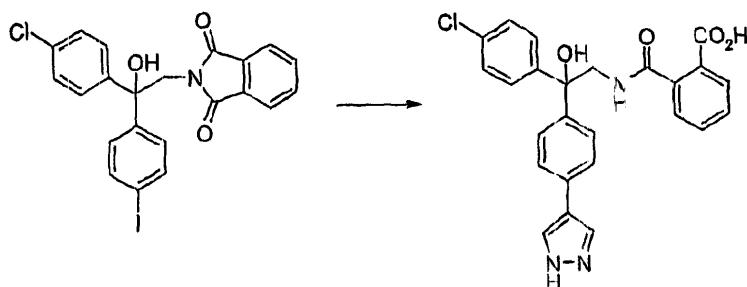
* この出発材料は、実施例79Aに記載の方法によって製造することができる。

【0450】

84B. N-[2-(4-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル]-フタラミン酸

40

【化191】



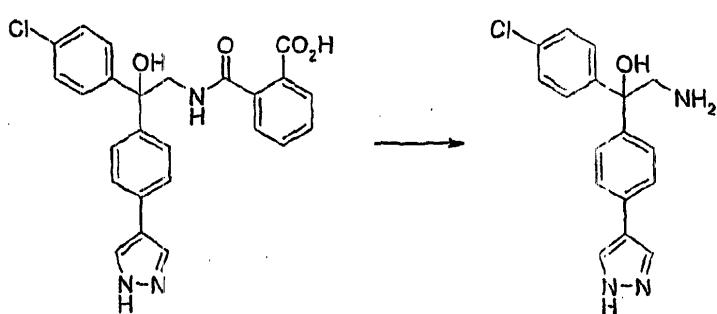
50

触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いること以外は実施例1で示した手順に従い、2-[2-(4-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヨード-フェニル)-エチル]-イソインドール-1,3-ジオンを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LCMS (PS-A2) R_t 2.62分 [M-H]⁺ 460。

【0451】

84C. 2-アミノ-1-(4-クロロ-フェニル)-1-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エタノール

【化192】



10

N-(2-(4-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-エチル)-フタラミン酸の代わりにN-(2-(4-クロロ-フェニル)-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-メトキシ)-エチル)フタラミン酸を用いること以外は実施例49Dに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-A3) R_t 6.29分 [M-H₂O+H]⁺ 296。¹H NMR (Me-d₃-OD) 3.29-3.38 (2H, m), 7.32 (2H, d), 7.41-7.46 (4H, m), 7.55 (2H, d), 7.94 (2H, s)。

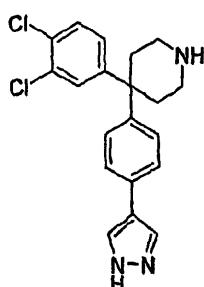
20

【0452】

実施例85

4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン

【化193】



30

1,2-ジクロロベンゼンの代わりにクロロベンゼンを用いること以外は実施例14に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-B4) R_t 7.20分 [M+H]⁺ 372。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.62-2.69 (2H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 7.34 (1H, dd), 7.46-7.52 (3H, m), 7.53 (1H, d), 7.72 (2H, d), 8.56 (2H, s)。

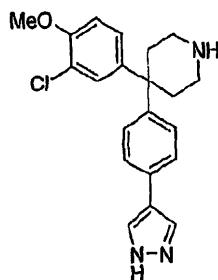
40

【0453】

実施例86

4-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン

【化194】



2 - クロロアニソールの代わりにクロロベンゼンを用いること以外は実施例 14 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-B4) R_t 6.24分 $[M+H]^+$ 368。 1H NMR (Me-d₃-OD) 2.62-2.75 (4H, m), 3.23 (4H, 見掛け t), 3.86 (3H, s), 7.06 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.69 (2H, d), 8.57 (2H, s)。

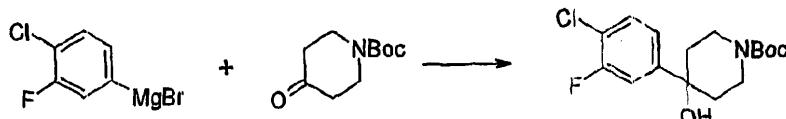
【0454】

実施例 87

4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

87A. 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化195】

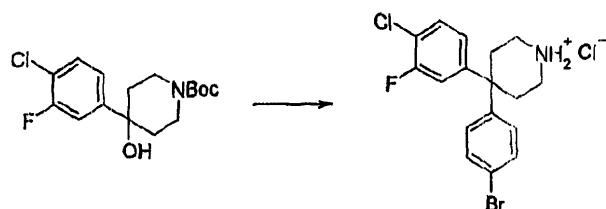


窒素下、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニルマグネシウムプロミドの溶液 (15 ml、7.5 mmol、THF 中 0.5 M) を 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (1.02 g, 5.1 mmol) に加えた。24 時間後、飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、有機溶媒を真空中で除去した。この混合物を酢酸エチルで抽出した後、この抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して残渣を得、これを、酢酸エチル / 石油の勾配 (0% ~ 20%) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (511 mg, 30%)。 1H NMR (Me-d₃-OD) 1.48 (9H, s), 1.67 (2H, br.d), 1.92 (2H, td), 3.16-3.29 (2H, m), 3.99 (2H, br.d), 7.27 (1H, dd), 7.38 (1H, dd), 7.42 (1H, t)。

【0455】

87B. 4 - (4 - プロモ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン

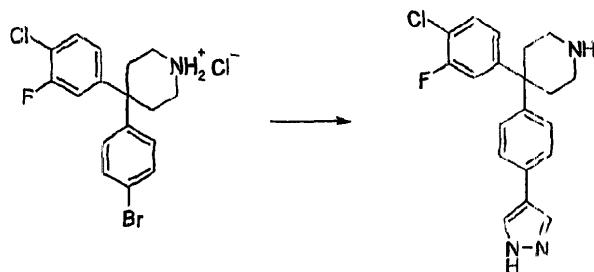
【化196】



プロモベンゼンの代わりにクロロベンゼンを用いること以外は実施例 42B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-A2) R_t 2.43分 $[M+H]^+$ 368。

87C. 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

【化197】



触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いること以外
は実施例1で示した手順に従い、4-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-
フルオロ-フェニル)-ピペリジンを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。
LCMS (PS-A3) R_t 7.11分 $[M+H]^+$ 356。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.62-2.80 (4H, m), 3.18-3.30 (溶媒と一部重複, 4H, m), 7.23 (1H, t), 7.34-7.39 (1H, m), 7.22 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.43-7.49 (3H, m), 7.71 (2H, d), 8.55 (2H, s)。

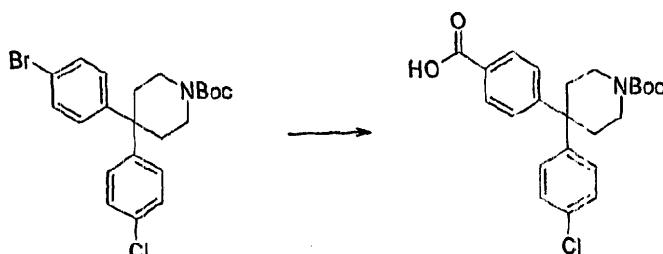
【0456】

実施例88

4-{4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン-4-イル}-安息香酸

88A. 4-(4-カルボキシ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化198】



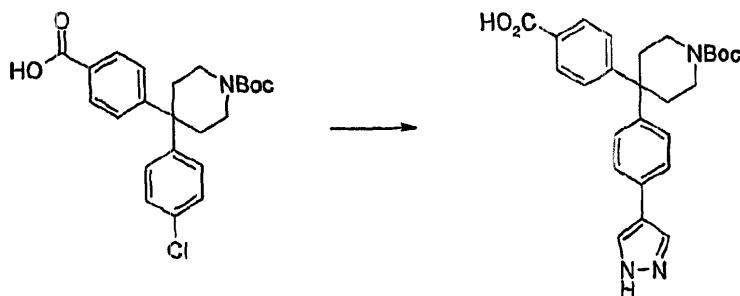
窒素下、THF (5 mL) 中、4-(4-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル* (888 mg, 1.97 mmol) の溶液を-78まで冷却した。n-ブチルリチウムの溶液 (1.5 mL、ヘキサン中 1.6 M) を滴下し、混合物をこの温度で 25 分間維持した。二酸化炭素ガス (ドライアイスから発生させ、塩化カルシウムペレットのカラムを通して乾燥させたもの) をこのアニオン溶液に 80 分間通じた後、この混合物を室温まで温めた。溶媒を真空中で除去した後、残渣を 1 N 塩酸とジエチルエーテルとで分液した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。合わせた水相をさらに酢酸エチルで抽出し、この抽出液もまた乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、エーテル抽出液と合わせ、濃縮し、4-(4-カルボキシ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (889 mg)。LCMS (PS-A2) R_t 3.52分 $[M-^t\text{Bu}+\text{H}]^+$ 360。

* この出発材料は、実施例14A、その後、実施例48Aに記載の方法によって製造することができる。

【0457】

88B. 4-(4-カルボキシ-フェニル)-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化199】



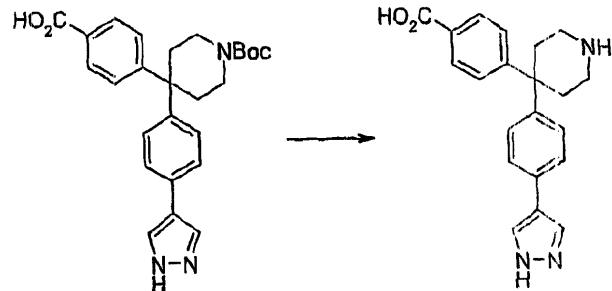
10

実施例1で示した手順に従い、4-(4-カルボキシフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを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)-1H-ピラゾールと反応させ、標題化合物した。LCMS (PS-A2) R_t 2.92分 $[M+H]^+$ 448。

【0458】

88C. 4-[4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン-4-イル]-安息香酸

【化200】



20

4-(4-カルボキシフェニル)-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (26mg, 0.06mmol) をジオキサン (2mL) および1N塩酸 (2mL) に溶解した。24時間後、この混合物を真空濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、標題化合物を塩酸塩として得た (22mg, 90%)。

30

LCMS (PS-A3) R_t 5.22分 $[M+H]^+$ 348。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.70-2.82 (4H, m), 3.26 (4H, 見掛け t), 7.46 (2H, d), 7.51 (2H, m), 7.68 (2H, d), 8.00 (2H, d), 8.47 (2H, s)。

【0459】

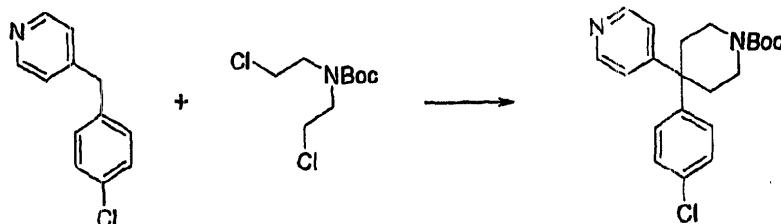
実施例89

4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-4[4,4']ビピリジニル

89A. 4-(4-クロロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[4,4']ビピリジニル-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

【化201】



窒素下、トルエン (10mL) 中、ビス-(2-クロロ-エチル)-カルバミン酸tert

50

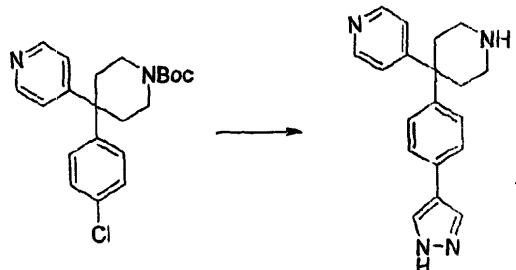
r t - プチルエステル^{*} (1.54 g, 6.36 mmol) の溶液を氷中で冷却した。4 - (4 - クロロ - ベンジル) - ピリジン (1.30 g, 6.36 mmol) を加え、次いで、ナトリウムヘキサメチルジシラジド溶液 (10 mL, 20 mmol, THF 中 2 M) を 2 分間かけて加えた。この混合物を 0 で 3.5 時間攪拌した後、室温まで温め、さらに 20 時間攪拌した。メタノールを加えた後、この混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチルに取り、1 N 塩酸 (× 3) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して残渣を得、これを、ジクロロメタン中 2 M メタノールアンモニアの勾配 (1% ~ 5%) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製した。50% 酢酸エチル / 石油で溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により第二の精製を行い、標題化合物を得た (16 mg, 0.7%)。LCMS (PS-A2) R_t 2.65 分 [M+H]⁺ 373。 10

* この出発材料は、J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, p3444-3450 に記載の方法によって製造することができる。

【0460】

89B. 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - [4, 4'] ビピリジニル

【化202】



10

20

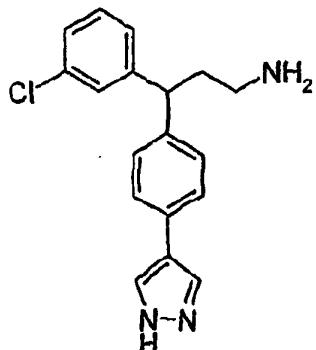
実施例 1 で示した手順に従い、4 - (4 - クロロ - フェニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [4, 4'] ビピリジニル - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステルを 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールと反応させた後、ジオキサン中 4 M HCl で処理し、標題化合物を得た。LCMS (PS-B4) R_t 4.28 分 [M+H]⁺ 305。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.76 (2H, br.t), 3.01 (2H, br.d), 3.24 (2H, br.t), 3.39 (2H, br.d), 7.58 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.17 (2H, d), 8.37 (2H, s), 8.82 (2H, d)。 30

【0461】

実施例 90

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - プロピルアミン

【化203】



30

40

3 - クロロフェニルマグネシウムプロミドの代わりに 4 - クロロフェニルマグネシウムプロミドを用いること、およびアンモニアの代わりにメチルアミンを用いること以外は実施例 8 に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-B3) R_t 2.60 分 [M+H]⁺ 312。¹H

50

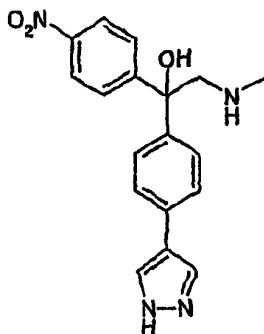
NMR (Me-d₃-OD) 2.44 (2H, 見掛け qd), 2.87 (2H, dd), 4.14 (1H, t), 7.24 (1H, dt), 7.27-7.33 (2H, m), 7.34 (1H, t), 7.42 (2H, d), 7.68 (2H, d), 8.58 (2H, s)。

【0462】

実施例91

2 - メチルアミノ - 1 - (4 - ニトロ - フェニル) - 1 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エタノール

【化204】



10

(4 - プロモ - フェニル) - (4 - ニトロ - フェニル) - メタノンの代わりに (4 - クロロ - フェニル) - (4 - ヨード - フェニル) - メタノンを用いること以外は実施例83に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-A) R_t 1.79 [M+H]⁺ 339。¹H NMR (Me-d₃-OD) 8.27 (2H, d), 7.98 (2H, s), 7.80 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.52 (2H, d), 4.00 (2H, dd), 2.73 (3H, s) - CH(OH) シグナルはウォーターピーク下にあると推測される。

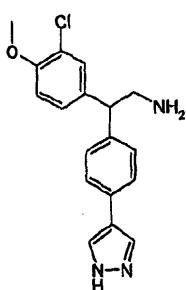
20

【0463】

実施例92

2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン

【化205】



30

1 - (4 - プロモ - フェニル) - 2 - メチルアミノ - エタノールの代わりに 2 - アミノ - 1 - (4 - プロモ - フェニル) - エタノールを用いること、およびクロロベンゼンの代わりに 2 - クロロアニソールを用いること以外は実施例87Bおよび実施例42Cに記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-B3) R_t 2.55 [M+H]⁺ 328.20。¹H NMR (Me-d₃-OD) 3.65-3.70 (2H, d), 3.90 (3H, s), 4.30-4.35 (1H, t), 7.05-7.10 (1H, d), 7.30-7.35 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.45-7.50 (2H, d), 7.70-7.75 (2H, d), 8.60 (2H, s)。

40

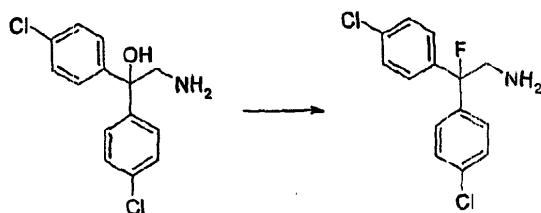
【0464】

実施例93

2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 2 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン

93A. 2, 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - エチルアミン

【化206】

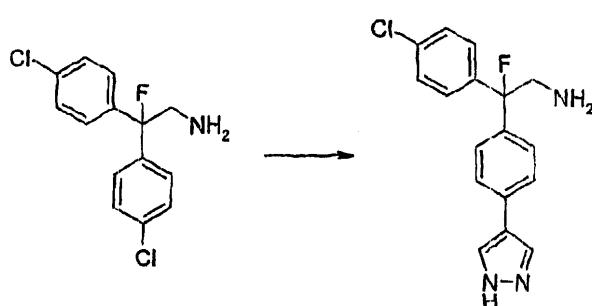


2 - アミノ - 1 , 1 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - エタノール (293 mg, 1.04 mmol) をピリジン - HF (2 ml) に冷却しながら溶解した。24時間後、この混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に希釈し、DCM で抽出した (×3)。各抽出液を乾燥させ (MgSO₄) 、濾過した後、合わせて濃縮し、残渣を、酢酸エチル中 0.5% トリエチルアミンで溶出するカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製し、標題化合物を得た (192 mg, 65%)。LCMS (PS-B3) R_t 3.34分 [M-F⁻]⁺ 266。¹H NMR (DMSO-d6) 3.41 (2H, d), 7.39-7.46 (8H, m)。

【0465】

93B. 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン

【化207】



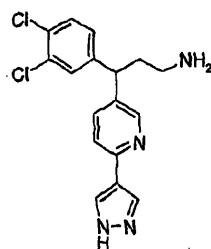
CEMマイクロ波で出力 300W を用い、100 で 5 分間加熱を行うこと以外は実施例 1 で示した手順に従い、2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - フルオロ - エチルアミンを 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールと反応させ、標題化合物を得た。LCMS (PS-B4) R_t 6.69分 [M-F⁻]⁺ 296。¹H NMR (Me-d₃-OD) 4.04 (2H, d), 7.47-7.55 (6H, m), 7.77 (2H, d), 8.41 (2H, d)。

【0466】

実施例 94

3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - プロピルアミン

【化208】



6 - クロロ - ニコチノニトリルの代わりに 6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルバルデヒドを用いること、および 3 - メチル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - ボロン酸の代

10

20

30

40

50

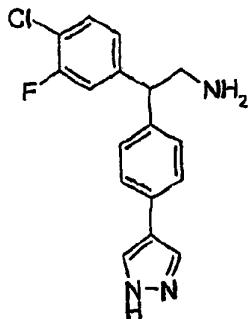
わりに 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - ボロン酸を用いること以外は実施例 60 に記載の手順に従い、その後、実施例 8 に記載の手順に従い、標題化合物を得ることができた。

【0467】

実施例 95

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン

【化209】



10

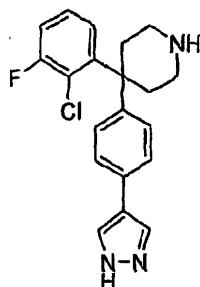
4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルの代わりに (2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルを用いること以外は実施例 8 20 7 に記載の手順に従い、標題化合物を得ることができた。

【0468】

実施例 96

4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - ピペリジン

【化210】



30

クロロベンゼンの代わりに 1 - クロロ - 2 - フルオロベンゼンを用いること以外は実施例 14 に記載の手順に従い、標題化合物を得ることができる。

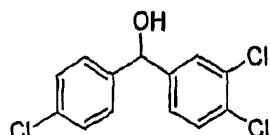
【0469】

実施例 97

1 - { (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル} - ピペラジン

97A. (4 - クロロ - フェニル) - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - メタノール

【化211】



40

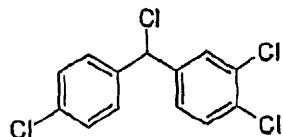
市販のクロロフェニルマグネシウムプロミドと 3, 4 - ジクロロベンズアルデヒドを、J. Medicinal Chem., (2000), 43(21), 3878-3894 に記載の方法に従ってともに反応させ、標題化合物を得ることができる。

50

【 0 4 7 0 】

97B. 1,2-ジクロロ-4-[クロロ-(4-クロロ-フェニル)-メチル]-ベンゼン

【化 2 1 2】

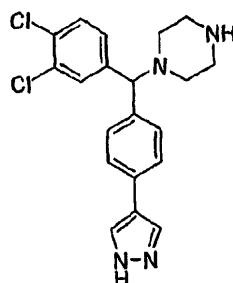


実施例 9 7 A の生成物を、Organic Letters, (2003), 5(8), 1167-1169に記載の方法に従い、 SO_2 、 Cl_2 と反応させ、標題化合物を得ることができる。

2
【 0 4 7 1 】

97C. 1 - { (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - メチル } - ピペラジン

【化 2 1 3】



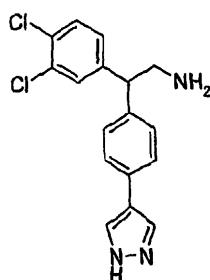
標題化合物は、Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi (2002), 12(3), 125-129に記載の方法および条件を用いることで、実施例 9 7 C の化合物から製造することができる。

【 0 4 7 2 】

実施例 9 8

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチルアミン

【化 2 1 4】



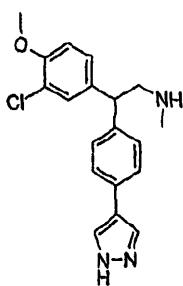
実施例 4 2 Bにおいてクロロベンゼンの代わりに 1, 2 - デクロロ - ベンゼンを用いること以外は実施例 4 2 に記載の手順に従い、標題化合物を得ることができる。

【 0 4 7 3 】

実施例 9 9

{ 2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン

【化215】



10

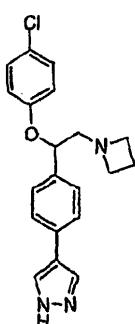
工程42Bにおいてクロロベンゼンの代わりに2-クロロアニソールを用いること以外は実施例42に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LC/MS: (PS-A2) R_t 2.03[M+H]⁺ 342。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.45 (3H, s), 3.22 (2H, d), 3.85 (3H, s), 4.15 (1H, t), 7.04 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.27-7.34 (3H, m), 7.55 (2H, d), 7.92 (2H, s)。

【0474】

実施例100

4-[4-[2-アゼチジン-1-イル-1-(4-クロロ-フェノキシ)-エチル]-フェニル]-1H-ピラゾール

【化216】



20

メチルアミンの代わりにアゼチジンを用いること以外は実施例42Aに記載の手順に従い、また、実施例45の手順に従い、標題化合物を得ることができた。

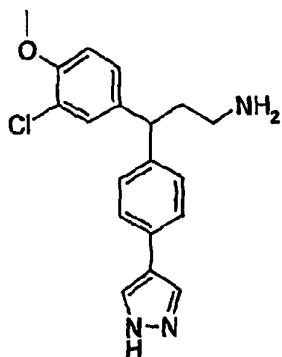
30

【0475】

実施例101

3-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピルアミン

【化217】



40

工程61Aにおいてイミダゾールの代わりにカリウムフタルイミドを用いること、および61Bにおいてクロロベンゼンの代わりに1-クロロ-2-メトキシ-ベンゼンを用いること以外は実施例61に記載の手順に従い、その後、実施例84Bおよび84Cで示した条件下でフタロイル保護基を除去することで、標題化合物を製造することができる。

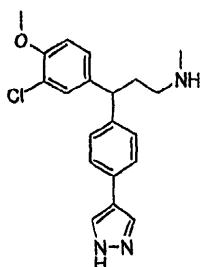
50

【0476】

実施例102

{3-[3-(クロロ-4-メトキシ-フェニル)-3-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-プロピル}-メチル-アミン

【化218】



10

実施例61Aにおいてイミダゾールの代わりにメチルアミンを用いること、および実施例61Bにおいてクロロベンゼンの代わりに1-クロロ-2-メトキシ-ベンゼンを用いること以外は実施例61に記載の手順に従い、標題化合物を得ることができる。

【0477】

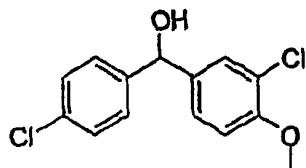
実施例103

1-[3-(クロロ-4-メトキシ-フェニル)-(4-クロロ-フェニル)-メチル]-ピペラジン

20

103A. (3-(クロロ-4-メトキシ-フェニル)-(4-クロロ-フェニル)-メタノール

【化219】



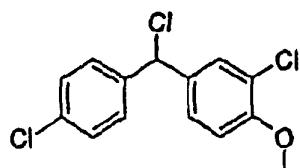
30

標題化合物は、3,4-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに3-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒドを用いること以外は実施例97Aの方法を用いて製造することができる。

【0478】

103B. 2-クロロ-4-[クロロ-(4-クロロ-フェニル)-メチル]-1-メトキシ-ベンゼン

【化220】



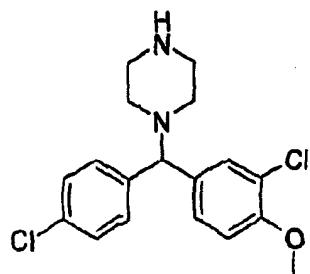
40

実施例103Aのヒドロキシ化合物は、実施例97Bの方法に従って標題のクロロ化合物に変換することができる。

【0479】

103C. 1-[3-(クロロ-4-メトキシ-フェニル)-(4-クロロ-フェニル)-メチル]-ピペラジン

【化221】



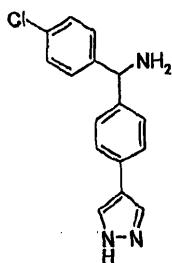
標題化合物は、実施例103Bの生成物から実施例97Cの方法に従って製造すること 10
ができる。

【0480】

実施例104

C - (4 - クロロ - フェニル) - C - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル
] - メチルアミン

【化222】



20

2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニルエチルアミン塩酸塩の代わりに C , C - ピ
ス - (4 - クロロ - フェニル) - メチルアミンを用いること以外は実施例1に記載の手順
に従い、標題化合物を得ることができた。

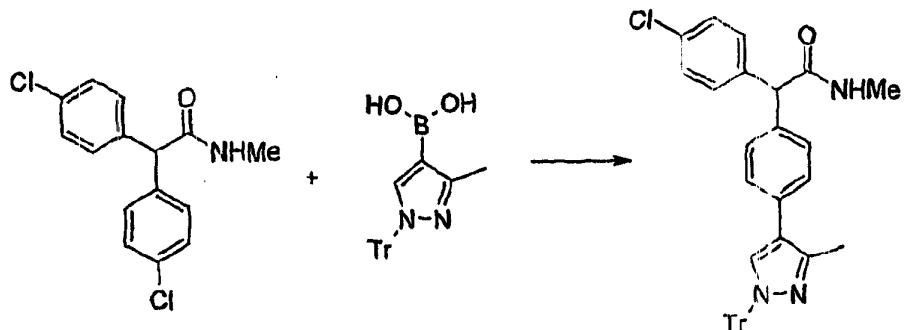
【0481】

実施例105

{2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イ
ル) - フェニル] - エチル} - メチル - アミン

105A. 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - 2 - [4 - (3 - メチル - 1
- トリチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド

【化223】



40

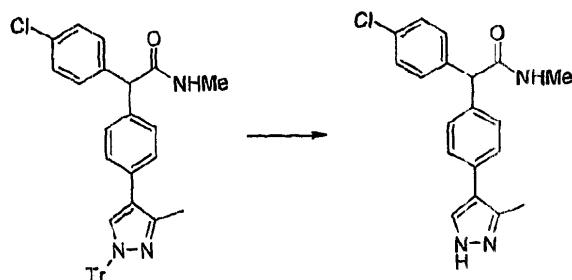
2 , 2 - ビス - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - アセトアミドは、実施例21
aの方法を用い、市販の対応するカルボン酸とメチルアミンを反応させることで製造した
。このN - メチル - アセトアミド化合物を次に、実施例1に記載の方法により標題化合物
に変換した。LCMS (PS-B3) R_t 4.21分, m/z [M+H]⁺ 582。

【0482】

105B. 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - メチル - 2 - [4 - (3 - メチル - 1

50

H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アセタミド
【化 224】



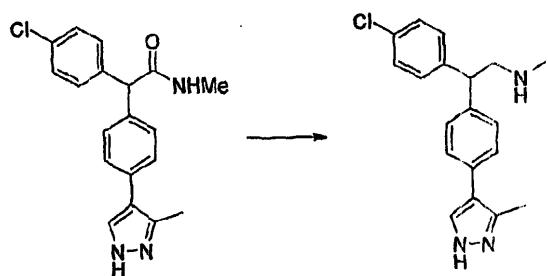
10

実施例 1 0 4 A のトリチル保護化合物を実施例 6 0 D に記載の方法により脱保護し、標題化合物を得た。LCMS (PS-B3) R_t 2.41分; m/z [M+H]⁺ 340。¹H NMR (メタノール-d4) 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.95 (1H, s), 7.29-7.34 (6H, m), 7.41 (2H, d), 7.69 (1H, s)。

[0 4 8 3]

105C. { 2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - エチル } - メチル - アミン

【化 225】



20

実施例 2 0 B に記載の手順に従い、標題化合物を得た。LCMS (PS-B3) R_t 2.8分; m/z [M+H]⁺ 326。¹H NMR (メタノール-d4) 2.52 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.80 (2H, d), 4.46 (1H, t), 7.41 (4H, s), 7.49 (2H, d), 7.54 (2H, d), 8.24 (1H, s)。

[0 4 8 4]

30

生物活性

実施例 106

PKAキナーゼ阻害活性（IC₅₀）の測定

本発明の化合物のPK阻害活性を、Upstate Biotechnology(14-440)製のPKA触媒ドメインおよびこれもUpstate Biotechnology製(12-257)の、基質としての9残基PKA特異的ペプチド(GRTGRRNSI)を用いて試験した。20mM MOPS pH 7.2、40μM ATP/³³P-ATPおよび5μM基質を含むバッファー中、終濃度1nMの酵素を用いる。化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)溶液にDMSO終濃度2.5%で加える。この反応を20分間進行させた後、過剰量のオルトリリン酸を加えて反応を急冷する。次に、組み込まれなかった³³P-ATPを、ミリポアMAPHフィルターブレート上のリン酸化タンパク質から分離する。これらのブレートを洗浄し、シンチラントを加えた後、Packard Topcountでブレートをカウントする。PKB活性を50%阻害するのに必要な試験化合物の濃度(IC₅₀)を決定するため、PKA活性の阻害%を算出し、プロットする。

[0 4 8 5]

実施例 1、4、43、44、45、46、47、48、49、52、54、59、63、66、67、73、78、79、81、82、83、84、85、86および90の化合物の IC_{50} 値は $1 \mu M$ 未満であり、一方、実施例 5、7 および 80 の IC_{50} 値は $15 \mu M$ である。

[0 4 8 6 1]

50

実施例 107

P K B キナーゼ阻害活性 (IC₅₀) の測定

化合物によるタンパク質キナーゼB (P K B) 活性の阻害は、P K B - P I Fとして記載され、また、Yangら (Nature Structural Biology 9, 940-944 (2002)) に詳しく記載されている融合タンパク質を用い、本質的に Andjelkovic et al. (Mol. Cell. Biol. 19, 5061-5072 (1999)) により記載されているようにして測定することができる。Yangらによつて記載されているよう、このタンパク質を精製し、P D K 1で活性化させる。Calbiochem (123900) から入手したペプチド A K T i d e - 2 T (H - A - R - K - R - E - R - T - Y - S - F - G - H - H - A - OH) を基質として用いる。20 mM MOPS pH 7.2、30 μM ATP / ³³P - ATP および 25 μM 基質を含むバッファー中終濃度 0.6 nM の酵素を用いる。化合物を、DMSO 終濃度が 2.5 % となるように DMSO 溶液に加える。反応を 20 分間進行させた後、過剰量のオルトリシン酸を加えて活性を急冷する。この反応混合物をホスホセルロースフィルターに移し、これにペプチドが結合し、使われなかつた ATP を洗浄する。洗浄後、シンチラントを加え、組み込まれた活性をシンチレーション計数によって測定する。

【0487】

P K B 活性を 50 % 阻害するのに必要な試験化合物の濃度 (IC₅₀) を決定するため、P K B 活性の阻害 % を算出し、プロットする。

【0488】

上記のプロトコールによれば、実施例 1、4、8～10、12～17、20～23、25～31、33～35、43、44、46、47、49～52、54、56、57、59、61、63、65、66、69、71～73、76～79、81～87、90、91、94 および 104 の化合物の IC₅₀ 値は 1 μM 未満であることが分かり、一方、実施例 2、3、5、6、7、11、18、19、24、32、36、45、48、53、55、58、60、64、67、68、75、80 および 89 の各化合物の IC₅₀ 値は 5 μM であり、実施例 40、41、62 および 70 の各化合物の IC₅₀ 値は 50 μM 未満である。

【0489】

医薬処方物

実施例 108

(i) 錠剤処方物

化合物 50 mg と、希釈剤としてのラクトース (B P) 197 mg、および滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウム 3 mg とを混合し、公知の方法で圧縮して錠剤を形成することにより、式 (I) の化合物を含有する錠剤組成物を製造する。

【0490】

(ii) カプセル剤

式 (I) の化合物 100 mg とラクトース 100 mg を混合し、得られた混合物を標準的な不透明ゼラチン硬カプセルに充填することにより、カプセル剤を製造する。

【0491】

(iii) 注射処方物 I

注射投与用の非経口組成物は、有効化合物濃度 1.5 重量 % となるように、10 % プロピレングリコールを含有する水に式 (I) の化合物 (例えば、塩形態) を溶解することにより製造することができる。次に、この溶液を濾過除菌し、アンプルに充填し、密閉する。

【0492】

(iv) 注射処方物 II

注射用非経口組成物は、式 (I) の化合物 (例えば、塩形態) (2 mg / ml) とマンニトール (50 mg / ml) を水に溶解し、この溶液を濾過除菌し、密閉可能な 1 ml バイアルまたはアンプルに充填することにより製造する。

【0493】

10

20

30

40

50

(iv) 皮下注射処方物

皮下投与用組成物は、式(Ⅰ)の化合物を、濃度5mg/mlとなるように医薬級のコーン油と混合することにより製造する。この組成物を除菌し、好適な容器に充填する。

【0494】

同等物

上記の実施例は、本発明を説明する目的で記載したものであり、本発明の範囲を限定するものではない。数多くの変形や変更を、本発明の原理から逸脱することなく、上記に記載し、かつ、実施例で示した本発明の特殊な実施形態に対してなし得ることは、容易に理解されるところであろう。このような変形や変更は総て本願に含まれるものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/10
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	C 0 7 D 413/10
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5 A 6 1 P 35/00 A 6 1 P 35/02

(31)優先権主張番号 60/577,843

(32)優先日 平成16年6月8日(2004.6.8)

(33)優先権主張国 米国(US)

(73)特許権者 504132021

ジ・インスティチュート・オブ・キャンサー・リサーチ：ロイヤル・キャンサー・ホスピタル
 イギリス・グレーター・ロンドン・SW7・3RP・ロンドン・オールド・ブロンプトン・ロード
 • 1 2 3

(74)代理人 100075812

弁理士 吉武 賢次

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100094640

弁理士 紺野 昭男

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(72)発明者 バレリオ、ベルディーニ

イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 ゴードン、サクスティー

イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 マリヌス、レーンデルト、フェルドンク

イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 スティーブン、ジョン、ウッドヘッド

イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 ポール、グラハム、ワイアット

イギリス国ダンディー、ダウ、ストリート、ユニバーシティー、オブ、ダンディー、ディビジョン
 、オブ、バイオロジカル、ケミストリー、アンド、モレキュラー、バイオロジー

(72)発明者 ロバート、ジョージ、ボイル

- イギリス国ケンブリッジ、キャサリン、ストリート、30
(72)発明者 ハンナ、フィオナ、ソア
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
(72)発明者 デイビッド、ウインター、ウォーカー
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
(72)発明者 イアン、コリンズ
イギリス国サットン、コットウォルド、ロード、15、キャンサー、リサーチ、ユーケイ
(72)発明者 ロバート、ダウンハム
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
(72)発明者 ロビン、アーサー、エリス、カー
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開2000-016984(JP, A)
国際公開第01/032653(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/12-413/10

CA/REGISTRY(STN)