

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6329170号  
(P6329170)

(45) 発行日 平成30年5月23日 (2018. 5. 23)

(24) 登録日 平成30年4月27日 (2018. 4. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14 C S P

A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4155 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

請求項の数 28 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-545891 (P2015-545891)  
 (86) (22) 出願日 平成25年12月6日 (2013. 12. 6)  
 (65) 公表番号 特表2016-501246 (P2016-501246A)  
 (43) 公表日 平成28年1月18日 (2016. 1. 18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/073692  
 (87) 国際公開番号 W02014/089495  
 (87) 国際公開日 平成26年6月12日 (2014. 6. 12)  
 審査請求日 平成28年12月5日 (2016. 12. 5)  
 (31) 優先権主張番号 61/734, 705  
 (32) 優先日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/831, 700  
 (32) 優先日 平成25年6月6日 (2013. 6. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507416218  
 ケモセントリックス、インコーポレイティ  
 ド  
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 940  
 43, マウンテン ビュー, モード アベ  
 ニュ 850  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

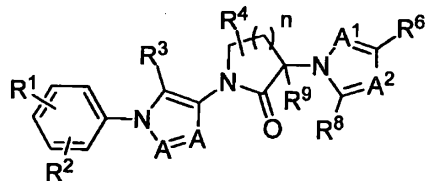
(54) 【発明の名称】 ジアゾールラクタム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造：

【化 1】



10

〔式中、

n は、0 ~ 3 の整数であり；

各 A は、N 及び C H から成る群から独立して選択され；

A<sup>1</sup> は、N 又は C ( R<sup>5</sup> ) であり；A<sup>2</sup> は、N 又は C ( R<sup>7</sup> ) であり；R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン、C N、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル、C<sub>2-8</sub> ア

20

ルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、及び3 -、4 -、5 -又は6 -員のヘテロシクロアルカンから成る群からそれぞれ独立して選択され、ここでヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子はN、O及びSから選択され、そして $R^1$ 及び $R^2$ のアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3個の $R^a$ で置換され；

$R^3$ は、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、アリール、5 -又は6 -員のヘテロアリール、及び3 -、4 -、5 -又は6 -員のヘテロシクロアルカンから成る群から選択されるメンバーであり、ここでヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子はN、O及びSから選択され、そして $R^3$ のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3個の $R^a$ で置換され；

$R^4$ は、H、 $-OR^a$ 、及び $-OR^a$ で任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルから成る群から選択されるメンバーであり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、アリール、5 -又は6 -員のヘテロアリール、及び3 -、4 -、5 -又は6 -員のヘテロシクロアルカンから成る群からそれぞれ独立して選択され、ここでヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子はN、O及びSから選択され、そして $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3個の $R^a$ で置換され；そして任意には、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の隣接するメンバーは連結され、C、O、N及びSから選択された環頂点を有する、飽和、不飽和又は芳香族である追加の5又は6員環を形成し；

$R^9$ は、H、及び $-OR^a$ で任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルから成る群から選択されるメンバーであり；そして

各 $R^a$ 及び $R^b$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルアルキル、アミノ、 $C_{1-8}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-8}$ アルキルアミノ、カルボキサミド、カルボキシ $C_{1-4}$ アルキルエステル、カルボン酸、及び $-SO_2-C_{1-8}$ アルキルから成る群から独立して選択される]

により表される化合物、その医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、又は回転異性体。

#### 【請求項2】

各 $R^1$ 及び $R^2$ が、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $-CO_2R^a$ 、 $R^a$ 及び $-SO_2R^a$ から成る群から独立して選択される、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

$R^9$ が、H又は $CH_3$ である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

下記構造：

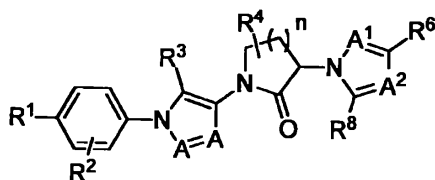
10

20

30

40

## 【化 2】



[ 式中、n は、1、2 又は 3 である ]  
により表される、請求項 1 に記載の化合物。

10

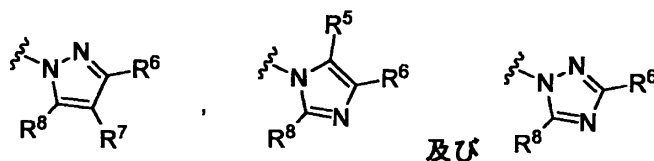
## 【請求項 5】

n が 1 である、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

N、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> を環頂点として有する環部分が、下記構造：

## 【化 3】



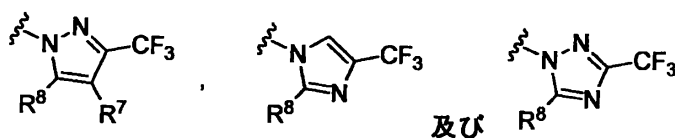
20

[ 式中、波線は、化合物の残部への結合点を示す ]  
から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

N、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> を環頂点として有する環部分が、下記構造；

## 【化 4】



30

[ 式中、  
R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、H、ハロゲン、CN、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>ヒドロキシアルキル、-OR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、及び 3 -、4 -、5 - 又は 6 - 員のヘテロシクロアルカンから成る群からそれぞれ独立して選択され、ここでヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子は N、O 及び S から選択され、そして R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3 個の R<sup>a</sup> で置換され；

40

R<sup>7</sup> は、H 又は C1 であり、そして R<sup>8</sup> は、1 又は 2 個の R<sup>a</sup> で任意に置換された C<sub>1-8</sub>アルキルであり；そして

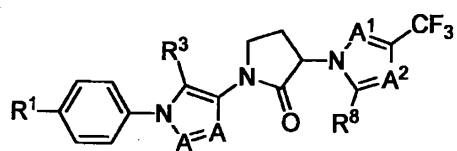
波線は、化合物の残部への結合点を示す ]  
から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

下記構造：

50

【化 5】



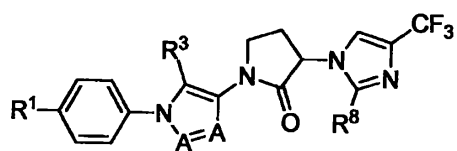
〔式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>又はFである〕  
により表される、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

下記構造：

【化 6】



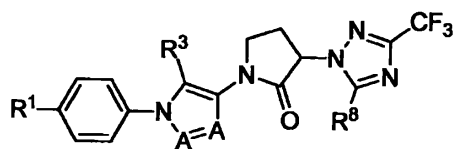
20

により表される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

下記構造：

【化 7】



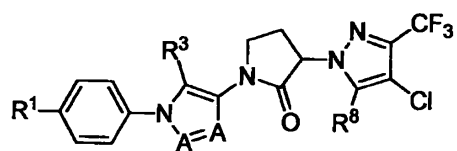
30

により表される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

下記構造：

【化 8】



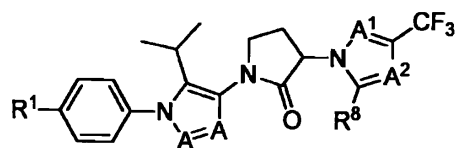
40

により表される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

下記構造：

【化 9】



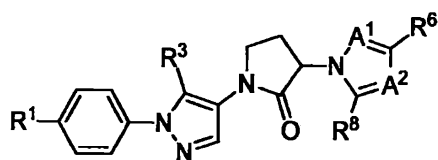
【式中、 $R^1$ はC1又はFである】  
により表される、請求項5に記載の化合物。

10

【請求項13】

下記構造：

【化10】



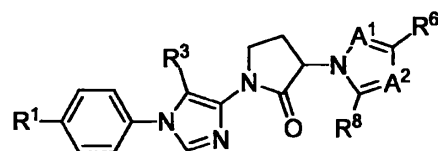
20

により表される、請求項5に記載の化合物。

【請求項14】

下記構造：

【化11】



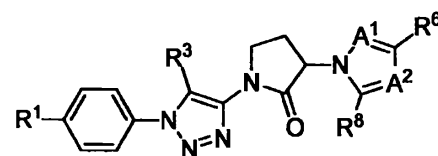
30

により表される、請求項5に記載の化合物。

【請求項15】

下記構造：

【化12】



40

により表される、請求項5に記載の化合物。

【請求項16】

$R^3$ が、H、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル及び $C_{2-8}$ アルケニルから成る群から選択される、請求項7、8、9、10、13、14又は15のいずれか一項に記載の化合物。

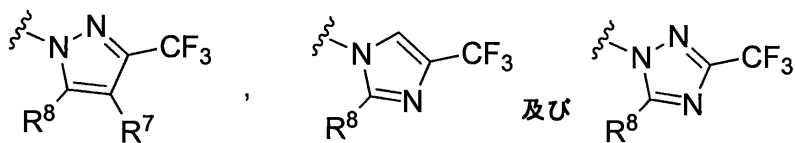
50

## 【請求項 17】

n が 1 であり；

N、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> を環頂点として有する環部分が、下記構造：

## 【化 13】



10

から成る群から選択され；

各 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が、H、ハロゲン、CN、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> 及び -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> から成る群から独立して選択され；

R<sup>3</sup> が、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル及びC<sub>2-8</sub>アルケニルから成る群から選択され；

R<sup>7</sup> が、H又はC1であり、R<sup>8</sup> が、1又は2個のR<sup>a</sup>で任意に置換された、C<sub>1-8</sub>アルキルであり；そして

R<sup>9</sup> が、H又はCH<sub>3</sub>である

請求項 1 に記載の化合物。

20

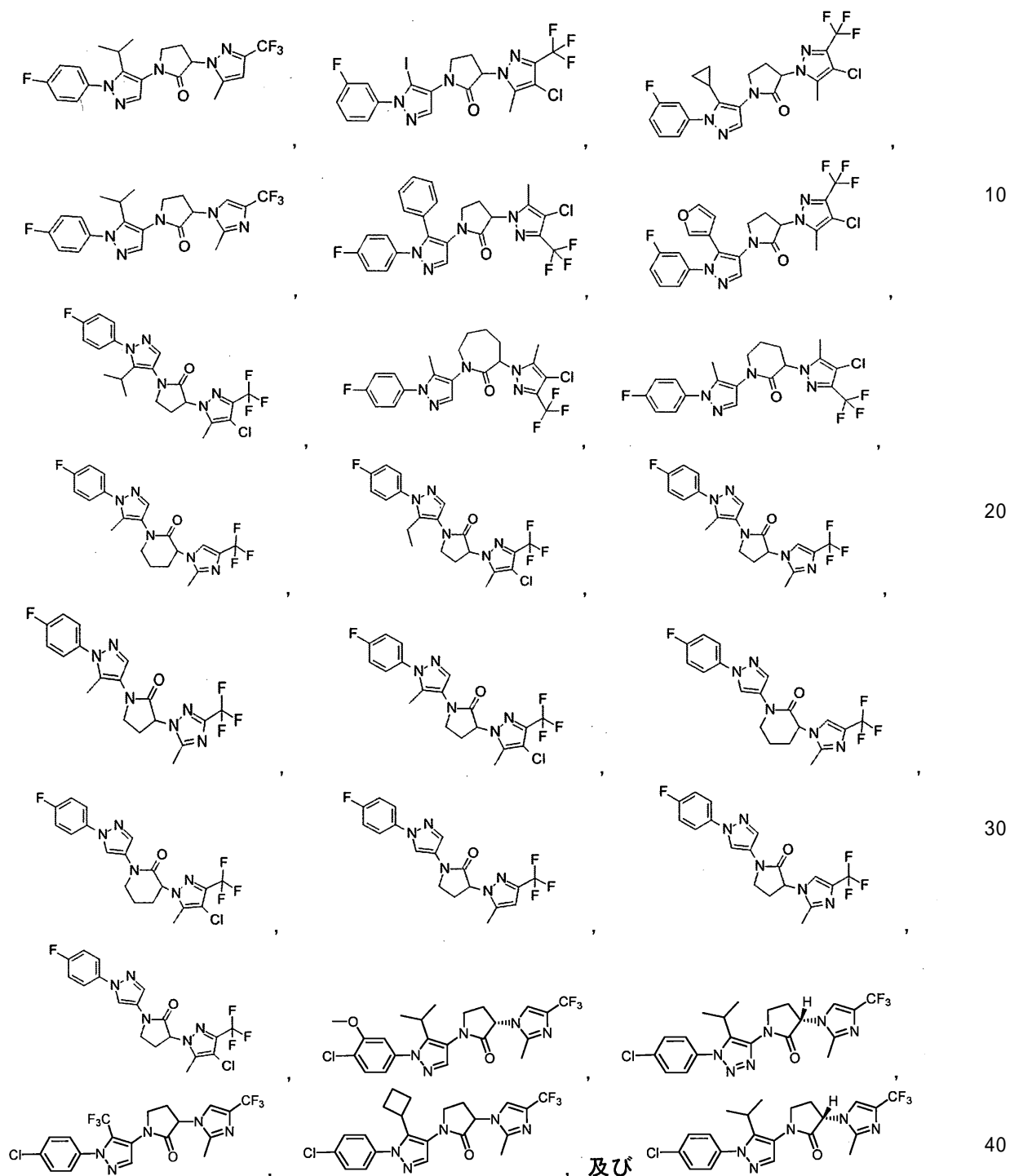
## 【請求項 18】

下記構造：

Figure 1 displays 15 chemical structures, labeled 1a through 1o, which are derivatives of a 1,3,4-oxadiazole-5-carboxamide core. The structures are arranged in a 5x3 grid. Each structure features a central oxadiazole ring system with various substituents on the pyrazole rings and the oxadiazole moiety. The substituents include fluorophenyl, chlorophenyl, trifluoromethyl, and various heterocyclic and aliphatic groups.

40

## 【化 15】



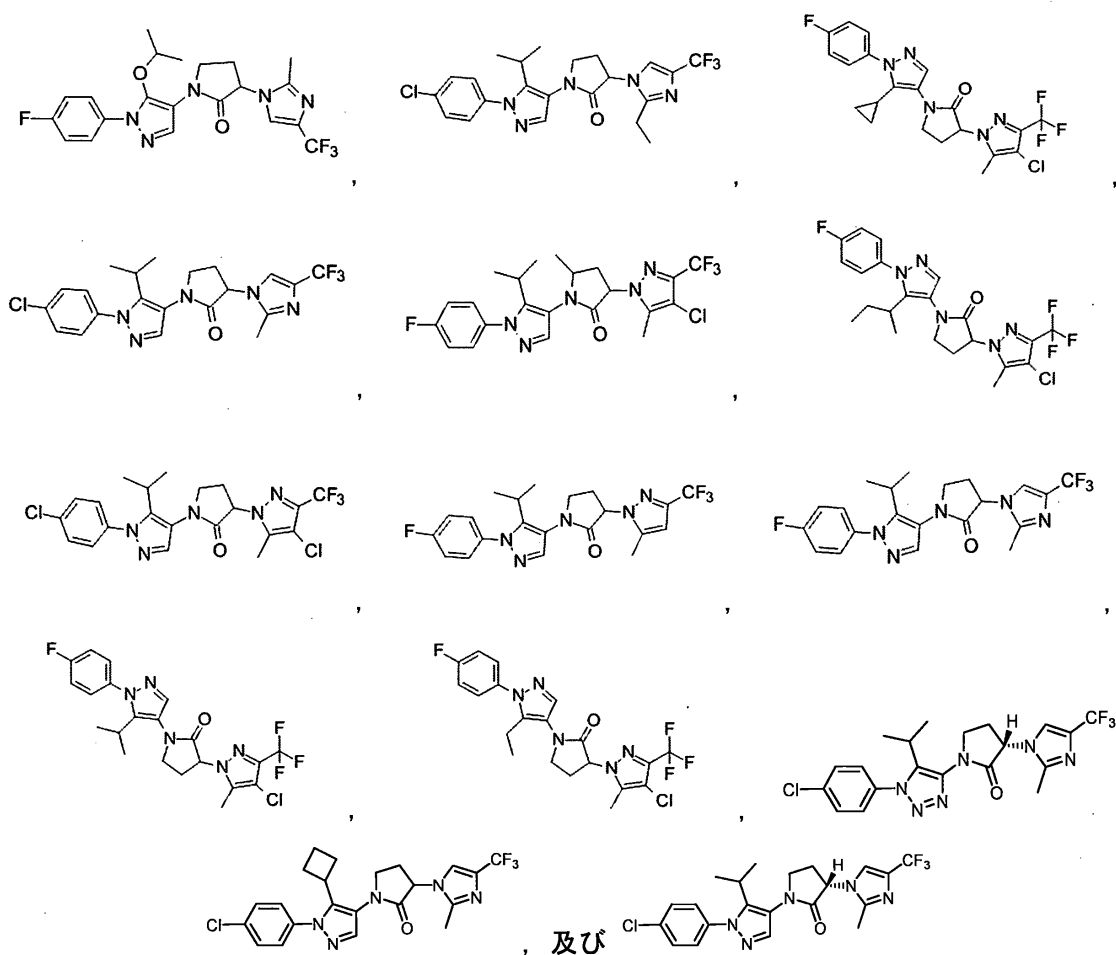
から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

## 【請求項 19】

下記構造：



## 【化 1 6】

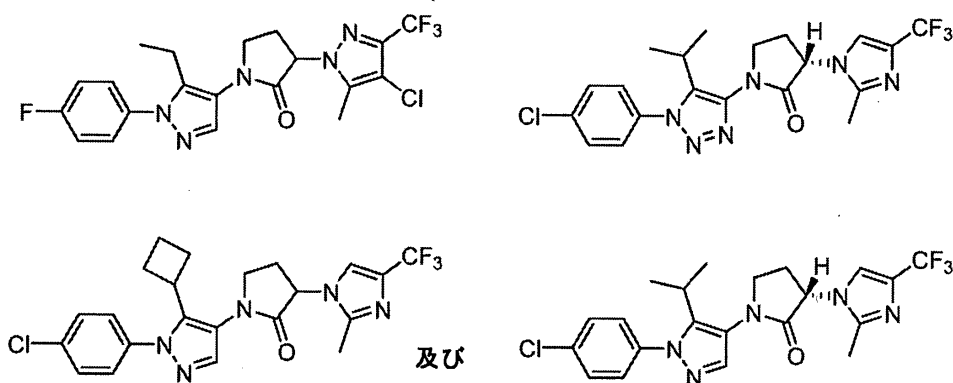


から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

## 【請求項 2 0】

下記構造：

## 【化 1 7】

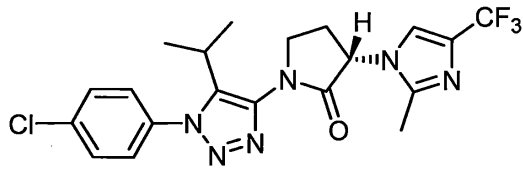


から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

## 【請求項 2 1】

下記構造：

## 【化 1 8】



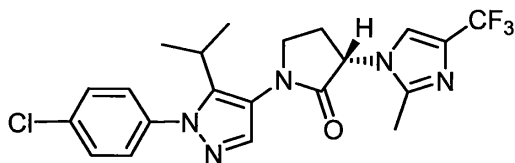
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

## 【請求項 2 2】

下記構造：

## 【化 1 9】



20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩、水和物、又は溶媒和物。

## 【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬的に許容できる賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

移植拒絶、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、血管炎、炎症性腸疾患、食物アレルギー、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、乾癬、エリテマトーデス、脳卒中、再狭窄、脳脊髄炎、関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、多発性骨髄腫及び骨粗鬆症からなる群から選択される、疾患又は状態を治療するための、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 2 5】

前記疾患又は状態が、移植拒絶、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、血管炎、炎症性腸疾患、食物アレルギー、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、乾癬、エリテマトーデス、脳卒中、再狭窄及び脳脊髄炎から成る群から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 6】

前記疾患又は状態が、関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、多発性骨髄腫及び骨粗鬆症から成る群から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 2 7】

経口、非経口、直腸、経皮、舌下、鼻内又は局所で投与される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 8】

移植拒絶、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、血管炎、炎症性腸疾患、食物アレルギー、喘息、アルツハイマー病、パーキンソン病、乾癬、エリテマトーデス、脳卒中、再狭窄、脳脊髄炎、関節リウマチ、多発性硬化症、変形性関節症、多発性骨髄腫及び骨粗鬆症からなる群から選択される、疾患又は状態を治療するための、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と、抗炎症剤、鎮痛剤、抗増殖剤、代謝阻害剤、白血球遊走阻害剤又は免疫調節剤

50

とを含む、組み合わせ医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に関する相互参照

本出願は、2013年6月6日に提出された米国特許仮出願第61/831,700号、及び2012年12月7日に提出された米国特許仮出願第61/734,705号に対する優先権の利益を主張し、それらの個々は参照により全体が本明細書に組込まれる。

【0002】

連邦政府支援の研究開発下で行われる発明に対する権利に関する声明

10

該当事項なし

【0003】

本発明は、CCR1受容体への種々のケモカイン、例えばMIP-1、ロイコタクチン、MPIF-1及びRANTESの結合の阻害において効果的である、化合物類、1又は2以上のそれらの化合物類又は医薬的に許容できるそれらの塩を含む医薬組成物を提供する。CCR1受容体のためのアンタゴニスト又はモジュレーターとして、前記化合物及び組成物は、炎症性及び免疫障害状態及び疾患の治療において有用性を有する。

【0004】

人間健康は、他方では、個人から貴重な資源を取り、そして疾病を誘発する外来性病原体を検出し、そして破壊する身体能力に依存する。白血球（白血球（WBC）：T及びBリンパ球、単球、マクロファージ、顆粒球、NK細胞、肥満細胞、樹状細胞及び免疫由来細胞（例えば、破骨細胞））、リンパ組織及びリンパ脈管を含む免疫系は、身体の防護システムである。感染に対抗するために、白血球細胞は病原体を検出するために身体全体を循環する。病原体が検出されると、先天性免疫細胞及び特に、細胞毒性T細胞が、病原体を破壊するために感染部位に補充される。ケモカインは、病原体が存在する部位を同定する免疫細胞、例えばリンパ球、単球及び顆粒球の補充及び活性化のための分子ビーコンとして作用する。

20

【0005】

病原体の免疫系の調節にもかかわらず、特定の不適切なケモカインシグナル伝達が、炎症性障害、例えばリウマチ性関節炎、多発性硬化症等を発症せしめ、そしてそれらの誘発又は維持に起因してきた。例えば、リウマチ性関節炎の場合、骨の関節における調節されていないケモカイン蓄積が浸潤性マクロファージ及びT細胞を誘引し、そして活性化する。それらの細胞の活性は、滑膜細胞増殖を誘導し、これが少なくとも部分的に、炎症及び最終的に骨及び軟骨の損失を導く（DeVries, M.E.ら、Semin Immunol 11(2):95-104 (1999)を参照のこと）。いくつかの脱髄性疾患、例えば多発性硬化症の顕著な特徴は、中枢神経系へのケモカイン介在性単球/マクロファージ及びT細胞補充である（Kennedyら、J. Clin. Immunol. 19(5):273-279 (1999)を参照のこと）。移植片への破壊的WBCのケモカイン補充が、それらの続く拒絶反応に関与している（DeVries, M.E.ら、同上を参照のこと）。ケモカインは炎症及びリンパ球発育において重要な役割を果たしているため、それらの活性を特異的に操作する能力が、現在、満足した治療法がない疾患の改善及び停止に対して莫大な影響を有する。さらに、移植片拒絶は、高価な抑制薬の一般的な及び複雑な効果を与えることなく最小化され得る。

30

40

【0006】

ケモカイン、すなわち40以上の小ペプチド群（7-10kD）は、WBC又は免疫由来の細胞上に主に発現される受容体を連結し、そしてそれらの化学誘引及び化学刺激機能を介在するためにGタンパク質結合シグナル伝達カスケードを通してシグナル伝達する。受容体は複数のリガンドを結合することができ；例えば受容体CCR1はRANTES（活性化正常T細胞上での発現調節）、MIP-1（マクロファージ炎症タンパク質）、MPIF-1/CK8、及びロイコタクチンケモカイン（中でも、より低い親和性を有する）を連結する。今日まで、24種のケモカイン受容体が知られている。免疫細胞上の

50

莫大な数のケモカイン、複数のリガンド結合受容体、及び異なった受容体プロフィールが、厳密に調節された、及び特異的な免疫応答を可能にする (Rossiら、Ann. Rev. Immunol. 18(1):217-242 (2000)を参照のこと)。ケモカイン活性は、それらの対応する受容体の調節を通して制御され、関連する炎症及び免疫学的疾患を治療し、そして器官及び組織移植を可能にする。

#### 【 0 0 0 7 】

受容体 C C R 1 及びそのケモカインリガンド、例えば M I P - 1 、 M P I F - 1 / C K 8、ロイコタクチン及び R A N T E S は、有意な治療標的を表す (Saekiら、Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)を参照のこと)。なぜならば、それらはリウマチ性関節炎、移植片拒絶 (DeVries, M.E.ら、同上を参照のこと)、及び多発性硬化症 (Fischerら、J Neuroimmunol. 110(1-2):195-208 (2000); Iziksonら、J. Exp. Med. 192(7):1075-1080 (2000); 及び Rottmanら、Eur. J. Immunol. 30(8):2372-2377 (2000)を参照のこと)に関与しているからである。実際、機能 - 遮断抗体、修飾されたケモカイン受容体リガンド及び小有機化合物が発見されており、それらのいくつかは、いくつかのケモカイン介在性疾患を予防するか、又は治療することが実証されている (Rossiら、同上に再考されている)。特に、リウマチ性関節炎の実験モデルにおいては、疾患の発生は、シグナル遮断の修飾された R A N T E S リガンドが投与される場合、低められる (Plater-Zyberkら、Immunol Lett. 57(1-3):117-120 (1997)を参照のこと)。機能遮断抗体及び小ペプチド治療法が有望であるが、それらは、投与されると、分解、すなわち非常に短い半減期の危機、及びほとんどのタンパク質の特性の開発、製造のためには法外な費用を生む。小有機化合物は、それらがしばしばインビボで長い半減期を有し、有効であるためには少ない投与量を必要とし、しばしば経口投与され得、そして結果的には安価であるので、好ましい。C C R 1のいくつかの有機アンタゴニストは、これまで記載されている (Hesselgesserら、J. Biol. Chem. 273(25):15687-15692 (1998); Ngら、J. Med. Chem. 42(22):4680-4694 (1999); Liangら、J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000); 及び Liangら、Eur. J. Pharmacol. 389(1):41-49 (2000)を参照のこと)。動物モデルにおける疾患の治療について実証される有効性の観点から (Liangら、J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000)を参照のこと)、C C R 1シグナル伝達により介在される疾患の治療に使用され得る追加の化合物を同定するための研究が継続している。

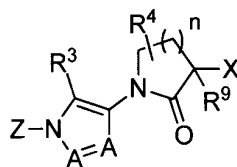
#### 【 発明の概要 】

#### 【 0 0 0 8 】

本発明は、下記式 I :

#### 【 0 0 0 9 】

#### 【 化 1 】



I

#### 【 0 0 1 0 】

で表される化合物、又はその医薬的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、N - 酸化物又は回転異性体に関する。式 I において、

文字 n は、0 ~ 3 の整数であり ;

各 A は、N 及び C H から成る群から独立して選択され ;

X 及び Z は、

( i ) 単環式又は縮合二環式アリール及びヘテロアリール (ここで前記ヘテロアリール基は N、O 及び S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として有する) ;

( i i ) シクロアルカン及びヘテロシクロアルカンから成る群から選択された、単環式

の4、5、6又は7員の環(ここで前記ヘテロシクロアルカン環はN、O及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を環員として有する)から成る群からそれぞれ独立して選択され、

ここで(i)及び(ii)における各環は、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、アリール、5-又は6-員のヘテロアリール、及び3-、4-、5-又は6-員のヘテロシクロアルカンから選択された1~5個の置換基により任意に置換され、ここでヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子はN、O及びSから選択され、そして前記置換基中のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1~3個の $R^a$ により置換され；そして任意には、隣接する環頂点上の2個の置換基は、C、O、N及びSから選択された環頂点を有する、飽和、不飽和又は芳香族である追加の5又は6員環を形成するために連結され；

$R^3$ は、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、アリール、5-又は6-員のヘテロアリール、及び3-、4-、5-又は6-員のヘテロシクロアルカンから成る群から選択されたメンバーであり、ここでヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子はN、O及びSから選択され、そして $R^3$ のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1~3個の $R^a$ により置換され；

$R^4$ は、H、 $-OR^a$ 、及び $-OR^a$ により任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルから成る群から選択されたメンバーであり；

$R^9$ は、H、及び $-OR^a$ により任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルから成る群から選択されたメンバーであり；

各 $R^a$ 及び $R^b$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルアルキル、アミノ、 $C_{1-8}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-8}$ アルキルアミノ、カルボキサミド、カルボキシ $C_{1-4}$ アルキルエステル、カルボン酸、及び $-SO_2-C_{1-8}$ アルキルから成る群から独立して選択される。

#### 【0011】

本明細書に提供される化合物の他に、本発明はさらに、1又は2以上のそれらの化合物を含む医薬組成物、及びCCR1シグナル伝達活性に関連する疾患を主に処置するためのそれらの化合物の使用方法も提供する。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0012】

#### I. 略語及び定義

用語「アルキル」(alkyl)とは、それ自体で又は別の置換基の一部として、特にことわらない限り、指定される炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する(すなわち、 $C_{1-8}$ は、1~8個の炭素を意味する)。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、及び同様のものを挙げることができる。用語「アルケニル」(alkenyl)とは、1又は2以上の二重結合を有する不飽和アルキル基を言及する。同様に、用語「アルキニル」(alkynyl)とは、1又は2以上の三重結合を有する不飽和アルキル基を言及する。そのような不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2、4-ペンタジエニル、3-(1、4-ペンタジエニル)、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、及び高級同族体及び異性体を挙げることができる。用語「シクロアルキル」(cycloalkyl)とは、示される数の環原子(例えば、 $C_{3-6}$ シクロアルキル)を有し、そして十分に飽和されているか、又は環頂点間にわずか1つの二重結合を有する炭

10

20

30

40

50

化水素環を言及する。「シクロアルキル」はまた、二環式及び多環式炭化水素環、例えばピシクロ[2.2.1]ヘプタン、ピシクロ[2.2.2]オクタン、等を意味する。用語「ヘテロシクロアルカン」(heterocycloalkane)又は「ヘテロシクロアルキル」(heterocycloalkyl)とは、N、O及びSから選択された1～5個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を言及し、ここで窒素及び硫黄原子は任意には酸化され、そして窒素原子は任意には、四級化される。ヘテロシクロアルkanは、単環式、二環式又は多環式環系であり得る。ヘテロシクロアルkan基の非制限的例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4 - ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S、S-オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3 - ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジン、及び同様のものを挙げるができる。ヘテロシクロアルkan基は、環炭素又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合され得る。

#### 【0013】

用語「アルキレン」(alkylene)とは、それ自体又は別の置換基の一部として、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ により例示されるように、アルカンから誘導される二価の基を意味する。典型的には、アルキル(又はアルキレン)基は、1～24個の炭素原子を有し、そして10又はそれよりも少ない炭素原子を有するそれらの基が本発明において好ましい。「低級アルキル」(lower alkyl)又は「低級アルキレン」(lower alkylene)とは、一般的には4又はそれよりも少ない炭素原子を有する短鎖アルキル又はアルキレン基である。同様に、「アルケニレン」(alkenylene)及び「アルキニレン」(alkynylene)とは、それぞれ、二重又は三重結合を有する「アルキレン」の不飽和形を言及する。

#### 【0014】

本明細書において使用される場合、本明細書において示される何れかの化学構造内の単一、二重又は三重結合を交差する波線：

#### 【0015】

#### 【化2】

「」

#### 【0016】

は、分子の残部への単一、二重又は三重結合の点連結を表す。

#### 【0017】

用語「アルコキシ」(alkoxy)、「アルキルアミノ」(alkylamino)及び「アルキルチオ」(alkyltio)(又はチオアルコキシ)は、それらの従来の意味で使用され、そしてそれぞれ、酸素原子、アミノ基又は硫黄原子を介して分子の残部に結合されるそれらのアルキル基を言及する。さらに、ジアルキルアミノ基に関しては、アルキル部分は、同じであっても又は異なっても良く、そしてまた、それぞれ結合される窒素原子と共に3～7員環を形成するために結合され得る。従って、ジアルキルアミノ又は $-NR^aR^b$ として表される基は、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニル及び同様のものを含むことが意図されている。

#### 【0018】

用語「ジ-( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $C_{1-4}$ アルキル」(di-( $C_{1-4}$ alkyl) amino- $C_{1-4}$ alkyl)とは、同じであっても又は異なっても良い2つの $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチル)を担持し、そして $C_{1-4}$ アルキル基(1～4個の炭素のアルキレン結合基)を介して分子の残りの部分に結合されるアミノ基を言及する。ジ-( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ- $C_{1-4}$ アルキル基の例としては、ジメチルアミノメチル、2-(エチル(メチル)アミノ)エチル、3-(ジメチルアミノ)ブチル、及び同様のものを挙げるができる

。

## 【0019】

用語「ハロ」(halo)又は「ハロゲン」(halogen)とは、それ自体で、又は別の置換基の一部として、特にことわらない限り、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を意味する。さらに、用語、例えば「ハロアルキル」(haloalkyl)とは、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを包含することを意味する。例えば、用語「 $C_{1-4}$ ハロアルキル」( $C_{1-4}$  haloalkyl)とは、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル、3 - ブロモプロピル及び同様のものを包含することを意味する。

## 【0020】

用語「アリール」(aryl)とは、特にことわらない限り、一緒に融合されるか又は共有結合される単環又は多環(3環までの)であり得る多不飽和、典型的には芳香族炭化水素基を意味する。用語「ヘテロアリール」(heteroaryl)とは、N、O及びSから選択された1~5個のヘテロ原子を含むアリール基(又は環)を意味し、ここで窒素及び硫黄原子は任意には、酸化され、そして窒素原子は任意には、四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合され得る。アリール基の非制限的例としては、次のものを挙げることができる：フェニル、ナフチル及びビフェニル、そしてヘテロアリール基の非制限的例としては、次のものを挙げることができる：ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミンジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジ、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジ、チエノピリジニル、チエノ、ピラゾロ、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニル及び同様のもの。上記に示される各アリール及びヘテロアリール環系の置換基は、下記に記載される許容できる置換基群から選択される。

## 【0021】

用語「アリールアルキル」(arylalkyl)とは、アリール基がアルキル基に結合されているそれらの基(例えば、ベンジル、フェネチル及び同様のもの)を包含することを意味する。同様に、用語「ヘテロアリール - アルキル」(heteroaryl - alkyl)とは、ヘテロアリール基がアルキル基に結合されているそれらの基(例えば、ピリジルメチル、チアゾリルエチル及び同様のもの)を包含することを意味する。

## 【0022】

上記用語(例えば、「アルキル」、「アリール」及び「ヘテロアリール」)とは、幾つかの実施態様によれば、示される基の置換及び非置換形の両者を列挙するであろう。各タイプの基についての好ましい置換基は、下記に提供される。

## 【0023】

アルキル基のための置換基(アルキレン、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルとして、しばしば言及されるそれらの基を包含する)は、 $0 \sim (2m' + 1)$ (ここで、 $m'$ はそのような基における炭素原子の合計数である)の範囲の数での、- ハロゲン、-  $OR'$ 、-  $NR'R''$ 、-  $SR'$ 、-  $SiR'R''R'''$ 、-  $OC(O)R'$ 、-  $C(O)R'$ 、-  $CO_2R'$ 、-  $CONR'R''$ 、-  $OC(O)NR'R''$ 、-  $NR''C(O)R'$ 、-  $NR' - C(O)NR''R'''$ 、-  $NR''C(O)_2R'$ 、-  $NH - C(NH_2)=NH$ 、-  $NR' - C(NH_2)=NH$ 、-  $NH - C(NH_2)=NR'$ 、-  $S(O)R'$ 、-  $S(O)_2R'$ 、-  $S(O)_2NR'R''$ 、-  $NR'S(O)_2R''$ 、-  $CN$ 及び-  $NO_2$ から選択された種々の基であり得る。 $R'$ 、 $R''$ 及び $R'''$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていない $C_{1-8}$ アルキル、置換されていないアリール、1~3個のハロゲンにより置換されたアリール、置換されていない $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ又は $C_{1-8}$ チオアルコキシ基、又は置換されていないアリール -  $C_{1-4}$ アルキル基を言及する。 $R'$ 及び $R''$ が同じ窒素原子に結合

10

20

30

40

50

される場合、それらは、3 -、4 -、5 -、6 -、又は7 - 員環を形成するために、窒素原子と組合され得る。例えば、 $-NR'R''$  は、1 - ピロリジニル及び4 - モルホリニルを包含することを意味する。

#### 【0024】

同様に、アリール及びヘテロアリール基のための置換基は、様々であり、そして一般的には、0 ~ 芳香族環系上の開放原子価の合計数の範囲の数での、 $-H$ 、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR' - C(O)NR''R'''$ 、 $-NH - C(NH_2) = NH$ 、 $-NR'C(NH_2) = NH$ 、 $-NH - C(NH_2) = NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-N_3$ 、ペルフルオロ( $C_1 - C_4$ )アルコキシ、及びペルフルオロ( $C_1 - C_4$ )アルキルから選択され；そしてここで、 $R'$ 、 $R''$  及び  $R'''$  は独立して、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、非置換のアリール及びヘテロアリール、(非置換アリール) -  $C_{1-4}$ アルキル、及び非置換アリールオキシ -  $C_{1-4}$ アルキルから選択される。他の適切な置換基は、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキレンエーテルにより環原子に結合される各上記アリール置換基を包含する。

#### 【0025】

アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、式  $-T - C(O) - (CH_2)_q - U -$  (式中、 $T$  及び  $U$  は独立して、 $-NH$ 、 $-O$ 、 $-CH_2$  - 又は単結合であり、そして  $q$  は0 ~ 2の整数である)の置換基により置換され得る。他方では、アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の2つの置換基は、任意には、式  $-A - (CH_2)_r - B -$  (式中、 $A$  及び  $B$  は独立して、 $-CH_2$  -、 $-O$  -、 $-NH$  -、 $-S$  -、 $-S(O)$  -、 $-S(O)_2$  -、 $-S(O)_2NR'$  - 又は単結合であり、そして  $r$  は1 ~ 3の整数である)の置換基により置換され得る。そのようにして形成される新規環の1つの単結合は任意には、二重結合により置換され得る。他方では、アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の2つの置換基は任意には、式  $-(CH_2)_s - X - (CH_2)_t -$  (式中、 $s$  及び  $t$  は独立して、0 ~ 3の整数であり、そして  $X$  は、 $-O$  -、 $-NR'$  -、 $-S$  -、 $-S(O)$  -、 $-S(O)_2$  - 又は  $-S(O)_2NR'$  - である)の置換基により置換され得る。 $-NR'$  - 及び  $-S(O)_2NR'$  - における置換基  $R'$  は、水素又は置換されていない  $C_{1-6}$ アルキルから選択される。

#### 【0026】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロ原子」(heteroatom)とは、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)及び珪素(Si)を包含することを意味する。

#### 【0027】

用語「医薬的に許容できる塩」(pharmaceutically acceptable salts)とは、本明細書に記載される化合物上に見出される特定の置換基に依存して、比較的非毒性の酸又は塩基により調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩は、中性形のそのような化合物と、十分な量の所望する塩基とを、無溶媒又は適切な不活性溶媒下で接触することにより得られる。医薬的に許容できる無機塩基に由来する塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、及び同様のものの塩を包含する。医薬的に許容できる有機塩基に由来する塩としては、第一、第二及び第三アミン、例えば置換されたアミン、環状アミン、天然に存在するアミン、及び同様のもの、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグル、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、



トリプロピルアミン、トロメタミン、及び同様のものの塩を包含する。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、中性形のそのような化合物と、十分な量の所望する酸とを、無溶媒又は適切な不活性溶媒下で接触することにより得られる。医薬的に許容できる酸付加塩の例としては、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸、及び同様のものに由来するそれらに塩、及び比較的非毒性の有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン、及び同様のものに由来する塩で包含する。アミノ酸、例えばアルギン酸及び同様のものの塩、及び有機酸、例えばグルクロン酸又はガラクトン酸及び同様のものを包含される（例えば、Berge, S.M.ら、“Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと）。本発明のある特定の化合物は、その化合物の塩基又は酸付加塩への転換を可能にする塩基性及び酸性官能基の両者を含む。

10

**【0028】**

化合物の中性形は、塩と塩基又は酸とを接触し、そして親化合物を、従来の手段で単離することにより再生され得る。化合物の親形は、ある物性、例えば極性溶媒における溶解性において、種々の塩形とは異なるが、しかし他方では、その塩は本発明のための化合物の親形と同様である。

**【0029】**

20

塩形の他に、本発明は、プロドラッグ形で存在する化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、本発明の化合物を提供する生理学的条件下で化学的变化を容易に受けるそれらの化合物である。さらに、プロドラッグは、生体外環境下で化学的又は生化学的方法により、本発明の化合物に転換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素又は化学的試薬と共に経皮パッチリザーバーに配置される場合、本発明の化合物にゆっくり転換され得る。

**【0030】**

本発明のある化合物は、非溶媒和形及び溶媒和形、例えば水和化形で存在することができる。一般的に、溶媒和形は、非溶媒和形と同等であり、そして本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明のある化合物は、複数の結晶又は非晶形で存在することができる。一般的に、全ての物理的形は、本発明により企画される使用に関して同等であり、そして本発明の範囲内であることが意図される。

30

**【0031】**

本発明のある化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有し；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何学的異性体、位置異性体及び個々の異性体（例えば、別々の鏡像異性体）はすべて、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する1又は2以上の原子で不自然な割合の原子異性体も含むことができる。不自然な割合の同位体は、自然において見出される量から問題の原子100%から成る量までの範囲として定義され得る。例えば、化合物は、放射性同位体、例えばトリチウム（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素-125（ $^{125}\text{I}$ ）、又は炭素-14（ $^{14}\text{C}$ ）、又は非放射性同位体、例えば重水素（ $^2\text{H}$ ）又は炭素-13（ $^{13}\text{C}$ ）を組み込むことができる。そのような同位体変形は、別な場所に記載されるそれらの利用性に対して追加の利用性を提供することができる。例えば、本発明の化合物の同位体変異体は、診断及び/又はイメージング試薬として、又は細胞毒性/放射性毒性治療剤としての追加の利用性を見出すことができるが、但しそれらだけには限定されない。さらに、本発明の化合物の同位体変異体は、治療の間、強化された安全生、耐容性又は有効性に寄与することができる、薬物動態学的及び薬力学的特性を有することができる。本発明の化合物の全ての同位体変形は、放射性であろうと又はなかろうと、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

40

**【0032】**

用語「及び酸同配体」（and acid isosters）とは、特にことわらない限り、酸性官能

50

性、及びカルボン酸に類似するレベルの活性（又は他の化合物の特性、例えば溶解性）を提供する立体的及び電子的特性を有する、カルボン酸を置換できる基を意味する。代表的酸同配体は、ヒドロキサム酸、スルホン酸、スルフィン酸、スルホンアミド、アシル - スルホンアミド、ホスホン酸、ホスフィン酸、リン酸、テトラゾール及びオキソ - オキサジアゾールを包含する。

#### 【 0 0 3 3 】

式 I の本発明の化合物は、異なった異性体形で存在することができる。本明細書において使用される場合、用語、シス ( c i s ) 又はトランス ( t r a n s ) は、化学分野においてそれらの従来の意味で使用され、すなわち基準面、例えば二重結合、又は環系、例えばデカリン式環系又はヒドロキノン環系に対してお互いの置換基の位置を言及し；シス異性体においては、置換基の基準面の同じ側に存在し、トランス異性体においては、置換基は反対側に存在する。さらに、異なった配座異性体は、本発明と同様に、異なった回転異性体により意図される。配座異性体は、1 又は 2 以上の 結合の周りの回転により異なることができる立体配座異性体である。回転異性体は、単一の 結合の周りの回転により異なる配座異性体である。

#### 【 0 0 3 4 】

##### II . 一般

本発明は、式 I の化合物が C C R 1 受容体の有能なアンタゴニストとして作用する発見に由来する。化合物は、インビボ抗炎症活性を有し、そして卓越した薬物動態学的特性を有する。従って、本明細書に提供される化合物は、医薬組成物、C C R 1 介在性疾患の治療方法において、及び競争的 C C R 1 アンタゴニストの同定のためのアッセイにおける対照として有用である。

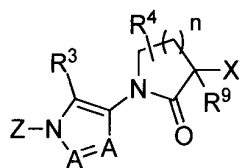
#### 【 0 0 3 5 】

##### III . 化合物

1 つの態様によれば、本発明は、下記式 I :

#### 【 0 0 3 6 】

##### 【 化 3 】



( I )

#### 【 0 0 3 7 】

で表される化合物、又はその医薬的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、N - 酸化物又は回転異性体に関する。式 I においては、

文字 n は、0 ~ 3 の整数であり；

各 A は、N 及び C H から成る群から独立して選択され；

X 及び Z は、

( i ) 単環式又は縮合二環式アリール及びヘテロアリール（ここで前記ヘテロアリール基は N、O 及び S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を環員として有する）；

( i i ) シクロアルカン及びヘテロシクロアルカンから成る群から選択された、単環式の 4、5、6 又は 7 員の環（ここで前記ヘテロシクロアルカン環は N、O 及び S から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を環員として有する）から成る群からそれぞれ独立して選択され、

ここで ( i ) 及び ( i i ) における各環は、ハロゲン、C N、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>2-8</sub> アルキニル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>1-8</sub> ヒドロキシアルキル、- O R<sup>a</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- S O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、アリール、5 - 又は 6 - 員のヘテロアリール、及び 3 - 、4 - 、5 - 又は 6 - 員のヘテロシクロ

アルカンから選択された 1 ~ 5 個の置換基により任意に置換され、ここでヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子は N、O 及び S から選択され、そして前記置換基中のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3 個の  $R^a$  により置換され；そして任意には、隣接する環頂点上の 2 個の置換基は、C、O、N 及び S から選択された環頂点を有する、飽和、不飽和又は芳香族である追加の 5 又は 6 員環を形成するために連結され；

$R^3$  は、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、アリール、5 - 又は 6 - 員のヘテロアリール、及び 3 - 、4 - 、5 - 又は 6 - 員のヘテロシクロアルカンから成る群から選択されたメンバーであり、ここでヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子は N、O 及び S から選択され、そして  $R^3$  のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3 個の  $R^a$  により置換され；

$R^4$  は、H、 $-OR^a$ 、及び  $-OR^a$  により任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルから成る群から選択されたメンバーであり；

$R^9$  は、H、及び  $-OR^a$  により任意に置換された  $C_{1-8}$  アルキルから成る群から選択されたメンバーであり；

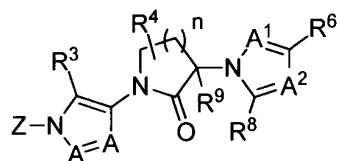
各  $R^a$  及び  $R^b$  は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルアルキル、アミノ、 $C_{1-8}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-8}$  アルキルアミノ、カルボキサミド、カルボキシ  $C_{1-4}$  アルキルエステル、カルボン酸、及び  $-SO_2-C_{1-8}$  アルキルから成る群から独立して選択される。

#### 【0038】

いくつかの選択された実施態様によれば、式 I の化合物は、下記式 I a：

#### 【0039】

#### 【化 4】



(I a)

#### 【0040】

[ 式中、 $A^1$  は、N 又は C ( $R^5$ ) であり； $A^2$  は、N 又は C ( $R^7$ ) であり； $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、アリール、5 - 又は 6 - 員のヘテロアリール、及び 3 - 、4 - 、5 - 又は 6 - 員のヘテロシクロアルカンから成る群からそれぞれ独立して選択され、ここでヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子は N、O 及び S から選択され、そして  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3 個の  $R^a$  により置換され；そして任意には、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  の隣接するメンバーは、C、O、N 及び S から選択された環頂点を有する、飽和、不飽和又は芳香族である追加の 5 又は 6 員環を形成するために連結される ] により表される化合物、又はその医薬的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、回転異性体又は N - 酸化物により表される。

#### 【0041】

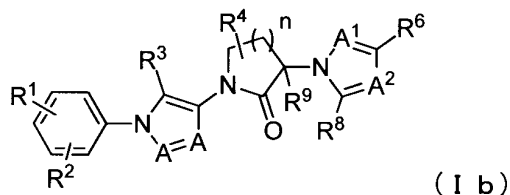
他の選択された実施態様によれば、式 I の化合物は、 $R^8$  が H 以外であるそれらの化合物である。

【 0 0 4 2 】

他の選択された実施態様によれば、式 I a の化合物は、下記 I b :

【 0 0 4 3 】

【 化 5 】



10

【 0 0 4 4 】

[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  ヒドロキシアルキル、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、及び 3 -、4 -、5 - 又は 6 - 員のヘテロシクロアルカンから成る群からそれぞれ独立して選択され、ここでヘテロシクロアルカン環の環頂点として存在するヘテロ原子は N、O 及び S から選択され、そして  $R^1$  及び  $R^2$  のアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルカン部分は任意にはさらに、1 ~ 3 個の  $R^a$  により置換される ] により表される。

20

【 0 0 4 5 】

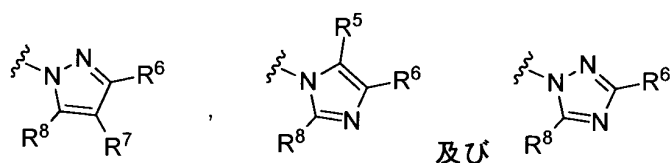
式 I b の選択された実施態様によれば、各  $R^1$  及び  $R^2$  は、H、ハロゲン、CN、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-CO_2R^a$  及び  $-SO_2R^a$  から独立して選択される。

【 0 0 4 6 】

式 I b の化合物についての他の選択された実施態様によれば、N、 $A^1$  及び  $A^2$  を環頂点として有する環部分は、下記 :

【 0 0 4 7 】

【 化 6 】



30

【 0 0 4 8 】

から選択される。

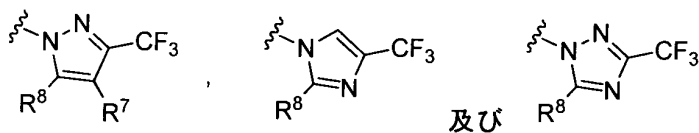
【 0 0 4 9 】

式 I b の化合物についてのさらなる他の選択された実施態様によれば、N、 $A^1$  及び  $A^2$  を環頂点として有する環部分は、下記 :

40

【 0 0 5 0 】

【 化 7 】



【 0 0 5 1 】

50

[ 式中、 $R^7$ は、H又はC1であり、そして $R^8$ は、1又は2個の $R^a$ により任意に置換された $C_{1-8}$ アルキルである ] から選択される。

【 0 0 5 2 】

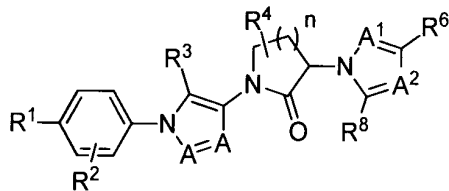
式 I b のさらなる他の選択された実施態様によれば、 $R^9$ はH又は $CH_3$ である。

【 0 0 5 3 】

式 I に戻ると、いくつかの選択された実施態様は、下記式 I c :

【 0 0 5 4 】

【 化 8 】



( I c )

【 0 0 5 5 】

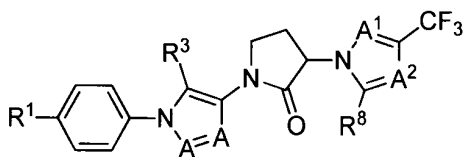
[ 式中、文字  $n$  は 1、2 又は 3 である ] により表されるそれらの化合物である。他の選択された実施態様は、 $n$  が 1 であるそれらの化合物である。

【 0 0 5 6 】

さらに他の選択された実施態様によれば、式 I b の化合物は、下記式 I b 1 :

【 0 0 5 7 】

【 化 9 】



( I b 1 )

【 0 0 5 8 】

[ 式中、 $R^1$ はC1又はFである ] により表されるそれらの化合物である。

【 0 0 5 9 】

さらに他の選択された実施態様によれば、式 I b 1 の化合物は、下記式 I b 1 a、I b 1 b 及び I b 1 c :

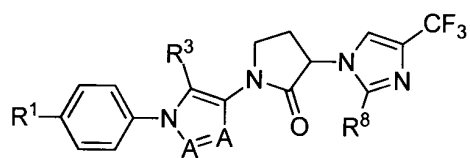
【 0 0 6 0 】

10

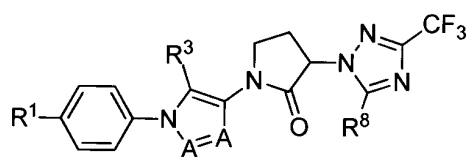
20

30

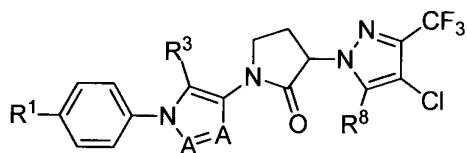
【化 1 0】



( I b 1 a )



( I b 1 b )



( I b 1 c )

【 0 0 6 1】

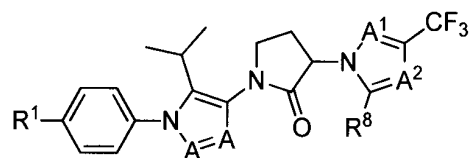
により表される。

【 0 0 6 2】

式 I b のいくつかの選択された実施態様によれば、化合物は、下記式 I b 2 :

【 0 0 6 3】

【化 1 1】



( I b 2 )

【 0 0 6 4】

[ 式中、 R<sup>1</sup> は C 1 又は F である ] により表される。

【 0 0 6 5】

式 I b のいくつかの選択された実施態様によれば、化合物は、下記式 I b 3 a、 I b 3 b 及び I b 3 c :

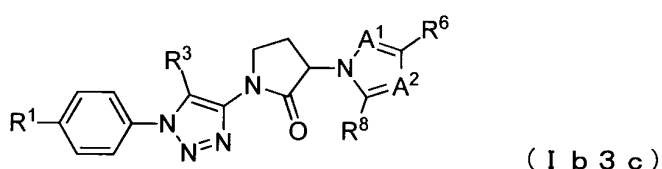
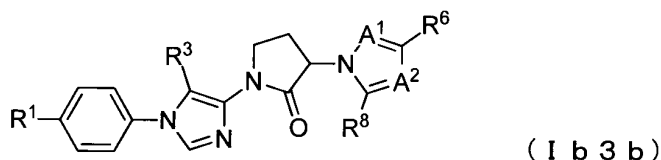
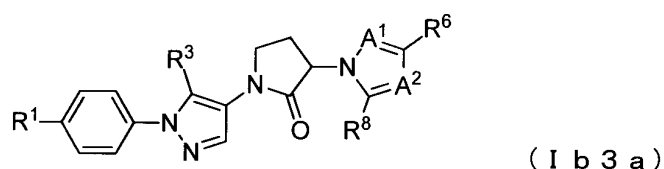
【 0 0 6 6】

10

20

30

## 【化 1 2】



## 【 0 0 6 7 】

により表される。

## 【 0 0 6 8 】

式 I、I a、I b、I c、I b 1、I b 1 a、I b 1 b、I b 1 c、I b 2、I b 3 a、I b 3 b 及び I b 3 c の何れかの選択された実施態様によれば、R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル及びC<sub>2-8</sub>アルケニルから選択される。

## 【 0 0 6 9 】

化合物の調製

以下の実施例中のスキームは、本発明の特定の化合物にアクセスするために追跡することができる特定の合成経路を提供する。他の経路、又は下記に提供される経路の変更は、当業者には容易に明らかであり、そして本発明の範囲内であろう。

## 【 0 0 7 0 】

I V . 医薬組成物

上記に提供される化合物の他に、ヒト及び動物においてCCR1、CCR2及びCCR3活性を調節するための組成物は典型的には、医薬的担体又は希釈剤を含むであろう。

## 【 0 0 7 1 】

用語「組成物」(composition)とは、本明細書において使用される場合、特定成分を、特定量で含んで成る生成物、及び特定量での特定成分の組合せに、直接的又は間接的に起因する何れかの生成物を包含することが意図される。「医薬的に許容できる」(pharmaceutically acceptable)とは、担体、希釈剤又は賦形剤が製剤中の他の成分と適合し、そしてその受容者に有害であるべきではない。

## 【 0 0 7 2 】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は便利には、単位剤形で存在することができ、そして薬学及び薬物送達の技術的分野で公知の任意の方法により調製され得る。すべての方法は、1又は2以上の補助成分を構成する担体と、活性成分とを会合する工程を含む。一般的に、医薬組成物は、活性成分と、液体担体又は微粉固体担体又は両者とを、均等に且つ密接に会合し、そして次に、必要なら、その生成物を所望する製剤に形状化することにより調製される。医薬組成物においては、活性目的化合物は、疾病の工程又は状態に対する所望する効果を得るための十分な量で含まれる。

## 【 0 0 7 3 】

10

20

30

40

50

活性成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末又は顆粒、米国特許第 6,451,339 号に記載されるエマルジョン及び自己乳化剤、ハード又はソフトカプセル、シロップ、エリキシル剤、溶液、口腔内パッチ、経口ゲル、チューインガム、咀嚼可能錠剤、発泡性粉末及び発泡性錠剤として、経口使用のために適切な形で存在することができる。経口使用のために意図される組成物は、医薬組成物の製造について公知の何れかの方法に従って調製され得、そしてそのような組成物は、医薬的に洗練され、且つ口当たりのより製剤を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤、酸化防止剤及び保存剤から成る群から選択された 1 又は 2 以上の剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造のために適切な非毒性の医薬的に許容できる賦形剤と共に活性成分を含む。それらの賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例えばセルロース、二酸化珪素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；顆粒化及び崩壊剤、例えば澱粉又はアルギン酸；結合剤、例えば PVP、セルロース；PEG、澱粉、ゼラチン又はアカシア、及び滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。錠剤は被覆されていないか、又はそれらは、胃腸管での崩壊及び吸収を遅延するために既知方法により、腸溶性的に又は他の手段で被覆され、そしてそれにより、長期間にわたる持続作用を提供する。時間遅延材料、例えばモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルが使用され得る。それらはまた、制御放出用の浸透性治療剤を形成するために、米国特許第 4,256,108 号；第 4,166,452 号及び第 4,265,874 号に記載される技法によっても被覆され得る。

#### 【0074】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと共に混合されているハードゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油媒体、例えばピーナツ油、液体パラフィン又はオリーブ油と共に混合されているソフトゼラチンカプセルとしても提供され得る。さらに、エマルジョンが、非水混和性成分、例えば油により調製され、そして界面活性剤、例えばモノ-ジグリセリド、PEG エステル及び同様のものにより安定化され得る。

#### 【0075】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造のために適切な賦形剤と共に活性材料を含む。そのような賦形剤は、懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するリン脂質、例えばレシチン、又は酸化アルキレンと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、又は長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又は脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。水性懸濁液はまた、1 又は 2 以上の保存剤、例えばエチレン又は n - プロピル、p - ヒドロキシベンゾエート、1 又は 2 以上の着色剤、1 又は 2 以上の風味剤、及び 1 又は 2 以上の甘味剤、例えばスクロース又はサックリンも含むことができる。

#### 【0076】

油性懸濁液は、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油又はヤシ油、又は鉱物油、例えば液体パラフィン中に活性成分を懸濁することにより配合され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールを含むことができる。甘味剤、例えば上記に示されるそれら、及び風味剤が、口当たりの良い経口製剤を提供するために添加され得る。それらの組成物は、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸の添加により保存され得る。

#### 【0077】

水の添加により水性懸濁液の調製のために適切な分散性粉末及び粒状物は、分散又は湿

10

20

30

40

50



潤剤、懸濁剤及び1又は2以上の保存剤と混合して活性成分を提供する。適切な分散又は湿潤剤及び懸濁剤は、上記で既に言及されたそれらにより例示される。追加の賦形剤、例えば甘味剤、風味剤及び着色剤もまた、存在することができる。

【0078】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョン形でも存在することができる。油相は、植物油、例えばオリーブ油又は落花生油、又は鉱物油、例えば液体パラフィン、又はそれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然に存在するゴム、例えばアカシアゴム又はトラガカントゴム、天然に存在するリン脂質、例えば大豆、レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来するエステル又は部分エステル、例えば、ソルピタンモノオレエート、及び前記部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルピタンモノオレエートであり得る。エマルジョンはまた、甘味剤及び風味剤も含むことができる。

10

【0079】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースと共に配合され得る。そのような製剤はまた、滑剤、保存剤、及び風味及び着色剤を含むことができる。経口溶液は、例えばシクロデキストリン、PEG及び界面活性剤と組合して調製され得る。

【0080】

医薬組成物は、無菌の注射用水性又は油性懸濁液の形で存在することができる。この懸濁液は、上記に言及されるそれらの適切な分散又は湿潤剤、及び懸濁剤を用いて、公知の技術に従って配合され得る。無菌の注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤又は溶媒中、無菌の注射用溶液又は懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中、溶液としても存在できる。使用され得る許容できるビヒクル及び溶媒の中で、水、リンガー溶液及び等張性塩化ナトリウム溶液が使用され得る。さらに、無菌の固定油が溶媒又は懸濁媒体として従来使用されている。このためには、任意のブランドの固定油、例えば合成モノ-又はジグリセリドが使用され得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸が、注射用製剤に使用される。

20

【0081】

本発明の化合物はまた、薬物の直腸投与のために坐薬の形で投与され得る。それらの化合物は、薬物を、通常温度で固体であるが、しかし直腸温度で液体である適切な非刺激性賦形剤と共に混合することにより調整され得、そして従って、直腸において溶解し、薬物が放出される。適切な材料は、ココアバター及びポリエチレングリコールを包含する。さらに、化合物は、溶液又は軟膏により、眼内送達を介して投与され得る。さらに、対象化合物の経皮送達は、イオン浸透パッチ及び同様のものにより達成され得る。局所使用のためには、本発明の化合物を含む、クリーム、軟膏、ジェリー、溶液又は懸濁液、等が使用される。本明細書において使用される場合、局所適用とはまた、洗口剤及びうがい薬の使用を含むことを意味する。

30

【0082】

本発明の化合物は、医療装置中に堆積させるために処方され得、前期装置は、種々の従来のグラフト、ステント、例えばステントグラフト、カテーテル、バルーン、バスケット、又は身体内腔内に配備されるか、又は永久的に移植され得る他の装置のいずれかを含むことができる。特定の例として、介入技法により処理された身体の部位に本発明の化合物を送達することができる装置及び方法を有することが所望される。

40

【0083】

典型的な実施態様によれば、本発明の阻害剤は、医薬装置、例えばステント内に堆積され、そして身体の部分の治療のための治療部位に送達され得る。

【0084】

ステントは、治療剤（すなわち、薬物）のための送達ビヒクルとして使用されて来た。血管内ステントは、一般的に永久的に冠動脈又は末梢血管中に移植される。ステントの設計は、米国特許第4,733,655号(Palmaz)、第4,800,882号(Gianturc

50

o)又は第4, 886, 062号(Wiktor)のそれらを包含する。そのような設計は、金属及びポリマーステント、並びに自己拡張型及びバルーン拡張型ステントを含む。ステントはまた、例えば米国特許第5, 102, 417号(Palmaz)及び国際特許出願番号国際公開第91/12779号(Medtronic, Inc.)及び国際公開第90/13332号(Cedars-Sinai Medical Center)、米国特許第5, 419, 760号(Narciso, Jr.)及び米国特許第5, 429, 634号(Narciso, Jr.)に開示されるように、血管系との接触の部位で薬物を送達するためにも使用され得る。ステントはまた、米国特許出願第5, 833, 651号(Donovanら)に開示されるように、遺伝子送達のための管腔の壁にウイルスを送達するためにも使用されて来た。

#### 【0085】

用語「堆積された」(deposited)とは、阻害剤が当技術分野で公知の方法により、装置に被覆され、吸着され、配置されるか、又は他方では、組込まれる。例えば、阻害剤は、医薬装置を被覆するか又は及びポリマー材料内に埋め込まれ、そして放出され(「マトリックスタイプ」)、又はポリマー材料により囲まれ、そして放出され得る(「リザーバタイプ」)。後者の例によれば、阻害剤は、当技術分野で公知のポリマー材料を生成するための1又は2以上の技法を用いて、ポリマー材料内に封入されるか、又はポリマー材料に結合され得る。他の処方によれば、阻害剤は、取り外し可能な結合により、被覆を必要とせず、医薬装置の表面に結合され、そして時間の経過と共に放出し、活性機械又は化学的方法により除去されるか、又は移植部位で阻害剤を提供する永久的に固定化された形で存在することができる。

#### 【0086】

1つの実施態様によれば、阻害剤は、医療装置、例えばステントのための生体適合性被膜の形成の間、ポリマー組成物に組込まれ得る。それらの成分から生成される被膜は、典型的には、均質であり、そして移植のために設計された多数の装置を被膜するために有用である。

#### 【0087】

ポリマーは、所望する放出速度又は所望する程度のポリマー安定性に依存して、生体安定性又は生体吸収性ポリマーのいずれかであり得るが、しかし生体吸収性ポリマーは、生体安定性ポリマーとは異なって、移植の後、何れかの有害な慢性局所応答を引起すことは長く存在しないであろうから、この実施態様のために好ましい。使用され得る生体吸収性ポリマーは、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：ポリ(L-乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリグリコリド(PGA)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLLA/PGA)、ポリ(ヒドロキシブチレ-ト)、ポリ(ヒドロキシブチレ-ト-コ-バレレ-ト)、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ(グリコ-ル酸)、ポリ(D-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(D, L-乳酸)、ポリ(D, L-ラクチド)(PLA)、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリ(グリコ-ル酸-コ-トリメチレンカ-ボネ-ト)(PGA/PTMC)、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリジオキサノン(PDS)、ポリリン酸エステル、ポリリン酸エステルウレタン、ポリ(アミノ酸)、シアノアクリレ-ト、ポリ(トリメチレンカ-ボネ-ト)、ポリ(イミノカ-ボネ-ト)、コポリ(エ-テル-エステル)(例えば、PEO/PLA)、ポリアルキレンオキサレ-ト、ポリホスファゼン及び生体分子、例えばフィブリン、フィブリノゲン、セルロ-ス、澱粉、コラ-ゲン及びヒアルロン酸、エプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタ-ル、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレ-ト、ヒドロゲルの架橋された又は両親媒性ブロックコポリマー、及び当技術分野で公知の他の適切な生体吸収性ポリマー。また、比較的低い慢性組織応答性を有する生体安定性ポリマー、例えばポリウレタン、シリコーン及びポリエステルが使用され得、そして次のポリマーもまた、それらが溶解され、そして医療装置上で硬化されるか、又は重合され得る場合、使用され得る：ポリオレフィン、ポリイソブチレン及びエチレン-アルファオレフィンコポリマー；アクリル酸ポリマー及びコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー及びコポリマー、例えばポリ塩化ビニル；ポリビニルピロリドン；ポ

リビニルエーテル、例えばポリビニルメチルエーテル；ポリビニリデンハロゲン化物、例えばポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデン；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリビニル芳香族化合物、例えばポリスチレン、ポリビニルエステル、例えばポリ酢酸ビニル；ビニルモノマーとお互いの及びオレフィンとのコポリマー、例えばエチレン - メチルメタクリレートコポリマー、アクリロニトリル - スチレンコポリマー、ABS樹脂、及びエチレン - 酢酸ビニルコポリマー；ピランコポリマー；ポリヒドロキシ - プロピル - メタクリルアミド - フェノール；ポリヒドロキシエチル - アスパルトアミド - フェノール；ポリエチレンオキシド - パルミトイル残基で置換されたポリリジン；ポリアミド、例えばナイロン66及びポリカプロラクタム；アルキド樹脂、ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリウレタン；レーヨン；レーヨン - トリアセテート；セルロース、セルロースアセテート、セルロースブチレート；セルロースアセテートブチレート；セロファン；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル；及びカルボキシメチルセルロース。

【0088】

ポリマー及び半透過性ポリマーマトリックスは、成形品、例えばバルブ、ステント、チューブ、補綴及び同様のものに成形され得る。

【0089】

1つの実施態様によれば、本発明の阻害剤は、ステント又はステント - グラフト装置として形成され得るポリマー又は半透過性ポリマーマトリックスに結合される。

【0090】

典型的には、ポリマーは、移植可能装置の表面に、回転塗布、浸漬又は噴霧により適用される。当技術分野で公知の追加の方法がまた、この目的のために使用され得る。噴霧方法は、従来の方法、及びインクジェットタイプのディスペンサーによるマイクロ堆積技法を包含する。さらに、ポリマーは、ポリマーを、装置の特定部分のみ上に配置するために、光パターンングを用いて移植可能装置上に堆積され得る。この装置の被膜は、装置被膜を介して種々の分析物の改善された拡散を可能にする装置の周りに均等層を提供する。

【0091】

本発明の好ましい実施態様によれば、阻害剤は、医療装置が配置される環境へのポリマー被膜からの放出のために処方される。好ましくは、阻害剤は、溶出を制御するポリマー担体又は相を包含するいくつかの良く知られている技法の少なくとも1つの技法を用いて、延長された時間枠（例えば、数ヶ月）にわたって制御された態様で放出される。それらの技法のいくつかは、以前に、米国特許出願第20040243225A1号に記載されている。

【0092】

さらに、米国特許第6,770,729号に記載されるように、ポリマー組成物の試薬及び反応条件は、ポリマー被膜からの阻害剤の放出が制御されるよう操作され得る。例えば、1又は2以上のポリマー被膜の拡散係数は、ポリマー被膜からの阻害剤の放出性を制御するために調節され得る。このテーマの変形例によれば、1又は2以上のポリマー皮膚の拡散係数は、ポリマー組成物内の1又は2以上の成分にアクセスする（そして、例えば、それによりポリマー被膜からの阻害剤の放出を調節する）、医薬装置が配置される環境に存在する分析物（例えば、ポリマーのある部分の分解又は加水分解を促進する分析物）の能力を調節するために制御され得る。本発明のさらなる別の実施態様は、それぞれ複数の拡散係数を有する、複数のポリマー被膜を有する装置を包含する。本発明のそのような実施態様によれば、ポリマー被膜からの阻害剤の放出は、複数のポリマー被膜により調節され得る。

【0093】

本発明のさらなる別の実施態様によれば、ポリマー被膜からの阻害剤の放出は、ポリマー組成物の1又は2以上の性質、例えば1又は2以上の内因性又は外因性化合物の存在、又は他方では、ポリマー組成物のpHを調節することにより制御される。例えば、特定のポリマー組成物は、ポリマー組成物のpHの低下にตอบสนองして阻害剤を放出するよう企画さ

10

20

30

40

50

れ得る。他方では、特定のポリマー組成物は、過酸化水素の存在に応答して阻害剤を放出するよう企画され得る。

【0094】

III. CCR1により調節される疾患の処置方法

さらなる別の態様によれば、本発明は、治療的有効量の上記式Iの化合物を、CCR1-介在性状態又は疾患を有する対象に投与することにより、そのような疾患又は状態を治療する方法を提供する。「対象」(subject)とは、動物、例えば哺乳類、例えば霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス及び同様のもの(但し、それらだけには限定されない)を包含することが、本明細書においては、定義される。

10

【0095】

CCR1は、免疫細胞機能の特定側面、又はより一般的には、哺乳類、例えばヒトにおける広範囲の細胞型上でのCCR1発現に関連する機能を妨げるか又は促進するための標的物を提供する。CCR1を阻害する化合物は、治療目的のために単球、マクロファージ、リンパ球、顆粒球、NK細胞、肥満細胞、樹状細胞、及び特定の免疫由来細胞(例えば、破骨細胞)機能を調節するために特に有用である。従って、本発明は、広範囲の種類の炎症及び免疫調節障害及び疾患の予防及び/又は治療において有用である化合物に向けられる(Saekiら、Current Pharmaceutical Design 9:1201-1208 (2003)を参照のこと)。

【0096】

例えば、CCR1の1又は2以上の機能を阻害する本化合物が、免疫障害に関連する炎症又は細胞浸潤を阻害する(すなわち、減じるか又は妨げる)ために投与され得る。結果的に、1又は2以上の炎症工程、例えば白血球遊出又は湿潤、走化性、エキソサイトーシス(例えば、酵素、ヒスタミンの)又は炎症性メディエーター放出が阻害され得る。例えば、炎症部位(例えば、関節炎における罹患関節、又はMSにおけるCNS)への単球浸潤が、本発明の方法により阻害され得る。

20

【0097】

同様に、CCR1の1又は2以上の機能を促進する本化合物が、炎症応答、例えば白血球遊出、走化性、エキソサイトーシス(例えば、酵素、ヒスタミンの)又は炎症性メディエーター放出を刺激する(誘発するか、又は増強する)ために投与され得、炎症工程の有益な刺激をもたらす。例えば、単球は細菌感染を攻撃するために補充され得る。

30

【0098】

炎症、免疫障害及び感染に関連する疾患及び状態は、本発明の方法を用いて治療され得る。好ましい実施態様によれば、疾患又は状態は、免疫細胞、例えば単球、マクロファージ、リンパ球、顆粒球、NK細胞、肥満細胞、樹状細胞、又は特定の免疫由来細胞(例えば、破骨細胞)の作用が、炎症又は自己免疫応答を調節するために、阻害されるか又は促進されるものである。

【0099】

1つの実施態様群によれば、ヒト又は他の種の疾患又は状態、例えば、慢性疾患が、CCR1機能のモジュレーターにより治療され得る。それらの疾患又は状態として次のものを挙げることができる：(1)アレルギー性疾患、例えば全身性アナフィラキシー又は過敏性反応、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー及び食物アレルギー、(2)炎症性腸疾患、例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎および腸炎、(3)膣炎、(4)乾癬及び皮膚病、例えば皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹及びそう痒、(5)血管炎、(6)脊椎関節症、(7)強皮症、(8)喘息及び呼吸器アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患及び同様のもの、(9)自己免疫疾患、例えば線維筋痛症、強皮症、強直性脊椎炎、若年性RA、ステイル病、多関節若年性RA、少関節型若年性RA、リウマチ性多発筋痛症、高安動脈炎、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、変形性関節症、多関節関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病(最近の発症)、視神経炎、糸球体腎炎、及び同様のもの、(10)移植片拒絶、例えば同種移植片拒絶、及び急性及び慢

40

50

性移植片 - vs - 宿主病、(11) 線維症(例えば、肺線維症(すなわち、特発性肺線維症、間質性肺線維症)、末期腎疾患に関連する線維症、放射線によって引き起こされる線維症、尿細管間質性線維症、上皮線維症、強皮症(進行性全身性硬化症)、肝線維症(アルコール性又はウイルス性肝炎により引き起こされるそれを包含する)、一次および二次肝硬変)、(12) 急性及び慢性肺炎症(慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、成人呼吸窮迫症候群、幼児期の呼吸窮迫症候群、免疫複合体肺炎)、及び(13) 所望しない炎症応答又は免疫障害が阻害されるべきである他の疾患、例えば心臓血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、組織移植に起因するか又は再狭窄の間の血管炎症(血管形成術および/またはステント挿入に続く再狭窄を包含するが、但しそれだけには限定されない)、他の急性及び慢性炎症状態、例えば筋炎、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病)、脳炎、髄膜炎、肝炎、腎炎、敗血症、サルコイドーシスアレルギー性結膜炎、耳炎、副鼻腔炎、関節鏡検査に起因する滑膜炎、高尿酸血症、外傷、虚血再灌流障害、鼻ポリープ、子癰前症、口腔扁平苔癬、ギラン・バレー症候群、肉芽腫性疾患、レプチン産生に関連する状態、ベーチェット症候群、及び痛風及び創傷治癒用途、(14) 免疫介在性食物アレルギー、例えばセリアック病、(15) 破骨細胞調節不全の疾患、例えば骨粗しょう症、及び癌に関連溶骨性骨疾患、例えば多発性骨髄腫。

10

#### 【0100】

別の実施態様群によれば、疾患又は状態は、CCR1機能のモジュレーターにより治療され得る。CCR1機能のモジュレーターにより治療されるべき疾患の例としては、癌(原発性および転移性の両方)(例えば、多発性骨髄腫; Hata, H., Leukemia & Lymphoma, 2005, 46(7); 967-972)、心血管疾患、血管新生又は新血管形成が役割を演じる疾患(腫瘍性疾患、網膜症及び黄斑変性)、感染性疾患(ウイルス感染、例えばHIV感染及び細菌感染)及び免疫抑制疾患、例えば器官移植状態及び皮膚移植状態を挙げることができる。用語「器官移植状態」(organ transplant conditions)とは、骨髄移植状態及び固形臓器(例えば、腎臓、肝臓、肺、心臓、脾臓又はそれらの組合せ)移植状態を含むことを意味する。

20

#### 【0101】

本発明の医薬組成物はまた、炎症部位でメタロプロテアーゼ及びサイトカインの生成(結果的に、減少性細胞浸潤の結果として)を、直接的に又は間接的に阻害し、従ってそれらのサイトカインに連結される疾患又は状態のための利益をもたらす。

30

#### 【0102】

従って、本発明の化合物は、広範囲の種類の炎症及び免疫調節障害及び疾患の予防及び治療に有用である。

#### 【0103】

治療される疾患及び対象の状態に依存して、本発明の化合物は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射もしくは注入、皮下注射、又はインプラント)、吸入噴霧、経鼻、膣、直腸、舌下、又は局所投与経路により投与され得、そして各投与経路のために適切な従来の非毒性の医薬的に許容できる担体、アジュバント及びビヒクルを含む適切な投与単位製剤として、単独で又は一緒に配合され得る。

40

#### 【0104】

当業者は、CCR1活性を調節する剤が、他の治療剤及び/又は化学療法剤又は放射線と共に、治療レジメンにおいて組合せられ得ることを理解しているであろう。ある場合、化学療法剤又は放射線の量は、本発明の組成物と組合せないで提供される場合、治療量以下の量である。当業者は、「組合せ」(combinations)が治療における組合せを包含することができる(すなわち、複数の薬物が、混合物として投与され得るか、又は少なくとも同時に、又は異なった時間で対象に投与され得るが、しかし両者とも同時に対象の血流中に存在する)ことを理解しているであろう。さらに、本発明の組成物は、第二治療レジメンの前又はそれに続いて、例えば一定用量の化学療法剤又は照射の前又はそれに続いて、投与され得る。

#### 【0105】

50

ケモカイン受容体調節を要する状態の治療又は予防においては、適切な投与量レベルは、一般的に、約0.001~100mg/kg患者の体重/日であり、これは単一又は複数用量で投与され得る。好ましくは、投与量レベルは、約0.01~約25mg/kg/日；より好ましくは、約0.05~約10mg/kg/日であろう。適切な投与量レベルは、約0.01~25mg/kg/日、約0.05~10mg/kg/日、又は約0.1~5mg/kg/日であり得る。この範囲内で、投与量は、0.005~0.05、0.05~0.5又は0.5~5.9mg/kg/日であり得る。経口投与に関しては、組成物は、治療される患者への投与量の症候性調節のためには、1.0~1000mgの活性成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び1000.0mgの活性成分を含む錠剤の形で提供される。化合物は、1日当たり1~4度、好ましくは1日当たり1又は2度のレジメンに基づいて投与され得る。

#### 【0106】

しかしながら、何れかの特定患者のための特定用量レベル及び投与の頻度は変えることができ、そして種々の要因、例えば使用される特定化合物の活性、化合物の作用の代謝安定性及び長さ、対象の年齢、体重、遺伝的特性、一般的健康、性別及び食生活、投与のモード及び時間、排泄速度、薬物組合せ、及び治療を受ける対象のための特定状態の重症度に依存するであろうことは、理解されるであろう。

#### 【0107】

炎症、免疫障害、感染及び癌に関連する疾患及び状態は、本発明の化合物、組成物及び方法により治療されるか又は予防され得る。

#### 【0108】

本発明の化合物及び組成物は、目的の状態又は疾患、例えば炎症性又は自己免疫障害、炎症性腸疾患、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、多関節性関節炎、多発性硬化症、アレルギー性疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎及び喘息を包含する、状態及び疾患、及び上記のそれらの病状を予防し、そして治療するための関連する有用性を有する他の化合物及び組成物と組み合わせられ得る。

#### 【0109】

例えば、炎症又は自己免疫性、又は例えば関節炎関連の骨損失の治療又は予防においては、本発明の化合物及び組成物は、抗炎症又は鎮痛剤、例えばオピエートアゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤、例えば5-リポオキシゲナーゼの阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えばシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、インターロイキン阻害剤、例えばインターロイキン-1阻害、MMDAアンタゴニスト、酸化窒素の阻害剤、又は酸化窒素の合成の阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、又はサイトカイン抑制抗炎症剤と併合して、又はアセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、ステロイド系鎮痛薬、スフェンタニル、スリダク、テニダップ、及び同様のもののような化合物と併合して使用され得る。同様に、本発明の化合物及び組成物は、上記に列挙される鎮痛剤；増強剤、例えばカフェイン、H2アンタゴニスト（例えば、ラニチジン）、シメチコン、水酸化アルミニウム又はマグネシウム；充血除去剤、例えばフェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、ジュードエフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、又は左旋性デスオキシエフェドリン；鎮咳薬、例えばコデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタイン又はデキストロメトルファン；利尿剤；及び鎮痛又は非鎮痛抗ヒスタミンと共に投与され得る。

#### 【0110】

同様に、本発明の化合物及び組成物は、本発明の化合物及び組成物が有用である、疾患又は状態の治療、予防、抑制又は改善に使用される他の薬物と組合して使用され得る。そのような他の薬物は、通常使用される経路により及び量で、本発明の化合物又は組成物と

同時に又は連続して投与され得る。本発明の化合物又は組成物が1又は2以上の他の薬物と同時に使用される場合、本発明の化合物又は組成物の他に、そのような他の薬物を含む医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物又は組成物の他に、1又は2以上の他の活性成分又は医薬剤をまた含むそれらを包含する。別々に、又は同じ医薬組成物において投与される、本発明の化合物又は組成物と組合され得る他の治療剤の例は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：(a) VLA4アンタゴニスト；(b) コルチコステロイド、例えばベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、トリアムシノロン、サルメテロール、サルメテロール、サルブタモール、ホルメテロール；(c) 免疫抑制剤、例えばシクロスポリン(シクロスポリンA、Sandimmune(登録商標)、Neoral(登録商標))、タクロリムス(FK506、Prograf(登録商標))、ラパマイシン(シロリムス、Rapamune(登録商標))、Tofacitinib(Xeljanz(登録商標))及び他のFK506型免疫抑制剤、及びミコフェノレート、例えば、ミコフェノレートモフェチル(CellCept(登録商標))；(d) 抗ヒスタミン薬(H1ヒスタミンアンタゴニスト)、例えばプロムフェニラミン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニル、トリペナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメブラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミンのピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジン、及び同様のもの；(e) 非ステロイド性抗喘息薬(例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール及びビルブテロール)、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエンアンタゴニスト(例えば、ザフィルルカスト、モンテルカスト、ブランドカスト、ザフィルルカスト、ザフィルルカスト及びSKB-106、203)、ロイコトリエン生合成阻害剤(ジロートン、BAY1005)；(f) 非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)、例えばプロピオン酸誘導体(例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸及びチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパク、オキシピナック(oxpinac)、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン及びゾメピラック)、フェナム酸誘導体(例えば、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸及びトルフェナム酸)、ピフェニルカルボン酸誘導体(例えば、ジフルニサル及びフルフェニサル)、オキシカム(例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカム)、サリチル酸塩(例えば、アセチルサリチル酸及びスルファサラジン)、及びピラゾロン(例えば、アパゾン、ベンズピペリロン(bezpiperylon)、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾンおよびフェニル)；(g) シクロオキシゲナーゼ-2(COX2)阻害剤、例えばセレコキシブ(Celebrex(登録商標))及びロフェコキシブ(Vioxx(登録商標))；(h) ホスホジエステラーゼタイプIVの阻害剤(PDE IV)；(i) 金化合物、例えばオーラノフィン及びチオグルコース、(j) エタネルセプト(Enbrel(登録商標))、(k) 抗体療法、例えば、オルソクローン(OKT3)、ダクリズマブ(Zenapax(登録商標))、バシリキシマブ(Simulect(登録商標))、及びインフリキシマブ(Remicade(登録商標))、アダリムマブ(Humira(登録商標))、ゴリムマブ(Simponi(登録商標))、リツキシマブ(リツキサン(登録商標))、トシリズマブ(アクテムラ(登録商標))、(l) ケモカイン受容体の他のアンタゴニスト、特にCCR5、CXCR2、CXCR3、CCR2、CCR3、CCR4、CCR7、CX<sub>3</sub>CR1及びCXCR6；(m) 潤滑剤又は皮膚軟化薬、例えばワセリン及びラノリン、(n) 角質溶解剤(例えば、タザロテン)、(o) ビタミンD3誘導体、例えばカルシボトリエン又はカルシボトリオール(Dovone

10

20

30

40

50

x (登録商標)), (p) PUVA, (q) アントラリン(Drithrocreme (登録商標)), (r) エトレチナート(Tegison (登録商標))及びイソトレチノイン、及び(s) 多発性硬化症の治療薬、例えばインターフェロン - 1 (Betaseron (登録商標)), インターフェロン(-1 (Avonex (登録商標))), アザチオプリン (Imurek (登録商標)), Imuran (登録商標)), 酢酸グラチラマー(Capoxone (登録商標)), グルココルチコイド(例えば、プレドニゾロン)、及びシクロホスファミド、(t) DMARDS、例えばメトトレキサート及びレフルノミド、(u) 他の化合物、例えば5 - アミノサリチル酸及びそのプロドラッグ; ヒドロキシクロロキン; D - ペニシラミン; 代謝拮抗剤、例えばアザチオプリン、6 - メルカプトプリン及びメトトレキサート; DNA合成阻害剤、例えばヒドロキシウレアオヨビ微小管破壊剤、例えばコルヒチン、及びプロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブ(ベルケイド(登録商標))。本発明の化合物: 第二活性成分の重量比は、変動し、そして各成分の有効用量に依存するであろう。一般的に、各成分の有効用量が使用されるであろう。従って、例えば、本発明の化合物が第二抗癌剤と組合せられる場合、本発明の化合物: 第二の剤の重量比は一般的に、約 1 0 0 0 : 1 約 1 : 1 0 0 0、好ましくは約 2 0 0 : 1 - 約 1 : 2 0 0 の範囲であろう。本発明の化合物及び他の活性成分の組合せはまた、一般的に、前述の範囲内であるが、しかし各場合、各活性成分の有効用量が使用されるべきである。

#### 【実施例】

##### 【0111】

次の実施例は、本発明を例示するために提供されるが、しかし本発明の範囲を制限するものではない。

##### 【0112】

下記で使用される試薬及び溶媒は、市販の供給源、例えばAldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)から得られる。<sup>1</sup>H - NMRスペクトルは、Varian Mercury 400 MHz NMR分光計上で記録された。有意なピークがTMSを基準に表され、そして順番に表化した: 多重度(s、シングレット; d、ダブルット; t、トリプレット; q、カルテット; m、多重度)及びプロトン数。質量分析結果が、電荷に対する質量の比として、続いて各イオンの相対的存在量(括弧内)として記録される。表においては、単一m/e値が、最も一般的な原子同位体を含むM + H(又は、示される場合、M - H)イオンについて報告される。同位体パターンは、すべての場合、予測される式に対応する。エレクトロスプレーイオン化(ESI)質量分光分析が、サンプル送達のためのAgilent Zorbax SB-C1 8, 2.1X50 mm, 5 µmカラムを備えたHPLCを用いて、Hewlett - Packard MSDエレクトロスプレー質量分析計上で行われた。通常、分析物が0.1 mg/mlでメタノールに溶解され、そしてその1 µlが、質量分析計中に送達溶媒と共に注入され、100 - 1500 ダルトンで走査された。すべての化合物は、送達溶媒として、1%蟻酸を含むアセトニトリル/水を用いて、陽性ESIモードで分析された。下記に提供される化合物はまた、送達溶媒として、アセトニトリル/水中、2 mMのNH<sub>4</sub>OAcを用いて、負のESIモードで分析され得た。

##### 【0113】

次の略語が、実施例において、及び本発明の記載を通して使用される: HPLC、高圧液体クロマトグラフィー; DMF、ジメチルホルムアミド; TFA、トリフルオロ酢酸; THF、テトラヒドロフラン; EtOAc、酢酸エチル; BOC<sub>2</sub>O、ジ-tert-ブチルジカーボネート又はBOC無水物; HPLC、高圧液体クロマトグラフィー; DIPEA、ジイソプロピルエチルアミン; HBTU、O-(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; dppe、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0); DIPEA、ジイソプロピルエチルアミン; DMP、フタル酸ジメチル; Me、メチル; Et、エチル; DCM、ジクロロメタン。

##### 【0114】

本発明の範囲内の化合物は、当業者に知られている種々の反応を用いて、下記のようにして合成され得る。当業者はまた、別な方法が本発明の標的化合物を合成するために使用



され得、そしてこの文書の本文内に記載されるアプローチは完全ではないが、しかし目的の化合物への広く適用でき、且つ実際の経路を提供することも理解しているであろう。

【 0 1 1 5 】

この特許に記載される特定の分子は、異なった鏡像異性体及びジアステレオマー形で存在することができ、そしてそれらの化合物のすべてのそのような変異体が請求項に記載される。

【 0 1 1 6 】

このテキストにおいてキー化合物を合成するために使用される実験手順の詳細な説明は、それらを同定する物理的データにより、及びそれらに関連する構造的表現により記載される分子を導く。

10

【 0 1 1 7 】

当業者は、有機化学の標準の作業手順の間、酸及び塩基が頻繁に使用されることも認識するであろう。親化合物の塩は時々、それらが、本特許内に記載される実験手順の間、必要な固有の酸性度又は塩基性度を有する場合、生成される。

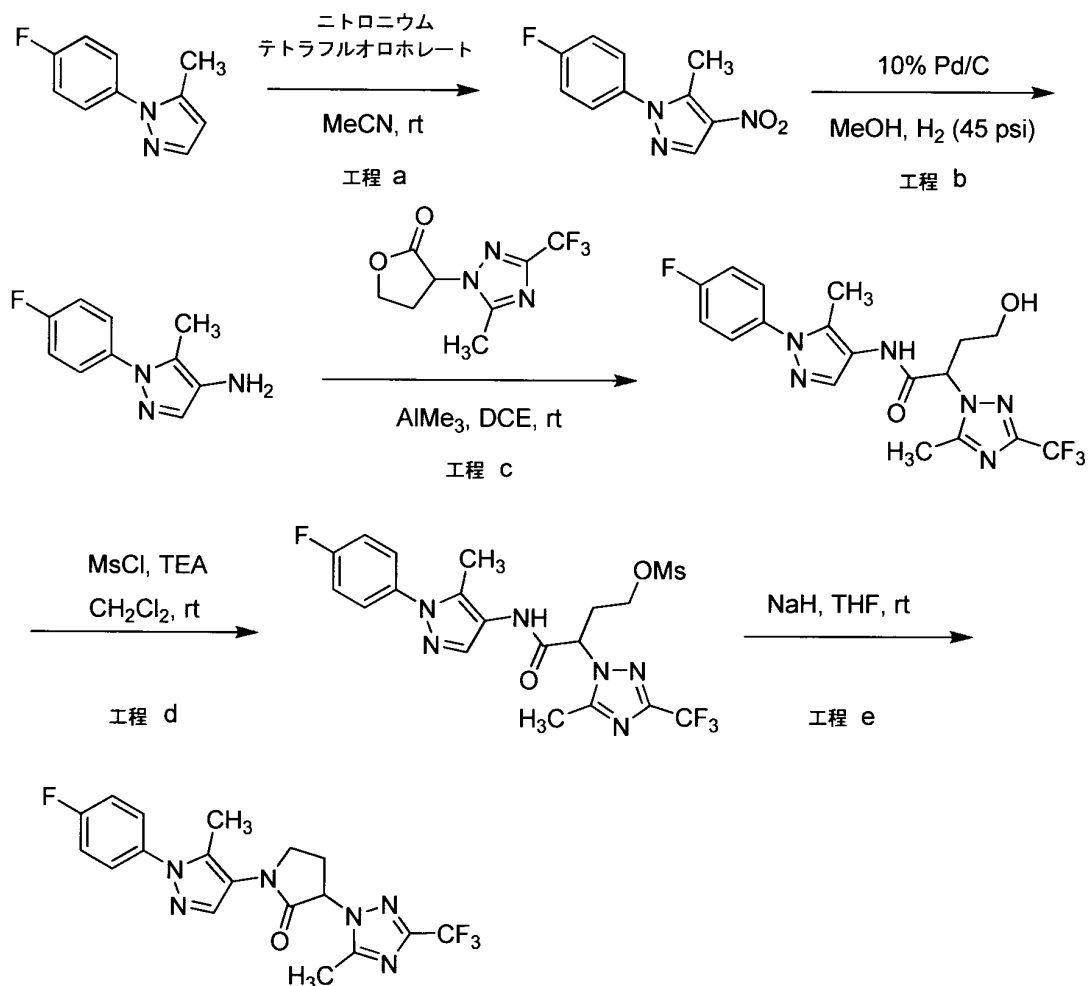
【 0 1 1 8 】

実施例 1 : 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - メチルピラゾール - 4 - イル ] - 3 - [ 5 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - オンの合成

【 0 1 1 9 】

【 化 1 3 】

20



30

40

【 0 1 2 0 】

a) ニトロニウムテトラフルオロボレート ( 1 1 0 m g 、 0 . 8 4 m M ) を、無水アセ

50

トニトリル ( 5 . 0 m l ) 中、 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール ( 1 2 0 m g 、 0 . 7 0 m M ) の溶液に室温で、窒素下で添加した。 1 2 時間の攪拌の後、混合物を真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、 2 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、生成物 ( 5 3 m g 、 0 . 2 4 m M 、 3 4 % ) を、無色の油状物として得た。

【 0 1 2 1 】

b ) メタノール ( 5 m l ) 中、工程 a からの 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - メチル - 4 - ニトロピラゾール ( 5 0 m g 、 0 . 2 3 m M ) 及び P d / C ( 1 0 m g 、 2 0 w t % ) を含む重壁ガラスフラスコを、 P a a 装置上に固定し、そして 4 5 p s i で、 H <sub>2</sub> 下で攪拌した。 1 時間後、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、そして濾液を真空下で濃縮し、生成物 ( 2 4 0 m g 、 1 . 2 m M 、 9 9 % ) を、オレンジ色の油状物として得た。その粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

10

【 0 1 2 2 】

c ) トリメチルアルミニウム ( 0 . 2 5 m l 、 トルエン中、 2 M 、 0 . 5 0 m M ) を、窒素下で、 1 , 2 - ジクロロエタン ( 5 m l ) 中、工程 b からの 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - メチルピラゾール - 4 - アミン ( 4 7 m g 、 0 . 2 5 m M ) 及び 3 - [ 5 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ] テトラヒドロフラン - 2 - オン ( 5 8 m g 、 0 . 2 5 m M ) の溶液に添加した。その混合物を 2 0 分間、室温で攪拌し、その後、反応を、 1 ~ 2 滴の 1 N の H C l の添加により、注意して停止した。泡立ちが収まった後、濃混合物を、追加の 1 N の H C l により希釈し、そして C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 × 2 0 m l ) により抽出した。組合わされた有機抽出物を、 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

20

【 0 1 2 3 】

d ) C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 m l ) 中、工程 c からの粗アルコール中間体 ( 0 . 2 5 m M を想定した ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 1 4 m l 、 1 . 0 m M ) の溶液に、塩化メタンシルホニル ( 0 . 0 4 0 m l 、 0 . 5 0 m M ) を、ゆっくり添加した。その反応混合物を、室温で 1 5 分、攪拌し、その後、それを、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を分離し、 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。粗黄色の油状物を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

30

【 0 1 2 4 】

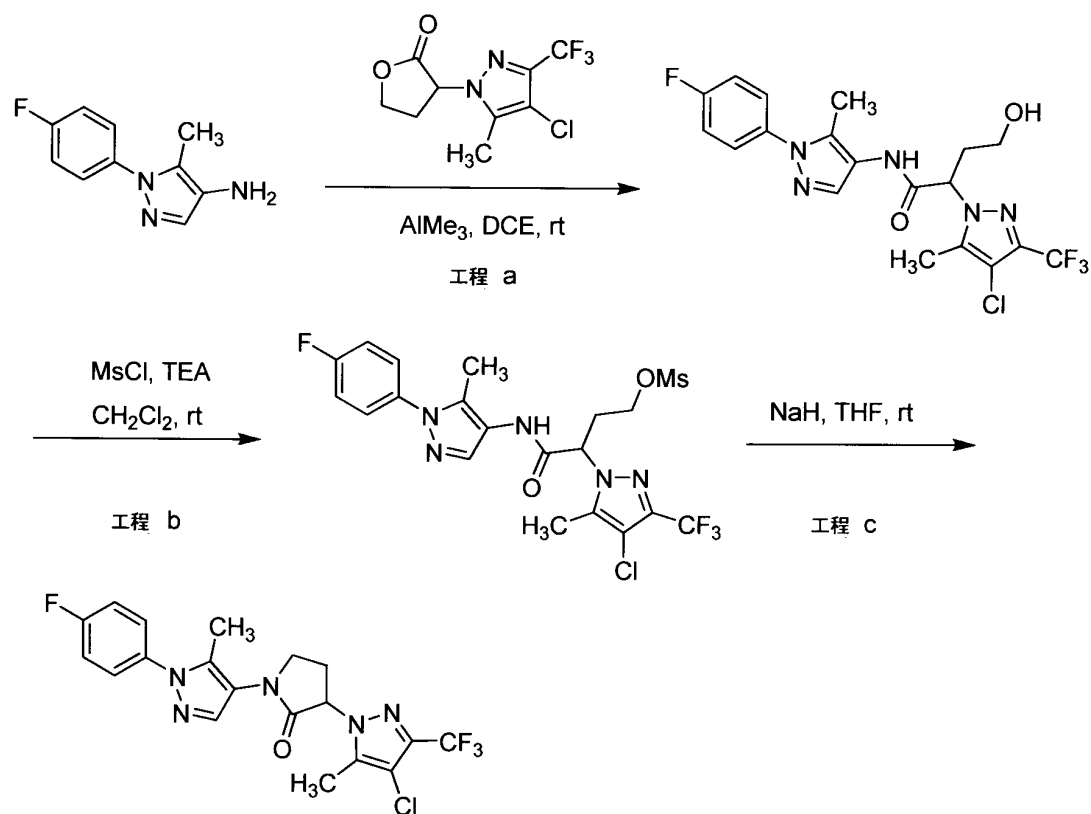
e ) テトラヒドロフラン ( 2 m l ) 中、工程 d からの粗メシレート中間体 ( 0 . 2 5 m M を想定した ) に、室温で水素化ナトリウム ( 4 0 m g 、 鉱油中、 6 0 % 、 1 . 0 m M ) を、一度に添加した。 3 0 分間の攪拌の後、反応を、飽和水性 N H <sub>4</sub> C l の添加により停止し、そして C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 × 2 0 m l ) により抽出した。有機層を組合し、 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗残渣を、逆相 H P L C ( C 1 8 カラム、アセトニトリル - H <sub>2</sub> O 、溶離剤として 0 . 1 % T F A を用いる ) により精製し、標記化合物 ( 3 5 m g 、 0 . 0 8 6 m M 、 3 工程にわたって 3 4 % ) を、白色固形物として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 6 5 ( s , 1 H ) , 7 . 4 2 ( d d , J = 9 . 0 , 5 . 1 H z , 2 H ) , 7 . 1 8 ( d d , J = 8 . 8 , 8 . 0 H z , 2 H ) , 5 . 1 1 ( d d , J = 8 . 6 , 6 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 0 7 ( d d d , J = 9 . 8 , 8 . 6 , 5 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 9 2 ( d d d , J = 9 . 8 , 7 . 8 , 5 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 8 0 - 2 . 8 8 ( m , 2 H ) , 2 . 6 6 ( s , 3 H ) , 2 . 2 2 ( s , 3 H ) ; M S : ( E S ) m / z C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O [ M + H ] <sup>+</sup> について計算された ( E S ) m / z 4 0 9 . 1 、実測値 4 0 9 . 1 。

40

【 0 1 2 5 】

実施例 2 : 3 - [ 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾール - 1 - イル ] - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - メチルピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 1 4】



10

20

## 【0126】

a) トリメチルアルミニウム (0.16 ml、トルエン中、2 M、0.32 mM) を、室温で、窒素下で、1, 2 - ジクロロエタン (2 ml) 中、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 4 - アミン (40 mg、0.21 mM) 及び 3 - [5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - オン (58 mg、0.25 mM) の溶液に添加した。その混合物を 30 分間、攪拌し、その後、反応を、数滴の 1 N の HCl の添加により、注意して停止した。泡立ちが収まった後、濃混合物を、追加の 1 N の HCl により希釈し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 ml) により抽出した。組合わされた有機抽出物を、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

30

## 【0127】

b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中、工程 a からの粗アルコール中間体 (0.21 mM) 及びトリエチルアミン (0.10 ml、0.63 mM) の溶液に、塩化メタンスルホニル (0.025 ml、0.32 mM) を、ゆっくり添加した。その反応混合物を、室温で 15 分、攪拌し、その後、それを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

40

## 【0128】

c) テトラヒドロフラン (2 ml) 中、工程 b からの粗メシレート中間体 (0.21 mM) に、室温で水素化ナトリウム (40 mg、鉱油中、60%、1.0 mM) を、一度に添加した。30 分間の攪拌の後、反応を、飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl の添加により停止し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 ml) により抽出した。有機層を組合し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗残渣を、逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub>O、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物 (20 mg、0.045 mM、3 工程にわたって 22%) を、白色固形物として得た。<sup>1</sup>H N

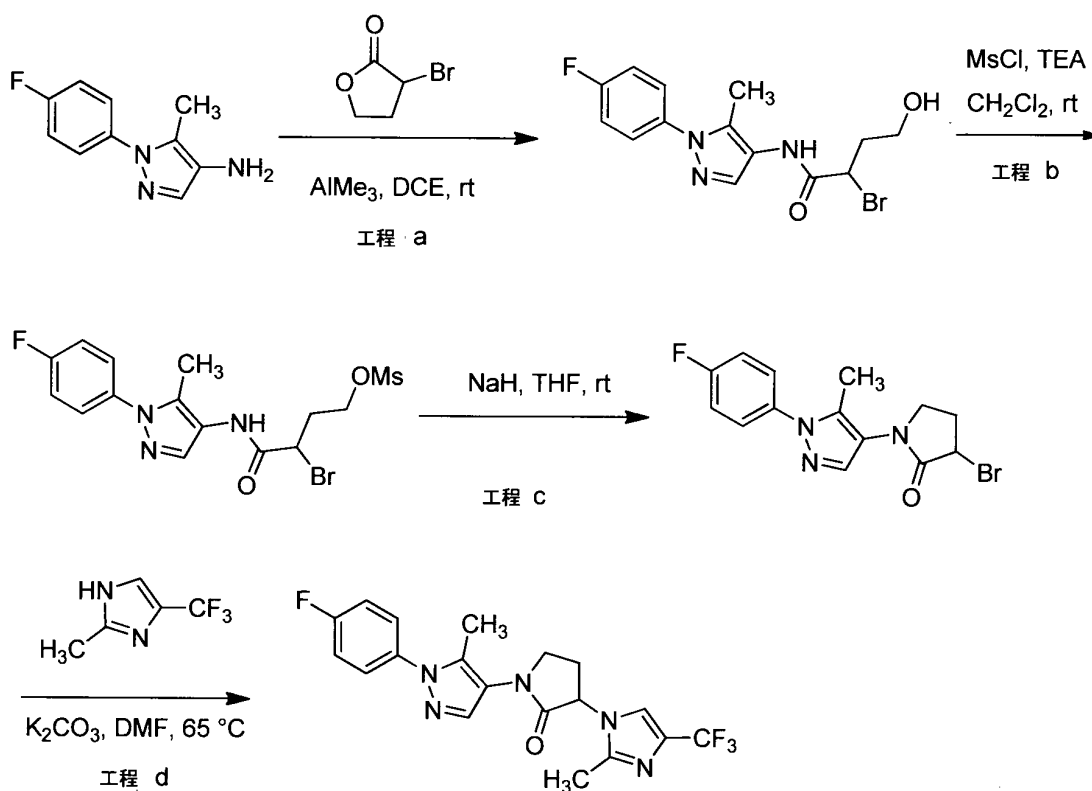
50

MR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.66 (s, 1 H), 7.42 (dd,  $J = 8.8, 4.8$  Hz, 2 H), 7.18 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 2 H), 5.06 (dd,  $J = 9.1, 6.0$  Hz, 1 H), 4.05 (ddd,  $J = 9.6, 8.4, 5.3$  Hz, 1 H), 3.90 (ddd,  $J = 9.6, 8.0, 5.5$  Hz, 1 H), 2.85 (dddd,  $J = 13.6, 8.0, 5.6, 5.6$  Hz, 1 H), 2.75 (dddd,  $J = 13.6, 8.0, 8.0, 5.2$  Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H);  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ について計算されたMS: (ES)  $m/z$  442.1、実測値442。

【0129】

実施例3: 1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]-3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]ピロリジン-2-オンの合成

【化15】



【0130】

a) トリメチルアルミニウム (0.26 ml、トルエン中、2 M、0.52 mM) を、室温で、窒素下で、1,2-ジクロロエタン (2 ml) 中、1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-アミン (50 mg、0.26 mM) 及び -プロモ- -ブチロラクトン (85 mg、0.52 mM) の溶液に添加した。その混合物を1時間、攪拌し、その後、反応を、数滴の1 NのHClの添加により、注意して停止した。泡立ちが収まった後、濃混合物を、追加の1 NのHClにより希釈し、そして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 20 ml) により抽出した。組合わされた有機抽出物を、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

【0131】

b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) 中、工程aからの粗アルコール中間体 (0.26 mM) 及びトリエチルアミン (0.11 ml、0.78 mM) の溶液に、塩化メタンスルホニル (0.030 ml、0.39 mM) を、ゆっくり添加した。その反応混合物を、室温で15分、攪拌し、その後、それを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 2 】

c) テトラヒドロフラン ( 2 m l ) 中、工程 b からの粗メシレート中間体 ( 0 . 6 1 m M ) に、室温で水素化ナトリウム ( 4 0 m g、鉱油中、6 0 %、1 . 0 m M ) を、一度に添加した。3 0 分間の攪拌の後、反応を、飽和水性 N H <sub>4</sub> C l の添加により停止し、そして C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 × 2 0 m l ) により抽出した。有機層を組合し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。その粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

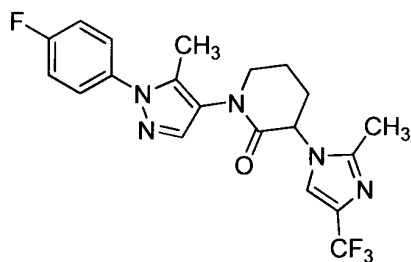
## 【 0 1 3 3 】

d) D M F ( 2 m l ) 中、工程 c からの粗臭化物中間体 ( 0 . 2 6 m M と想定された )、2 - メチル - 4 - トリフルオロメチルイミダゾール ( 4 0 m g、0 . 2 6 m M ) 及び炭酸カリウム ( 4 0 m g、0 . 2 9 m M ) の混合物を、6 5 °C で 1 2 時間、攪拌した。その混合物を室温に冷却し、E t O A c ( 2 0 m l ) により希釈し、そして水により洗浄した。水性層を、E t O A c ( 1 × 1 0 m l ) 及び C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 × 1 0 m l ) により戻し抽出した。有機層を組合し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。逆相 H P L C ( C 1 8 カラム、アセトニトリル - H <sub>2</sub> O、溶離剤として 0 . 1 % T F A を用いる ) による粗材料の精製により、標記化合物のトリフルオロアセテート塩 ( 2 8 m g、0 . 0 0 5 4 m M、4 工程にわたって 2 1 % ) を、白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub> ) 7.69 ( s, 1 H), 7.43 ( d d, J = 8.8, 4.8 H z, 2 H), 7.30-7.28 ( m, 1 H), 7.21 ( d d, J = 8.0, 8.0 H z, 2 H), 5.07 ( d d, J = 10.4, 8.8 H z, 1 H), 3.98 ( d d d, J = 10.0, 10.0, 6.8 H z, 1 H), 3.89 ( d d d, J = 10.8, 9.2, 2.0 H z, 1 H), 2.94-2.88 ( m, 1 H), 2.61 ( s, 3 H), 2.48-2.39 ( m, 1 H), 2.27 ( s, 3 H); C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 408.1、実測値 408.1。

## 【 0 1 3 4 】

実施例 4 : 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - メチルピラゾール - 4 - イル ] - 3 - [ 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) イミダゾール - 1 - イル ] ピペリジン - 2 - オンの合成

## 【 化 1 6 】



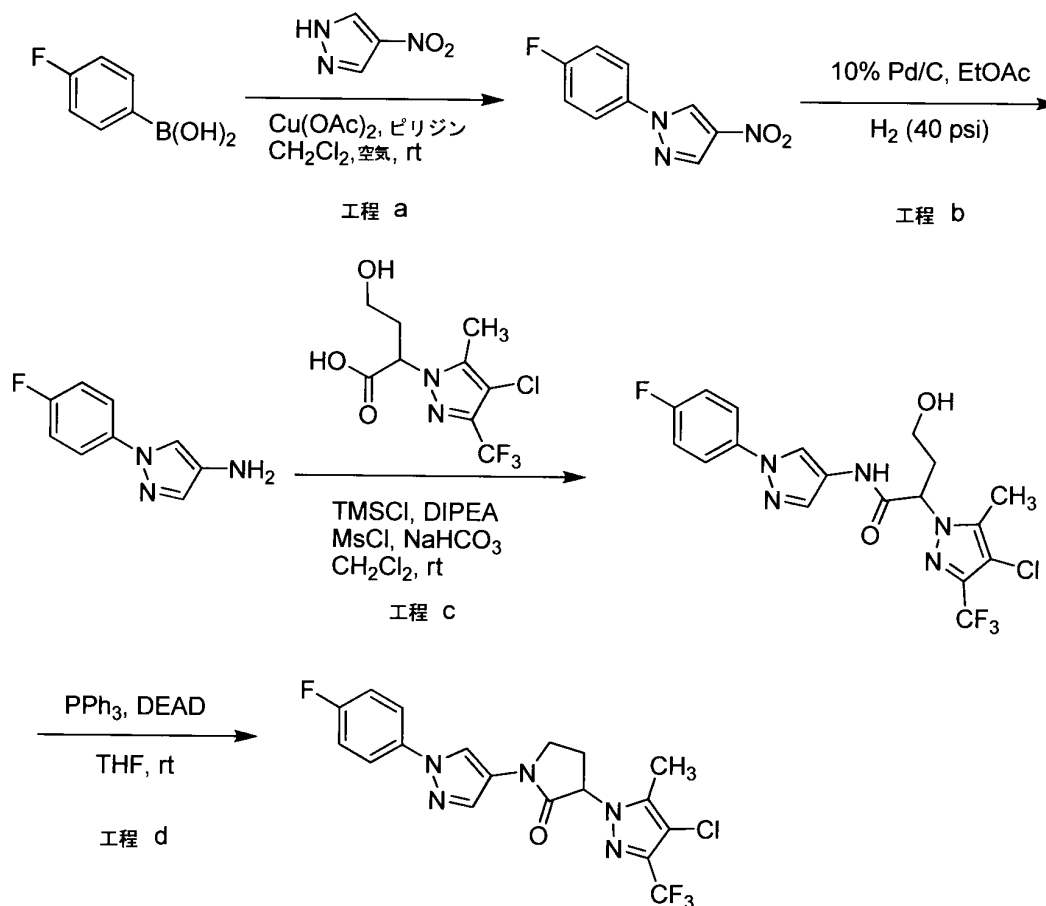
## 【 0 1 3 5 】

標記化合物を、実施例 3 に記載のような方法を用いて調製したが、但し、工程 3 a での - プロモ - - プチロラクトンを、3 1 - プロモテトラヒドロピラン - 2 - オンにより置換した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub> ) 7.66 ( s, 1 H), 7.40 ( d d, J = 9.2, 4.8 H z, 2 H), 7.29-7.26 ( m, 1 H), 7.19 ( t, J = 8.0 H z, 2 H), 4.89 ( d d, J = 11.2, 5.6 H z, 1 H), 3.88 ( J = 12.4, 10.4, 4.8 H z, 1 H), 3.80-3.73 ( m, 1 H), 2.60 ( s, 3 H). 2.60-2.53 ( m, 1 H), 2.40-2.23 ( m, 3 H), 2.15 ( s, 3 H); C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 422.2、実測値 422.1。

## 【 0 1 3 6 】

実施例 5 : 3 - [ 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾール - 1 - イル ] - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 17】



10

20

## 【0137】

a)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 中、4-フルオロフェニルボロン酸 (5.02 g、35.4 mM)、4-ニトロ-1H-ピラゾール (2.00 g、17.7 mM)、酢酸銅 (3.50 g、19.5 mM) 及びピリジン (7.00 ml、88.5 mM) の溶液を、室温で、空気下で12時間、攪拌した。次に、混合物を、セライトパッドを通して濾過し、そして濾液を真空下で濃縮した。粗残渣を、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、30% EtOAc / ヘキサン) により精製し、生成物を白色固形物として得た。

30

## 【0138】

b) エタノール (50 ml) 及び EtOAc (10 ml) 中、工程 a からの 1-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-ピラゾール (17.7 mM と想定された) 及び 10% Pd/C (0.30 g) を含む重壁ガラスフラスコを、Paa 装置上に固定し、そして 40 psi で、 $\text{H}_2$  下で攪拌した。1時間後、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、そして濾液を真空下で濃縮し、生成物 (4.0 g、22.6 mM、2工程にわたって 63%) を、赤色の固形物として得た。その粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

40

## 【0139】

c)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) 中、2-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-4-ヒドロキシ-ブタン酸 (0.77 g、2.7 mM) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.9 ml、11 mM) の溶液に、塩化トリメチルシリル (0.85 ml、6.8 mM) を室温で添加した。その混合物を、5分間、攪拌し、その後、塩化メタンスルホニル (0.52 ml、6.8 mM) を添加した。さらに10分間の攪拌の後、炭酸水素ナトリウム (0.45 g、5.4 mM) 及び工程 a からの 1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-4-アミン (0.32 g、1.8 mM)

50

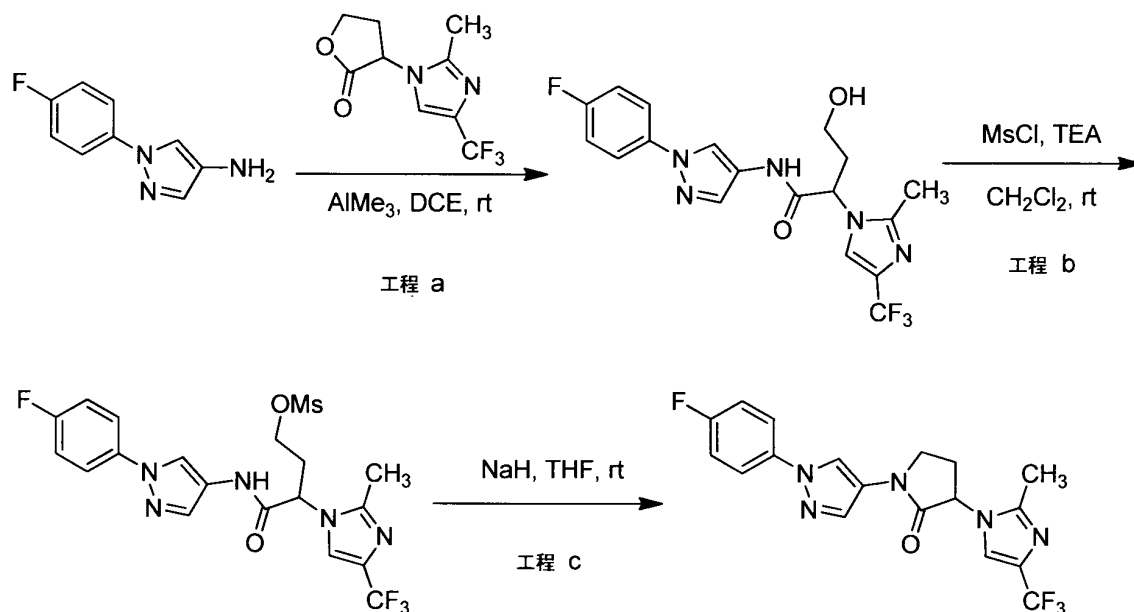
を、それぞれ、固形物として添加した。混合物を室温で12時間、攪拌した。反応を、1 NのHCl (30 ml) の添加により停止し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 × 50 ml) により抽出した。有機層を組合し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、20% ~ 50% EtOAc / ヘキサン) による粗材料の精製により、オレンジ色の油状物として生成物 (140 mg、0.31 mM、18%) を得た。

#### 【0140】

d) ジエチルアゾジカルボキシレート (75 μl、0.47 mM) を、窒素下で、テトラヒドロフラン (2 ml) 中、トリフェニルホスフィン (124 mg、0.47 mM) の溶液にゆっくり添加した。黄色の溶液を室温で20分間、攪拌し、その後、工程cからのアルコール中間体 (140 mg、0.30 mM) を、テトラヒドロフラン (3 ml) の溶液として添加した。室温での一晩の攪拌の後、反応を、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>の添加により停止し、そしてその混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 ml) により抽出した。有機層を組合し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、20 ~ 50% EtOAc / ヘキサン) 及び逆相HPLC (C18カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub>O、溶離剤として0.1% TFAを用いる) により精製し、標記化合物 (10 mg、0.023 mM) を、白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.64 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 2 H), 5.12 (dd, J = 9.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.12 (ddd, J = 9.2, 9.2, 3.9 Hz, 1 H), 3.97-3.86 (m, 1 H), 3.10 (dddd, J = 14.0, 8.8, 6.8, 0.4 Hz, 1 H), 2.77 (dddd, J = 13.2, 9.6, 7.6, 3.6 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H); C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>について計算されたMS: (ES) m/z 428.1、実測値428.1。

#### 【0141】

実施例6: 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール - 4 - イル] - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成  
【化18】



#### 【0142】

a) トリメチルアルミニウム (1.4 ml、トルエン中、2 M、2.8 mM) を、室温で、窒素下で、1,2 - ジクロロエタン (2 ml) 中、1 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール - 4 - アミン (0.24 g、1.4 mM) 及び 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]テトラヒドロフラン - 2 - オン (0.32 g、

1.4 mM) の溶液に添加した。その混合物を30分間、攪拌し、その後、反応を、数滴の1NのHClの添加により、注意して停止した。泡立ちが収まった後、濃混合物を、追加の1NのHClにより希釈し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×20ml)により抽出した。組合わされた有機抽出物を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

【0143】

b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中、工程aからの粗アルコール中間体(89mg、0.21mM)及びトリエチルアミン(90μl、0.65mM)の溶液に、塩化メタンスルホニル(25μl、0.31mM)を、ゆっくり添加した。その反応混合物を、室温で1時間、攪拌し、その後、それを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

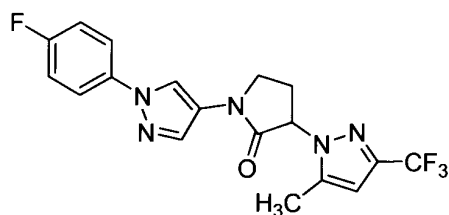
【0144】

c) テトラヒドロフラン(2ml)中、工程bからの粗メシレート中間体(0.21mM)に、室温で水素化ナトリウム(30mg、鉱油中、60%、0.65mM)を、一度に添加した。30分間の攪拌の後、反応を、飽和水性NH<sub>4</sub>Clの添加により停止し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×20ml)により抽出した。有機層を組合し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、逆相HPLC(C18カラム、アセトニトリル-H<sub>2</sub>O、溶離剤として0.1% TFAを用いる)により精製し、標記化合物(24mg、0.047mM、2工程にわたって20%)を、白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.53 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.66 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 2 H), 7.27-7.25 (m, 2 H), 7.15 (dd, J = 9.2, 8.4 Hz, 2 H), 5.07 (dd, J = 9.5, 9.5 Hz, 1 H), 4.05-3.91 (m, 1 H), 2.97 (dddd, J = 13.6, 8.4, 6.8, 2.0 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.42 (dddd, J = 13.6, 9.6, 3.6, 3.6 Hz, 1 H); C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>について計算されたMS: (ES) m/z 394.1、実測値394.1。

【0145】

実施例7: 1-[1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-4-イル]-3-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ピロリジン-2-オンの合成

【化19】



【0146】

標記化合物を、実施例6に記載されるような方法を用いて調製し、但し工程6aにおける3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-2-オンを、3-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-2-オンにより置換した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 2 H), 7.14 (dd, J = 9.2, 8.4 Hz, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 5.11 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1 H), 4.13 (ddd, J = 9.2, 9.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.90 (ddd, J = 9.6, 8.0, 6.8 Hz, 1 H), 3.10 (dddd, J = 13.2, 8.8, 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.78 (dddd, J = 13.2, 9.2, 8.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H); C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>について計算されたMS: (ES) m/z 394.1、実測値394.

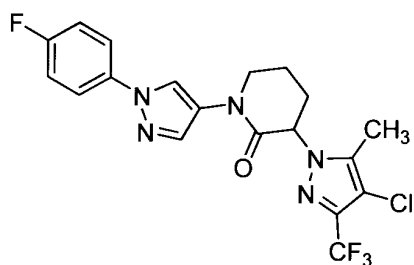
【0147】

実施例8: 3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-4-イル]ピペリジン-2-オ



ンの合成

【化 2 0】



10

【 0 1 4 8】

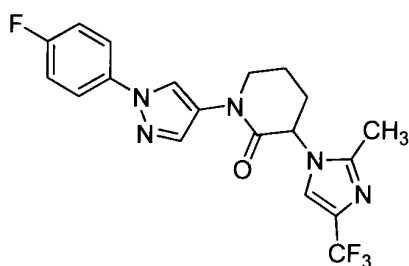
標記化合物を、実施例 6 に記載されるような方法を用いて調製し、但し工程 6 a における 3 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]テトラヒドロフラン - 2 - オンを、3 - [ 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル]テトラヒドロフラン - 2 - オンにより置換した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.61 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.0, 8.0 Hz, 2 H), 4.92 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 1 H), 3.98-3.85 (m, 2 H), 2.88-2.72 (m, 1 H), 2.46-2.35 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.23-2.10 (m, 2 H); C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>について計算されたMS: (ES) m/z 442.1、実測値442.1。

20

【 0 1 4 9】

実施例 9 : 1 - [ 1 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール - 4 - イル] - 3 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピペリジン - 2 - オンの合成

【化 2 1】



30

【 0 1 5 0】

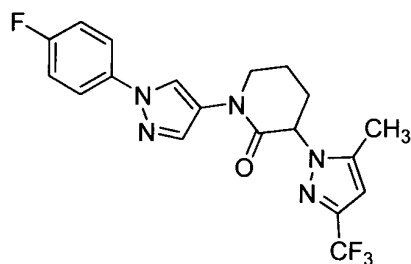
標記化合物を、実施例 6 に記載されるような方法を用いて調製し、但し工程 6 a における 3 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]テトラヒドロフラン - 2 - オンを、3 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル]テトラヒドロフラン - 2 - オンにより置換した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.54 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.63 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2 H), 4.87 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 1 H), 4.00-3.88 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.56-2.50 (m, 1 H), 2.46-2.37 (m, 1 H), 2.37-2.20 (m, 2 H); C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>について計算されたMS: (ES) m/z 408.1、実測値408.1。

40

【 0 1 5 1】

実施例 10 : 1 - [ 1 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール - 4 - イル] - 3 - [ 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル]ピペリジン - 2 - オンの合成

## 【化 2 2】



10

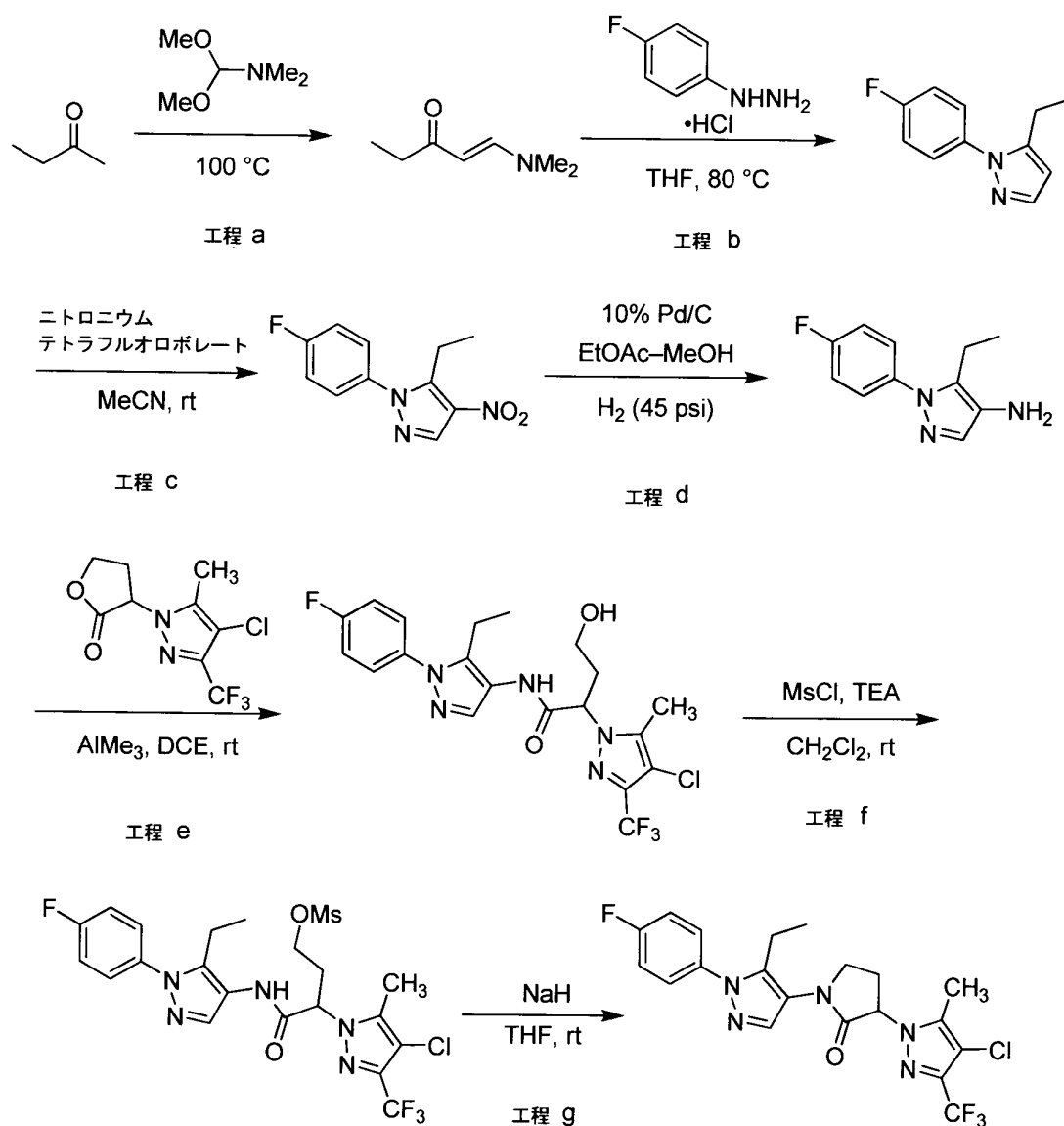
## 【0152】

標記化合物を、実施例 6 に記載されるような方法を用いて調製し、但し工程 6 a における 3 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル ] テトラヒドロフラン - 2 - オンを、3 - [ 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル ] テトラヒドロフラン - 2 - オンにより置換した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.55 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.12 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 4.93 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 1 H), 3.99-3.84 (m, 2 H), 2.81 (dddd, J = 13.6, 11.6, 10.4, 2.8 Hz, 1 H), 2.46-2.35 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.17 (dddd, J = 13.6, 10.4, 6.8, 2.8 Hz, 1 H); C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> 20  
について計算されたMS: (ES) m/z 408.1、実測値408.1。

## 【0153】

実施例 11 : 3 - [ 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル ] - 1 - [ 5 - エチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 2 3】



## 【0154】

a) 2-ブタノン(1.10g、15.3mM)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.20g、18.3mM)の混合物を、110 で1日間、加熱した。冷却の後、粗反応混合物を次の工程に直接、使用した。

## 【0155】

b) テトラヒドロフラン(5ml)中、5-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(2.50g、15.3mM)及び工程aからの1-(ジメチルアミノ)pent-1-en-3-on(15.3mMと想定される)の溶液を、85 で1日間、加熱した。室温への冷却の後、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 0~20% EtOAc/ヘキサン)による粗材料の精製により、生成物(1.1g、5.8mM、37%)を、赤色の油状物として得た。

## 【0156】

c) ニトロニウムテトラフルオロボレート(500mg、2.3mM)を、無水アセトニトリル(10ml)中、工程bからの5-エチル-1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール(420mg、3.2mM)の溶液に室温で、窒素下で添加した。12時間の攪拌の後、混合物を真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 50

10

20

30

40

50

% EtOAc / ヘキサン) により精製し、生成物 (53 mg、0.023 mM、9%) を、黄色の油状物として得た。

【0157】

d) メタノール (1 ml) 及び EtOAc (2 ml) 中、工程 c からの生成物 (53 mg、0.023 mM) 及び 10% Pd/C (11 mg、20 wt%) を含む重壁ガラスフラスコを、Paa 装置上に固定し、そして 45 psi で、H<sub>2</sub> 下で攪拌した。1.5 時間後、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、そして濾液を真空下で濃縮し、生成物 (45 mg、0.023 mM、99%) を、黄色の固形物として得た。その粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

【0158】

e) トリメチルアルミニウム (0.2 ml、トルエン中、2 M、0.39 mM) を、室温で、窒素下で、1, 2 - ジクロロエタン (3 ml) 中、工程 d からの 5 - エチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - アミン (45 mg、0.2023 mM) 及び 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - オン (76 mg、0.28 mM) の溶液に添加した。その混合物を 30 分間、室温で攪拌し、その後、反応を、1 ~ 2 滴の 1 N の HCl の添加により、注意して停止した。泡立ちが収まった後、濃混合物を、追加の 1 N の HCl により希釈し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml) により抽出した。組合わされた有機抽出物を、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

【0159】

f) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) 中、工程 e からの粗アルコール中間体 (0.23 mM を想定した) 及び トリエチルアミン (110 µl、0.78 mM) の溶液に、塩化メタンスルホン (25 µl、0.31 mM) を、ゆっくり添加した。その反応混合物を、室温で 1 時間、攪拌し、その後、それを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。粗黄色の油状物を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

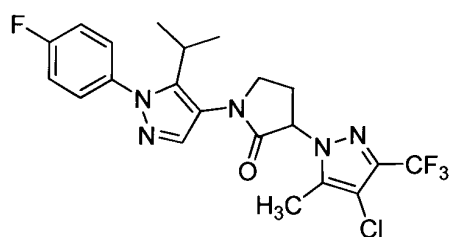
【0160】

g) テトラヒドロフラン (2 ml) 中、工程 f からの粗メシレート中間体 (0.23 mM を想定した) に、室温で水素化ナトリウム (30 mg、鉱油中、60%、0.65 mM) を、一度に添加した。30 分間の攪拌の後、反応を、飽和水性 NH<sub>4</sub>Cl の添加により停止し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml) により抽出した。有機層を組合し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub>O、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物 (51 mg、0.11 mM、3 工程にわたって 48%) を、白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (s, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 2 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2 H), 5.04 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1 H), 4.06 (ddd, J = 9.8, 8.4, 5.4 Hz, 1 H), 3.87 (ddd, J = 9.7, 8.2, 5.3 Hz, 1 H), 2.86 (dddd, J = 14.0, 8.4, 6.0 Hz, 1 H), 2.74 (dddd, J = 14.4, 9.2, 8.8, 5.6 Hz, 1 H), 2.65 (dddd, J = 15.2, 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3 H); C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 456.1、実測値 456.1

【0161】

実施例 12: 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 2 4】



10

## 【 0 1 6 2】

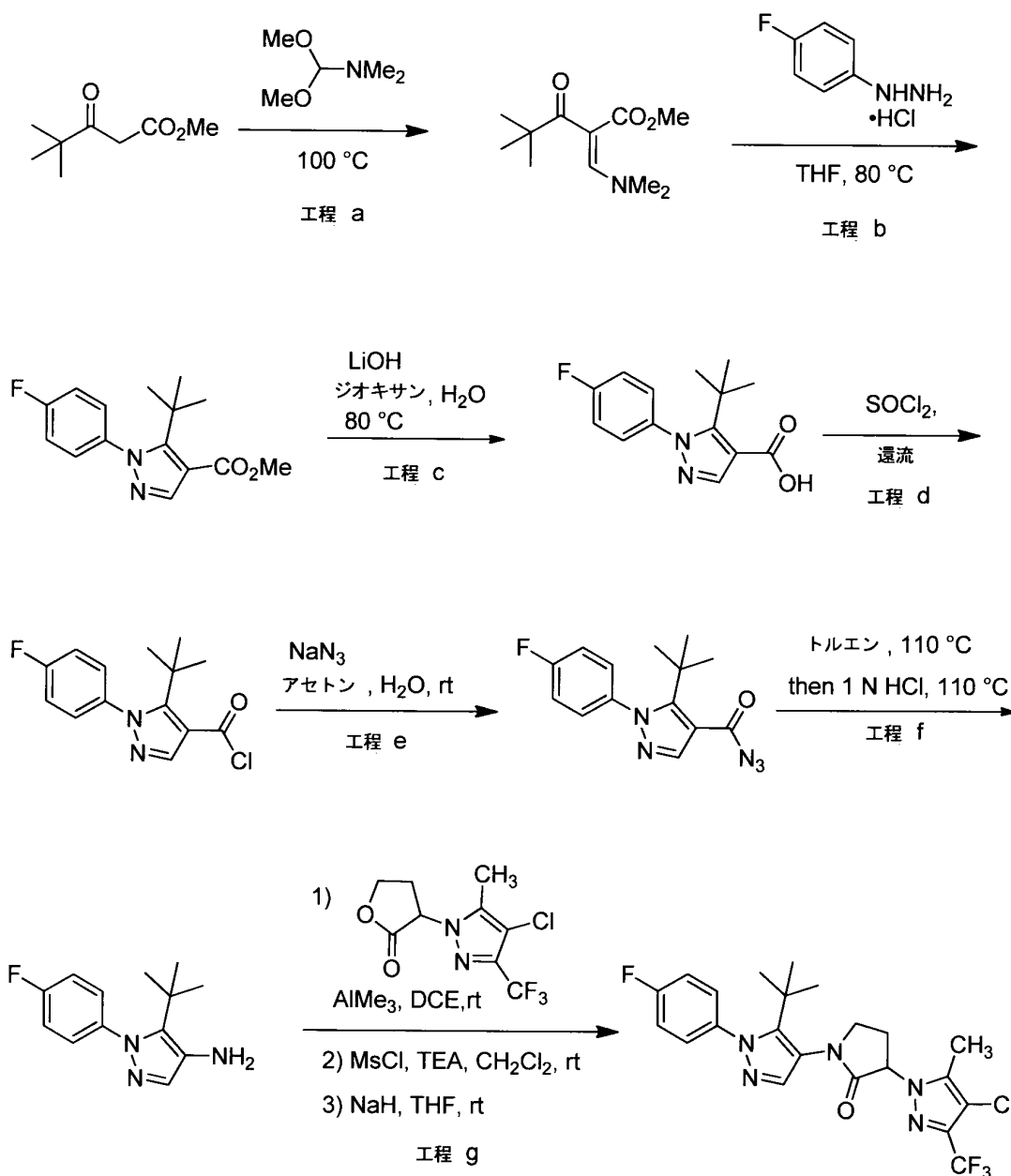
標記化合物を、実施例 2 に記載されるような方法を用いて調製し、但し工程 2 a における 1 - (4 - (フルオロフェニル) - 5 - メチル - ピラゾール - 4 - アミンを、1 - (4 - (フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - アミンにより置換した。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.55 (s, 1 H), 7.38 (dd,  $J = 8.9, 4.8$  Hz, 2 H), 7.18 (dd,  $J = 8.5, 8.5$  Hz, 2 H), 5.04 (dd,  $J = 9.3, 5.9$  Hz, 1 H), 4.04 (ddd,  $J = 10.0, 8.8, 5.2$  Hz, 1 H), 3.82 (ddd,  $J = 10.0, 8.4, 5.6$  Hz, 1 H), 3.01-2.92 (m, 1 H), 2.92-2.84 (m, 1 H), 2.80-2.69 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.21 (d,  $J = 6.8, 3$  H), 1.11 (d,  $J = 6.8, 3$  H);  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  470.1、実測値 470.1。

20

## 【 0 1 6 3】

実施例 1 3 : 1 - [5 - tert - ブチル - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール - 4 - イル] - 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 2 5】



## 【0164】

a) ピバロイル酢酸メチルエステル (5.80 g、36.7 mM) 及び N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5.24 g、44.0 mM) の混合物を、110 で1日間、加熱した。冷却の後、反応混合物を真空下で濃縮し、揮発物を除去し、そしてその粗材料を次の工程に直接、使用した。

## 【0165】

b) テトラヒドロフラン (15 ml) 中、4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (5.97 g、36.7 mM) 及び工程 a からのメチル - 2 - (ジメチルアミノメチレン) - 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタノエート (36.7 mMと想定される) の溶液を、85 で1日間、加熱した。室温への冷却の後、混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) による粗材料の精製により、生成物 (5.0 g、18.1 mM、2工程にわたって50%) を、赤色の油状物として得た。

## 【0166】

c) ジオキサン (20 ml) 及び水 (20 ml) 中、工程 b からのメチル 5 - tert - ブチル - 1 - (フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - カルボキシレート (5.00 g、18.1 mM) 及び水酸化リチウム水和物 (2.77 g、66.0 mM) の二相溶液を、攪拌下で、80 で 1.5 時間、加熱した。冷却の後、その混合物を、1 N の HCl により希釈し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 × 100 ml) により抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。褐色の粗固形物を、さらに精製しないで使用した。

## 【0167】

d) 塩化チオニル (2.0 ml) 中、工程 c からの 5 - tert - ブチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0.67 g、2.6 mM) の溶液を、攪拌下で 20 分間、加熱還流した。その反応混合物を、室温に冷却し、そして真空下で濃縮した。粗材料をトルエン (2 × 10 ml) により共沸し、そして高い真空下に数時間、置き、その後、それを次の工程に使用した。

## 【0168】

e) アセトン (15 ml) 中、工程 d からの 5 - tert - ブチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - カルボニルクロライド (2.6 mM と想定される) の溶液に、水 (2 ml) 中、アジ化ナトリウム (0.50 g、7.7 mM) の溶液を急速に添加した。その混合物を、周囲温度で 5 分間、厳密に攪拌し、それにより沈殿が出現した。混合物の濾過により、生成物 (0.49 g、1.7 mM) を、灰色の固形物として得た。

## 【0169】

f) トルエン (0.5 ml) 中、工程 e からのアジ化アシル中間体 (86 mg、0.030 mM) の溶液を、110 で 10 分間、加熱し、その後、1 N の HCl (0.7 ml) を添加し、そしてその二相混合物を 110 で一晩、加熱した。冷却の後、その混合物を、クロロホルム (2 × 10 ml) により抽出した。組み合わせられた有機層を、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、5% メタノール /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) による粗材料の精製により、生成物 (40 mg、0.017 mM、57%) を、褐色の半固形物として得た。

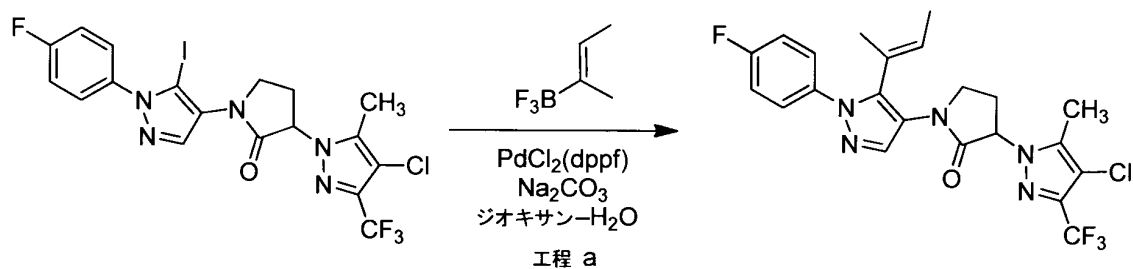
## 【0170】

g) 工程 f からの材料を、実施例 2 に類似する方法に使用し、但し工程 2 a における 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 4 - アミンを、5 - tert - ブチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - アミンにより置換し、標記化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.54 (s, 1 H), 7.38 (dd,  $J = 9.2, 4.8$  Hz, 2 H), 7.16 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 2 H), 5.09-5.00 (m, 1 H), 4.08-3.99 (m, 1 H), 3.83 (dq,  $J = 8.0, 8.0, 6.0$  Hz, 1 H), 3.04-2.87 (m, 1 H), 2.80-2.67 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.17 (s, 9 H);  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  484.1、実測値 484.1。

## 【0171】

実施例 14: 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [(E) - 1 - メチルプロプ - 1 - エニル] ピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 2 6】



10

## 【0172】

出発材料 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - ピラゾール - 4 - イル]ピロリジン - 2 - オンを、実施例 2 に類似する方法から調製し、但し工程 2 a における 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 4 - アミンを、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - ピラゾール - 4 - アミンにより置換した。ジオキサン (5 ml) 中、3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - ピラゾール - 4 - イル]ピロリジン - 2 - オン (90 mg、0.16 mM)、カリウム (2Z) - 2 - ブテン - 2 - イルトリフルオロボレート (32 mg、0.20 mM)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6.0 mg、0.0080 mM) 及び水性 2 M の炭酸ナトリウム (0.25 ml、0.49 mM) を含む溶液を、80 で 2 時間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を水により希釈し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 ml) により抽出した。組み合わせられた有機層を、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 20 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) による粗材料の精製により、標記化合物 (33 mg、0.070 mM) を、オフホワイト色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.69 (s, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 2 H), 7.11 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2 H), 5.73 (dddd, J = 8.4, 6.8, 6.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.02 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, J = 9.6, 8.8, 4.8 Hz, 1 H), 3.76 (ddd, J = 9.6, 7.9, 6.2 Hz, 1 H), 2.92 (dddd, J = 13.6, 13.6, 8.8, 6.4 Hz, 1 H), 2.67 (dddd, J = 13.6, 9.2, 8.0, 4.4 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.69 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 3 H), 1.60 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 3 H); C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 482.1、実測値 482.1。

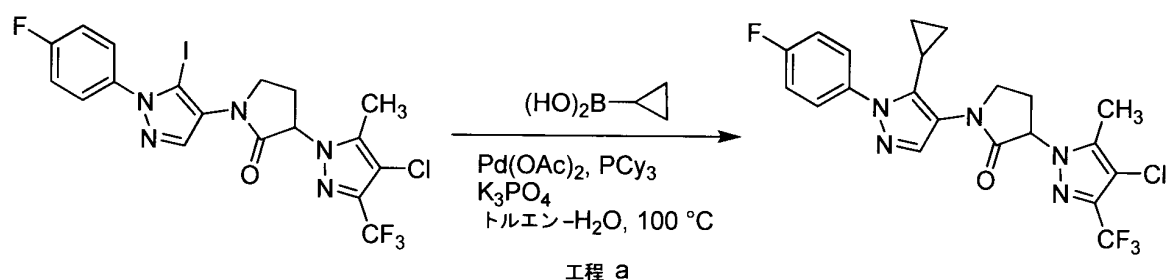
20

30

## 【0173】

実施例 15 : 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [5 - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾール - 4 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 2 7】



40

## 【0174】

50

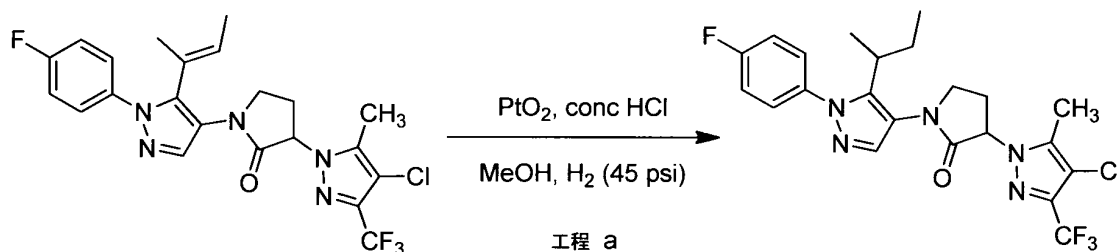


a) トルエン (1.5 ml) 及び水 (100  $\mu$ l) 中、3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-ヨード-ピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン (34 mg、0.061 mM)、シクロプロピルボロン酸 (7 mg、0.08 mM)、酢酸パラジウム (1.0 mg、0.003 mM)、トリシクロヘキシルホスフィン (2.0 mg、0.006 mM) 及びリン酸カリウム (45 mg、0.21 mM) を含む溶液を、100 に1日間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を水により希釈し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  10 ml) により抽出した。組み合わされた有機層を、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル-水、溶剤として 0.1% TFA を含む) により精製し、標記化合物 (1.0 mg、0.002 mM、3%) を、無色の残渣として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.61 (s, 1 H), 7.54 (dd,  $J$  = 9.0, 4.8 Hz, 2 H), 7.16 (dd,  $J$  = 9.0, 8.2 Hz, 2 H), 5.06 (dd,  $J$  = 9.2, 6.3 Hz, 1 H), 4.11 (ddd,  $J$  = 9.6, 8.4, 4.8 Hz, 1 H), 3.91 (ddd,  $J$  = 9.6, 8.0, 4.8 Hz, 1 H), 2.98 (dddd,  $J$  = 12.0, 9.6, 8.4, 6.4, 6.0 Hz, 1 H), 2.74 (dddd,  $J$  = 13.2, 9.2, 8.0, 4.8 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.77 (dddd,  $J$  = 8.4, 8.4, 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 0.78-0.64 (m, 2 H), 0.43-0.30 (m, 2 H);  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  468.1、実測値 468.1。

#### 【0175】

実施例 16: 3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-Sec-ブチル-ピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オンの合成

#### 【化28】



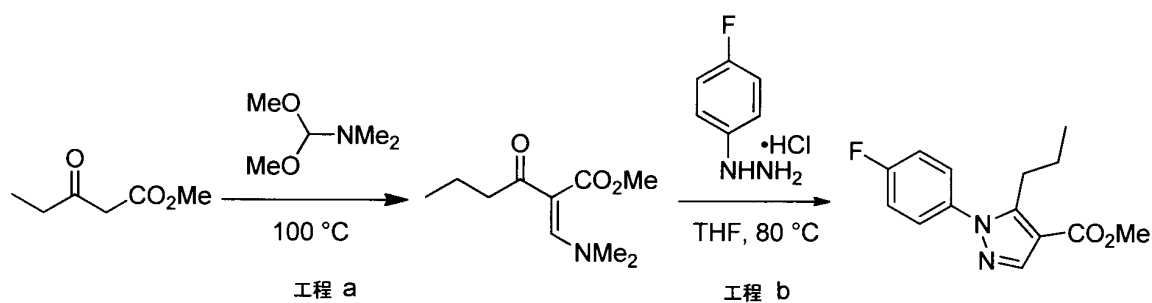
#### 【0176】

a) メタノール (5 ml) 中、実施例 14 から生成物 (27 mg、0.056 mM)、酸化白金 (25 mg、0.11 mM) 及び濃塩酸 (3 滴) を含む重壁ガラスフラスコを、Parr 装置上に固定し、そして 45 psi で、 $\text{H}_2$  下で攪拌した。2 時間後、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、そして濾液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、20 ~ 50% EtOAc / ヘキサン) による粗材料の精製により、標記化合物 (6 mg、0.012 mM、22%) を、ジアステレオマーの混合物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.53 (s, 1 H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.9, 4.8 Hz, 2 H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.8, 8.2 Hz, 2 H), 5.02 (dd,  $J$  = 9.2, 5.8 Hz, 1 H), 4.02 (dd,  $J$  = 10.0, 9.2, 6.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.79 (dddd,  $J$  = 10.0, 8.8, 5.6 Hz, 1 H), 2.93-2.92 (m, 1 H), 2.79-2.60 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.56-1.42 (m, 1 H), 1.20 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 1.10 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 0.77 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H);  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  484.1、実測値 484.1。

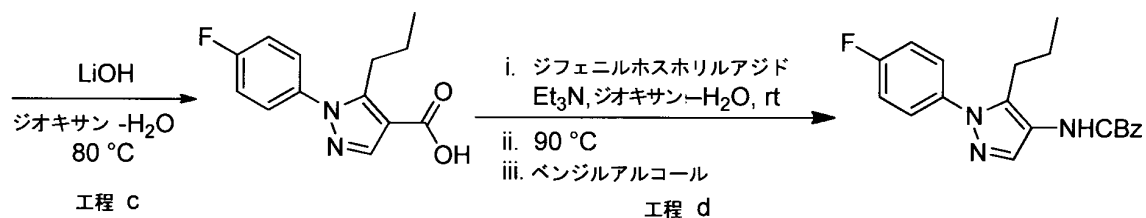
#### 【0177】

実施例 17: 3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-プロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オンの合成

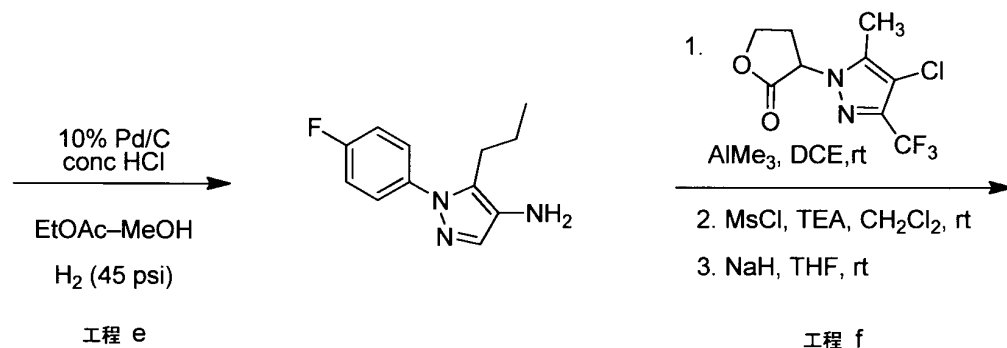
## 【化 2 9】



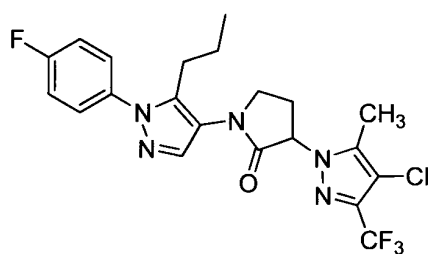
10



20



30



## 【 0 1 7 8】

40

a) メチルブチリルアセテート (5.00 g、34.7 mM) 及び N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5.00 g、41.6 mM) の混合物を、110 で1日間、加熱した。冷却の後、反応混合物を真空下で濃縮し、揮発物を除去し、そしてその粗材料を次の工程に直接、使用した。

## 【 0 1 7 9】

b) テトラヒドロフラン (25 ml) 中、4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (5.64 g、34.7 mM) 及び工程 a からのメチル - 2 - (ジメチルアミノメチレン) - 4,4 - ジメチル - 3 - オキソ - ヘキサノエート (34.7 mM と想定される) の溶液を、85 で1日間、加熱した。室温への冷却の後、混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) により希釈し、そして 1 N の HCl (1 × 50 ml) 及び飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (1 × 50 ml

50

1)により洗浄した。有機層を、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を次の工程に直接、使用した。

【0180】

c) ジオキサン (40 ml) 及び水 (20 ml) 中、工程 b からのメチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - プロピルピラゾール - 4 - カルボキシレート (34.7 mM と想定された) 及び水酸化リチウム水和物 (7.3 g、173 mM) の二相溶液を、攪拌下で、80 で 3 時間、加熱した。冷却の後、その混合物を、1 N の  $\text{HCl}$  により希釈し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 40 ml) 及び  $\text{EtOAc}$  (2 × 40 ml) により抽出した。組み合わされた有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 20 ~ 50 %  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) による粗材料の精製により、生成物 (6.65 g、26.5 mM、76 %) を、赤色の油状物として得た。

10

【0181】

d) ジオキサン (8 ml) 中、工程 c からの 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - プロピルピラゾール - 4 - カルボン酸 (0.76 g、3.1 mM) の溶液に、トリエチルアミン (0.47 mM、3.4 mM) 及びジフェニルホスホリルアジド (0.65 ml、3.1 mM) を添加した。混合物を室温で 2 時間、攪拌し、その後、それを 90 に加熱し、そして 30 分間、攪拌した。反応を室温に冷却し、そしてベンジルアルコール (0.63 ml、6.1 mM) を添加した。その混合物を 90 に再加熱し、そしてその温度で一晩、攪拌した。冷却の後、混合物をジエチルエーテル (50 ml) により希釈し、そして水により洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 20 ~ 50 %  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) による粗材料の精製により、生成物 (0.91 g、2.6 mM、84 %) を、褐色の油状物として得た。

20

【0182】

e) メタノール (2 ml) 及び  $\text{EtOAc}$  (20 ml) 中、工程 d からのカルボベンジロキシ - 保護アミン (0.91 g、2.6 mM)、濃塩酸 (5 滴) 及び 10 %  $\text{Pd/C}$  (90 mg、10 wt %) を含む重壁ガラスフラスコを、 $\text{Parr}$  装置上に固定し、そして 45 psi で、 $\text{H}_2$  下で攪拌した。3 時間後、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、そして濾液を真空下で濃縮した。粗材料を、 $\text{EtOAc}$  (40 ml) により希釈し、そして飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (1 × 30 ml) により洗浄し生成物 (0.34 g、1.5 mM、60 %) を、暗色油状物として得た。

30

【0183】

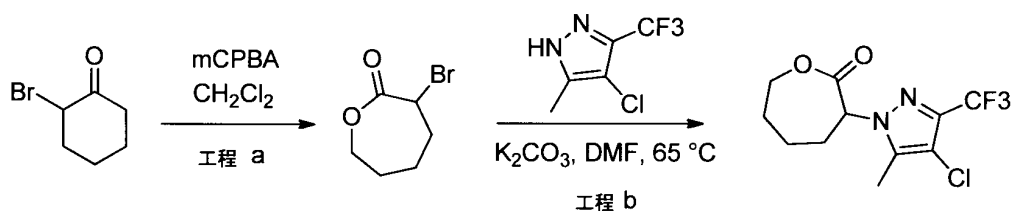
f) 工程 e からの生成物を、実施例 2 に記載されるような方法を用いて調製し、但し工程 2 a における 1 - (4 - (フルオロフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 4 - アミンを、1 - (4 - (フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - アミンにより置換した。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.61 (s, 1 H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.9, 4.8 Hz, 2 H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.5, 8.5 Hz, 2 H), 5.05 (dd,  $J$  = 9.2, 5.9 Hz, 1 H), 4.04 (ddd,  $J$  = 9.2, 8.8, 4.8 Hz, 1.2, 1 H), 3.89 (ddd,  $J$  = 9.6, 8.0, 5.2 Hz, 1 H), 2.90 (dddd,  $J$  = 11.6, 8.8, 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 2.76 (dddd,  $J$  = 13.6, 9.6, 8.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.66-2.51 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.35 (dddd,  $J$  = 14.8, 8.8, 6.8, 6.8 Hz, 2 H), 0.75 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H);  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  470.1、実測値 470.1。

40

【0184】

実施例 18: 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル]オキセパン - 2 - オンの合成

## 【化 30】



## 【0185】

10

a) ジクロロメタン (38 ml) 中、2 - ブロモシクロヘキサノン (4 g、22.6 mM) の溶液に、m - C P B A (5.10 g、29.5 mM) を添加した。室温での14時間の攪拌の後、反応を6時間、冷凍庫において冷却した。固形物を濾過し、そしてジクロロメタン (15 ml) により2度、すすいだ。次に、濾液を、飽和水性チオ硫酸ナトリウム (40 ml) により急冷した。有機層を、水及びブラインにより洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、20% EtOAc / ヘキサン) による精製により、生成物を、白色固形物 (3 g、15.5 mM、6.9%) として得た。

## 【0186】

20

b) DMF (10 ml) 中、3 - ブロモオキセパン - 2 - オン (1 g、5.18 mM) の溶液に、4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール (0.956 g、5.18 mM)、続いて炭酸カリウム (1.07 g、7.74 mM) を添加した。次に、その反応混合物を、65 で8時間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を、水 (20 ml) と酢酸エチル (30 ml) との間に分配した。有機層を、水及びブラインにより洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、20% EtOAc / ヘキサン) による精製により、標記生成物を、白色固形物 (0.3 g、1.01 mM、20%) として得た。

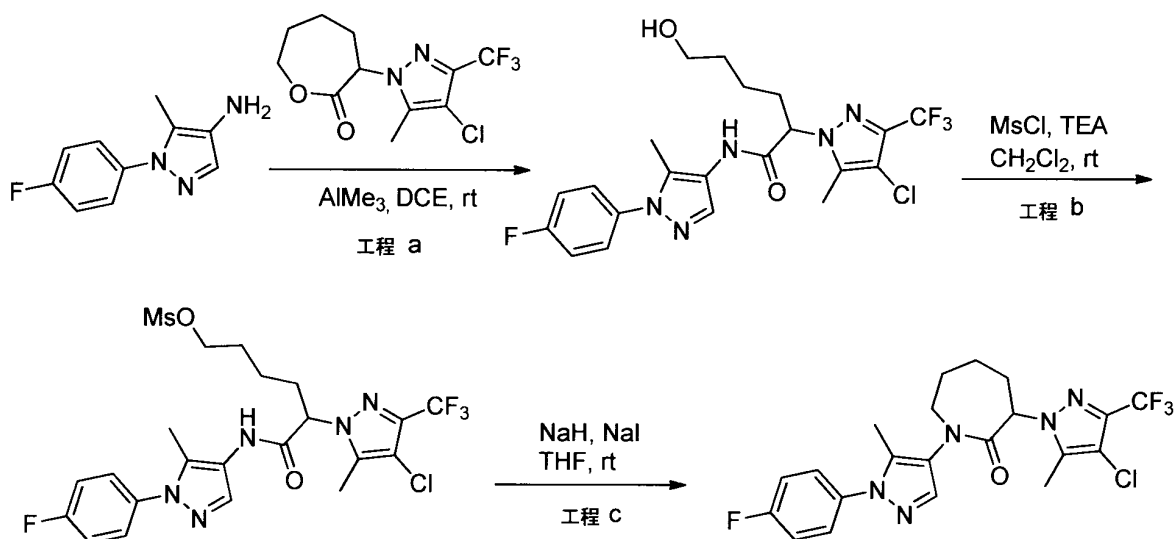
## 【0187】

実施例 19 : 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピラゾール - 4 - イル]アゼ

30

パン - 2 - オンの合成

## 【化 31】



40

## 【0188】

50

a) ジクロロエタン (1.0 ml) 中、3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]オキセパン-2-オン (0.05 g、0.168 mM) の溶液に、窒素下でトリメチルアルミニウム (126  $\mu$ l、2.0 M、0.25 mM)、続いてジクロロエタン (0.7 ml) 中、1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-アミン (0.032 g、0.168 mM) を添加した。反応混合物を、1時間、攪拌し、その後、それを1NのHCl (2 ml) により注意して停止した。水性層を、飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 ml) により塩基性化し、そしてジクロロメタン (2 x 5 ml) により抽出した。組み合わされた有機層を、ブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

10

## 【0189】

b) 塩化メタンスルホニル (0.029 g、0.25 mM) を、室温で、ジクロロメタン (1 ml) 中、工程 a からの粗残渣及びトリエチルアミン (0.034 g、0.34 mM) の溶液に添加した。室温での1時間の攪拌の後、反応を水により停止した。水性層を酢酸エチル (2 x 5 ml) により抽出した。組合わされた有機層を、ブラインにより洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接的に使用した。

## 【0190】

c) テトラヒドロフラン (1 ml) 中、工程 b からの粗残渣の溶液に、室温で水素化ナトリウム (0.01 g、60%、0.25 mM)、続いてヨウ化ナトリウム (0.003 g、0.02 mM) を添加した。反応混合物を60 に加熱し、そして室温で30分間、攪拌した。室温への冷却の後、反応混合物を水により急冷し、そして水性層を酢酸エチル (2 x 2.5 ml) により抽出し、そして組合わされた有機層をブラインにより洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られる粗生成物を、逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル-H<sub>2</sub>O、溶離剤として0.1% TFAを用いる) により精製し、標記化合物を、白色固形物 (0.011 g、0.025 mM、3工程に対して15%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 (s, 1 H), 7.49-7.39 (m, 2 H), 7.22-7.13 (m, 2 H), 4.5-4.40 (m, 1 H), 4.16-4.01 (m, 1 H), 3.68-3.51 (m, 2 H), 2.92-2.84 (m, 1 H), 2.45-2.38 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.98-1.85 (m, 1 H), 0.95-0.77 (m, 1 H); C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算されたMS: (ES) m/z 470.1、実測値470.1。

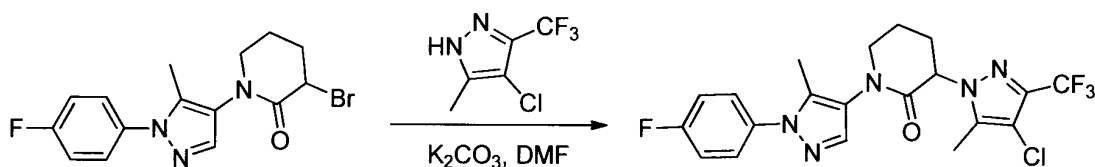
20

30

## 【0191】

実施例 20: 3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]ピペリジン-2-オンの合成

## 【化32】



40

## 【0192】

DMF (1.0 ml) 中、3-ブromo-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルピラゾール-4-イル]ピペリジン-2-オン (0.05 g、0.14 mM) の溶液に、4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (0.031 g、0.17 mM)、続いて炭酸カリウム (0.029 g、0.21 mM) を添加した。室温での1時間の攪拌の後、反応を水により停止した。次に、水性層を酢酸エチル (2 x 2.5 ml) により抽出した。組合わされた有機層をブラインにより洗浄し、乾燥させ

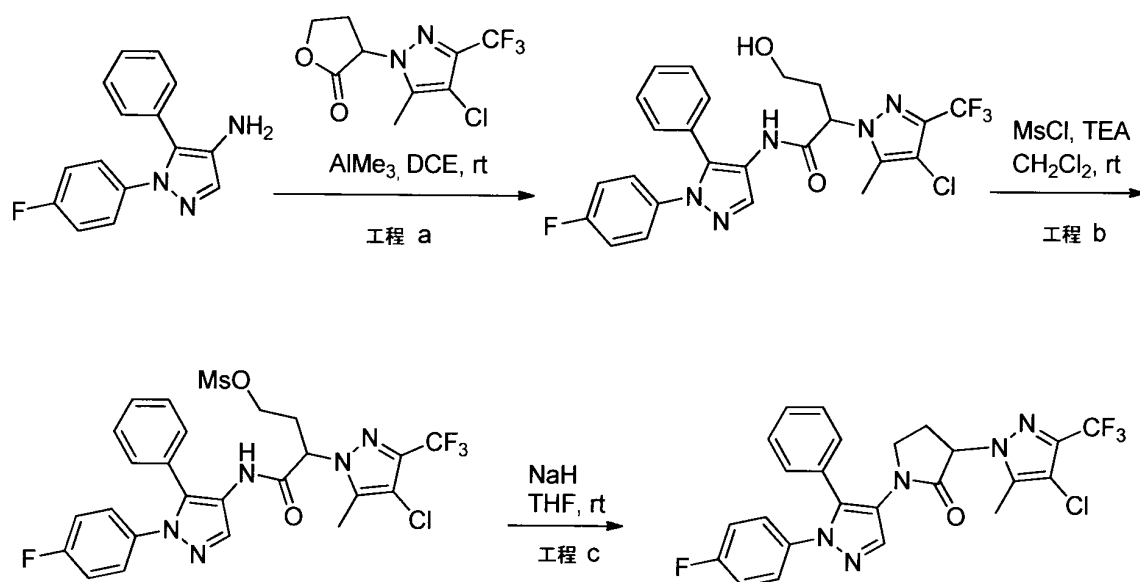
50

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られる粗生成物を、逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル -  $\text{H}_2\text{O}$ 、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物を、白色固形物 (0.015 g、0.025 mM、23%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.65 (s, 1 H), 7.44-7.35 (m, 2 H), 7.22-7.13 (m, 2 H), 4.94 (dd,  $J = 9.9, 6.3$  Hz, 1 H), 3.90-3.70 (m, 2 H), 2.73 (dddd,  $J = 13.2, 11.5, 9.8, 3.3$  Hz, 1 H), 2.47-2.38 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.31 (ddd,  $J = 10.6, 5.4, 2.4$  Hz, 1 H), 2.17-2.12 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H);  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  456.1、実測値 456.1。

## 【0193】

実施例 21: 3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オンの合成

## 【化33】



## 【0194】

a) ジクロロエタン (1.0 ml) 中、3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-2-オン (0.063 g、0.236 mM) の溶液に、窒素下でトリメチルアルミニウム (177  $\mu\text{l}$ 、2.0 M、0.354 mM)、続いてジクロロエタン (0.7 ml) 中、1-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-ピラゾール-4-アミン (0.06 g、0.236 mM) を添加した。反応混合物を、1時間、攪拌し、その後、それを 1 N の  $\text{HCl}$  (2 ml) により注意して停止した。水性層を、飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 ml) により塩基性化し、そしてジクロロメタン (2 x 5 ml) により抽出した。組み合わせられた有機層を、ブラインにより洗淨し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

## 【0195】

b) 塩化メタンスルホニル (0.041 g、0.36 mM) を、室温で、ジクロロメタン (1 ml) 中、工程 a からの粗残渣及びトリエチルアミン (0.049 g、0.49 mM) の溶液に添加した。室温での 1 時間の攪拌の後、反応を水により停止した。水性層を酢酸エチル (2 x 5 ml) により抽出した。組み合わせられた有機層を、ブラインにより洗淨し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接的に使用した。

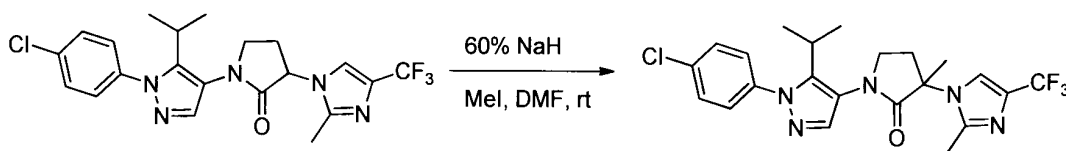
## 【0196】

c) 水素化ナトリウム (0.014 g、60%、0.35 mM) を、室温で、テトラヒドロフラン (1 ml) 中、工程 b からの粗残渣の溶液に添加した。反応混合物を 60 に加熱し、そして室温で 30 分間、攪拌した。室温への冷却の後、反応混合物を水により急冷し、そして水性層を酢酸エチル (2 × 5 ml) により抽出し、そして組合わされた有機層をブラインにより洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られる粗生成物を、逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub>O、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物を、白色固形物 (0.025 g、0.050 mM、3 工程に対して 21%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 7.42-7.28 (m, 3 H), 7.25-7.14 (m, 4 H), 7.04-6.94 (m, 2 H), 4.99 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1 H), 3.74-3.63 (m, 1 H), 3.56- 3.45 (m, 1 H), 2.78 (ddt, J = 13.2, 8.7, 6.6 Hz, 1 H), 2.55 (tq, J = 13.4, 4.5 Hz, 1 H), 2.38 (d, J = 0.7 Hz, 3 H); C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 504.1、実測値 503.9。

#### 【0197】

実施例 22: 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 3 - メチル - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成

#### 【化 34】



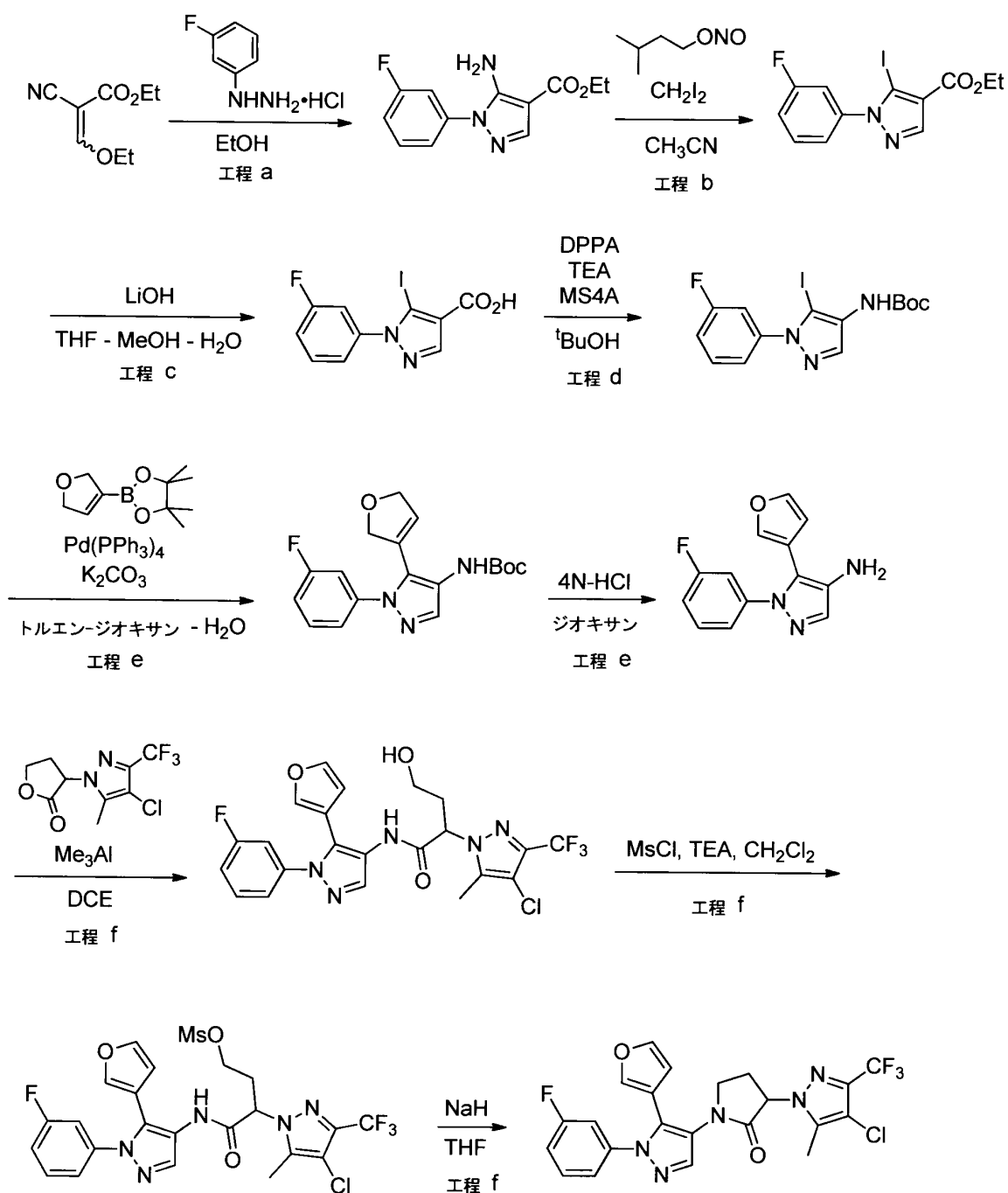
#### 【0198】

DMF (2 ml) 中、1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オン (50 mg、0.11 mM) の溶液に、室温で、窒素雰囲気下で DMF (2 ml) 及び NaH (鉱油中、60%、16 mg、0.33 mM) を添加した。室温で 10 分間の攪拌の後、MeI (34 μl、0.55 mM) を添加し、そしてさらに 2 時間、攪拌した。次に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (10 ml) を、0 に反応混合物にゆっくり添加し、続いて、EtOAc (2 × 25 ml) により抽出した。組合わされた EtOAc 層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、そして逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub>O、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 3 - メチル - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オン (17 mg、0.029 mM、27% の収率) を、TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) 7.88 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 11.76 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 11.76 Hz, 2 H), 3.86 - 3.95 (m, 2 H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 2.58 - 2.80 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.22 (d, J = 23.4 Hz, 3 H), 1.20 (d, J = 23.4 Hz, 3 H); C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 466.9、実測値 466.1。

#### 【0199】

実施例 23: 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (フラン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 3 5】



10

20

30

## 【0200】

40

a) エチル(エトキシエチレン)シアノアセテート(2.37g、14.0mM)及び3-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(2.28g、14.0mM)を、エタノール(50ml)に懸濁した。反応混合物を、80℃で3日間、加熱し、続いて減圧下でEtOHを除去した。粗反応混合物を、ジクロロメタンに懸濁し、そして不溶性材料を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、5-20%酢酸エチル)により精製し、エチル5-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(930mg、3.73mM、27%の収率)を得た。

## 【0201】

b) エチル5-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カル

50



ボキシレート (518 mg、2.08 mM) を、周囲温度でアセトニトリル (5 ml) に懸濁した。ジヨードメタン (675  $\mu$ l、8.38 mM)、続いて亜硝酸イソペンチル (565  $\mu$ l、4.21 mM) を添加した。反応を 50 で 1 時間、加熱し、そして次に、水と酢酸エチルとの間に分配した。水性層を、酢酸エチルにより 2 度、抽出した。組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去の後、粗材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、10 - 25 % 酢酸エチル) を用いて精製し、5 - ヨード - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (589 mg、1.64 mM、79 % の収率) を得た。

【0202】

c) エチル 5 - ヨード - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (589 mg、1.6 mM) を、テトラヒドロフラン (5 ml)、1.5 N の LiOH (1.6 ml) 及びメタノール (1.5 ml) の混合液に溶解し、そしてその混合物を一晩、攪拌した。テトラヒドロフランのほとんどを、反応混合物上に窒素流を軽く吹き付けることにより除去した。水及び 1 N の HCl (2.4 ml) を添加し、そしてその混合物を十分に音波処理し、カルボン酸を沈殿せしめた。カルボン酸を濾過し、そして水によりすすいだ。真空下での乾燥の後、5 - ヨード - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (488 mg、1.47 mM、90 % の収率) を得た。この材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

【0203】

d) tert - ブチルアルコール (3.5 ml) をまず、4 A 分子篩の存在下で、50 で一晩、攪拌することにより乾燥させた。この溶媒に、5 - ヨード - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (488 mg、1.47 mM)、続いてトリエチルアミン (204  $\mu$ l、1.46 mM) 及びアジ化ジフェニルホスホリル (334  $\mu$ l、1.54 mM) を、周囲温度で添加した。反応混合物を、60 に加熱し、そして一晩、攪拌した。次に、反応を、酢酸エチルにより希釈した。シリカゲルを、反応混合物に添加し、そして溶媒を、減圧下で除去し、シリカゲル上に粗材料を前吸収した。次に、材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、6 - 20 % 酢酸エチル) を用いて精製し、5 - ヨード - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル - カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル (482 mg、1.20 mM、81 % の収率) を得た。

【0204】

e) 5 - ヨード - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル - カルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル (150 mg、0.372 mM) を含むバイアルに、トルエン (2.5 ml) 中、2 - (2, 5 - ジヒドロ - 3 - フラニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3 - 2 - ジオキサボロラン (100 mg、0.512 mM) を添加した。ジオキサン (0.56 ml)、続いて水性炭酸カリウム (2 M、560  $\mu$ l、1.12 mM) を添加した。窒素を、バイアルを通してフラッシュし、続いてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (20.1 mg、0.0174 mM) を添加した。反応を 100 で一晩、攪拌した。室温への冷却の後、反応を酢酸エチル及び水により希釈した。層を分離し、そして水性層を、酢酸エチルにより 2 度、抽出した。減圧下での溶媒の除去の後、粗材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、5 - 33 % 酢酸エチル) を用いて精製し、Suzuki 反応の生成物 (55.4 mg、0.160 mM、43 % の収率) を得た。この材料を、周囲温度で 2 時間、ジオキサン中、塩酸 (4 N、1 ml) により処理した。過剰の塩酸及びジオキサンの減圧下での除去の後、粗材料を酢酸エチルに溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄した。水性層を、酢酸エチルにより 2 度、抽出した。組合わされた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、主成分が 5 - (3 - フラニル) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール (48.4 mg) である粗生成物を得た。

【0205】

f) 前記工程からの粗材料 (48.4 mg) 及び 3 - (3 - トリフルオロメチル - 4 -

10

20

30

40

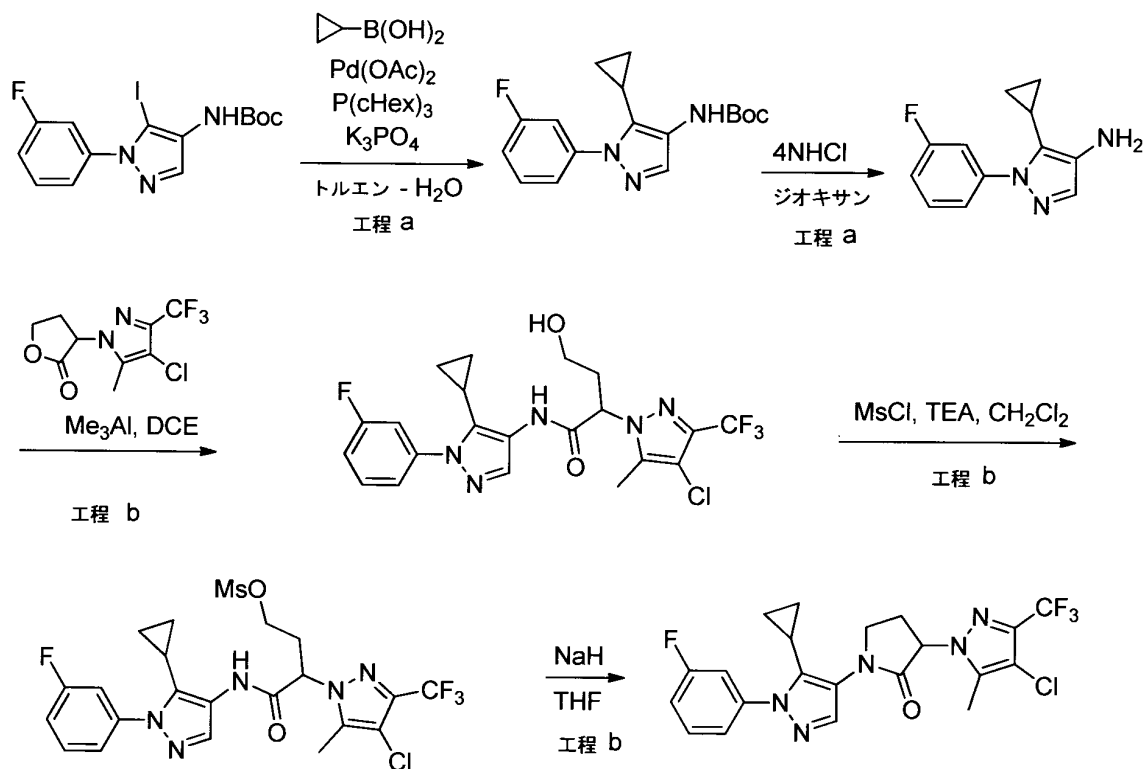
50

クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ジヒドロ - 2 ( 3 H ) - フラノン ( 47 mg、0.18 mM) を、ジクロロエタン ( 0.5 ml ) に溶解した。この混合物に、室温でトリメチルアルミニウム ( トルエン中、2 M、0.12 ml、0.24 mM) を添加した。反応を室温で2時間、攪拌した。塩酸 ( 1 N ) 及びジクロロメタンを添加し、そして層を分離した。水性層をジクロロメタンにより2度、抽出した。組合わされた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物 ( 62.0 mg ) を得、これをジクロロメタン ( 1 ml ) に溶解した。周囲温度で、トリエチルアミン ( 84  $\mu$  l、0.60 mM) を添加し、続いて塩化メタンスルホン ( 19  $\mu$  l、0.24 mM) を滴下した。反応を、同じ温度で30分間、攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、そして生成物を、ジクロロメタンにより3度、抽出した。組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、粗生成物を、テトラヒドロフラン ( 1 ml ) に周囲温度で溶解した。水素化ナトリウム ( 油中、60% 分散液) を、もはや発泡が観察されなくなるまで、少量ずつ添加した。反応を、この温度で一晩、攪拌した。水及び酢酸エチルを、反応混合物に添加し、そして層を分離した。水性層を、酢酸エチルにより2度、抽出した。組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。この溶液を、シリカゲルパッドに通し、そして酢酸エチルによりすすぎ、基準の不純物を除去した。次に、この材料を減圧下で濃縮し、そしてさらに、逆相 HPLC ( C18 カラム、水中、20 ~ 95% アセトニトリル、0.1% トリフルオロ酢酸を含む) を用いて精製し、3 - [ 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [ 1 - ( 3 - フルオロフェニル) - 5 - (フラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン ( 2.7 mg、0.0055 mM、4 工程にわたって3%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.80 (s, 1 H), 7.31 - 7.47 (m, 3 H), 7.33 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.03 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1 H), 3.88 (ddd, J = 9.4, 9.4, 5.1 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, J = 10.0, 8.4, 6.4 Hz, 1 H), 2.78 - 2.87 (m, 1 H), 2.66 (dddd, J = 17.2, 8.2, 4.3, 4.3 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H); C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>ClF<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> について計算されたMS: (ES) m/z 494.1、実測値494.0。

【 0 2 0 6 】

実施例 24 : 3 - [ 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [ 5 - シクロプロピル - 1 - ( 3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 3 6】



10

20

## 【0207】

a) 反応バイアルを、5-ヨード-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル-カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (150 mg、0.372 mM)、シクロプロピルボロン酸 (43.0 mg、0.504 mM)、トリシクロヘキシルホスフィン (10.0 mg、0.0357 mM) 及びリン酸カリウム (276 mg、130 mM) により充填した。トルエン (1.7 ml) 及び水 (85  $\mu$ l) を添加した。反応を窒素によりフラッシュし、続いて酢酸パラジウム (4.2 mg、0.019 mM) を添加した。反応混合物を、100 で2時間、加熱した。さらに、トリシクロヘキシルホスフィン (10.3 mg、0.0367 mM) 及び酢酸パラジウム (4.5 mg、0.020 mM) を添加し、そして攪拌を100 で5時間、続けた。BrettPhos (2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、10.7 mg、0.0199 mM) 及び酢酸パラジウム (3.9 mg、0.0174 mM) を添加し、そして反応混合物をさらに、100 で一晩、攪拌した。室温への冷却の後、水及び酢酸エチルを添加し、そして層を分離した。水性層を酢酸エチルにより2度、抽出し、そして組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去の後、粗材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、7~80%酢酸エチル) を用いて精製し、Suzuki反応生成物 (41.4 mg、0.130 mM、35%の収率) を得た。この生成物に、ジオキサン中、塩酸 (4 N、1 ml) を添加し、そして反応を周囲温度で4時間、攪拌した。減圧下での溶媒の除去の後、反応混合物を、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶媒との間に分配した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出した。組合わされた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去により、5-(3-シクロプロピル)-1-(3-フルオロフェニル)-4-アミノ-1H-ピラゾール (25.6 mg、0.118 mM、91%の収率) を得、これを、さらに精製しないで次の工程に使用した。

30

40

## 【0208】

50

b) 前記工程からの生成物 (25.6 mg、0.118 mM) 及び 3 - (3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ジヒドロ - 2 (3 H) - フラノン (49.0 mg、0.182 mM) を、ジクロロエタン (0.5 ml) に溶解した。この混合物に、室温でトリメチルアルミニウム (トルエン中、2 M、0.12 ml、0.24 mM) を添加した。さらに、トリメチルアルミニウム (トルエン中、2 M、0.7 ml、1.4 mM) を添加し、そして反応をさらに、室温で2時間、攪拌した。次に、塩酸 (1 N) 及びジクロロメタンを添加し、そして層を分離した。水性層をジクロロメタンにより2度、抽出した。組合わされた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液により、1度、洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物 (73.2 mg) を得、これをジクロロメタン (1 ml) に溶解した。周囲温度で、塩化メタンスルホニル (23 µl、0.30 mM) 及びトリエチルアミン (105 µl、0.753 mM) を添加した。反応を、同じ温度で2時間、攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、そして生成物を、ジクロロメタンにより3度、抽出した。組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した後、粗生成物を、テトラヒドロフラン (1 ml) に周囲温度で溶解した。水素化ナトリウム (油中、60%分散液) を、もはや発泡が観察されなくなるまで、少量ずつ添加した。反応を、この温度で1時間、攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液及び酢酸エチルを、反応混合物に添加し、そして層を分離した。次に、水性層を、酢酸エチルにより2度、抽出した。組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去の後、粗生成物を、ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 中、2 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール (16.7 mg、0.111 mM) 及び炭酸カリウム (90.2 mg、0.653 mM) により、55 で3時間、処理した。次に、酢酸エチル及び水を反応混合物に添加した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出し、組合わされた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去の後、粗材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、50 ~ 60% 酢酸エチル) を用いて精製し、3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (シクロプロプ - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オンを得、これをさらに逆相 HPLC (C18 カラム、水中、20 ~ 95% アセトニトリル、0.1% トリフルオロ酢酸を用いる) を用いて精製した (15.0 mg、0.0346 mM、3工程にわたって29%の収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.61 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.33 (dd, J = 9.6, 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 5.04 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1 H), 4.10 (ddd, J = 9.6, 9.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.89 (ddd, J = 9.0, 8.0, 5.6 Hz, 1 H), 2.97 (dddd, J = 14.8, 8.4, 8.4, 5.6 Hz, 1 H), 2.73 (dddd, J = 17.2, 8.4, 5.2, 5.2 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.79 (tt, J = 10.4, 5.6 Hz, 1 H), 0.71 - 0.82 (m, 2 H), 0.36 - 0.40 (m, 2 H); C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>OClF<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> について計算されたMS: (ES) m/z 468.2、実測値468.1。

#### 【0209】

実勢例 25 : 3 - [4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オンの合成

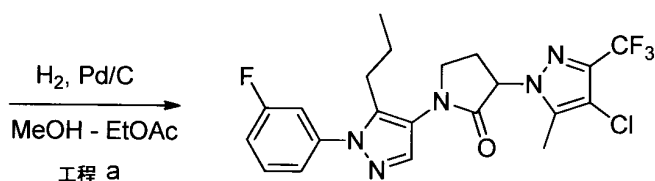
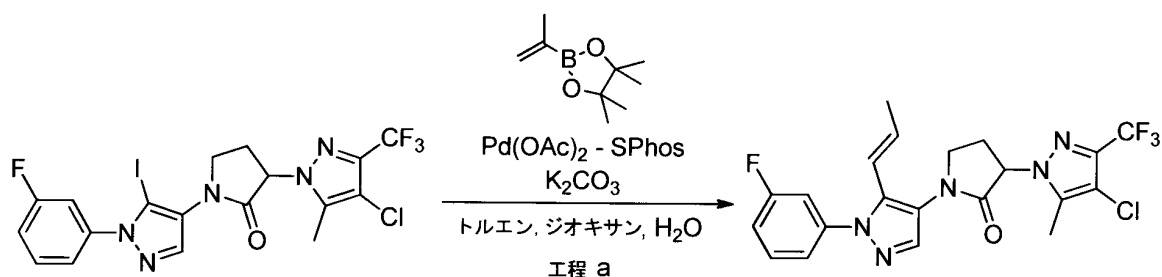


酸エチルを、反応混合物に添加し、そして層を分離した。水性層を、酢酸エチルにより2度、抽出した。組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去の後、粗材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中、20～40%酢酸エチル）を用いて精製し、3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-[1-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン（126 mg、0.227 mM、3工程にわたって33%の収率）を得た。この材料をさらに精製するためにメタノールから粉碎した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.80 (s, 1 H), 7.45 (ddd, J = 8.2, 8.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, J = 9.4, 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.16 (ddd, J = 8.2, 8.2, 2.4 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.6, 9.6, 4.8 Hz, 1 H), 3.94 (ddd, J = 9.6, 8.0, 6.4 Hz, 1 H), 3.00 (dddd, J = 15.6, 8.4, 8.4, 6.4 Hz, 1 H), 2.73 (dddd, J = 17.2, 8.0, 4.8, 4.8 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H); C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OClF<sub>4</sub>I [M + H]<sup>+</sup> について計算されたMS: (ES) m/z 554.0、実測値554.0。

# 【0212】

実施例26: 3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-[5-プロピル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オンの合成

# 【化38】



# 【0213】

a) 炭酸カリウム（43.1 mg、0.312 mM）を、3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-[1-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン（83.0 mg、0.150 mM）を含むフラスコに添加し、続いてトルエン（0.5 ml）及びジオキサン（0.1 ml）を添加した。この混合物に、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1-メチルエチル)-1,3,2-ジオキサボロラン（56 μl、0.30 mM）、続いて水（2.5 ml）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（SPhos、6.2 mg、0.015 mM）及び酢酸パラジウム（3.3 mg、0.015 mM）を添加した。反応混合物を、窒素によりフラッシュし、そして100で一晩、攪拌した。冷却の後、水及び酢酸エチルを添加した。層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより2度、抽出した。組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去の後、粗材料を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中、3-100%酢酸エチル）を用いて精製し、Suzuki生成物（24.4

mg、0.0522 mM、35%の収率)を得た。いくつかの出発ヨード化合物、及びいくつかのデス-ヨード副産物を回収した。Suzuki生成物を、酢酸エチル(5 ml)及びメタノール(5 ml)の混合液に溶解した。炭素上パラジウム(10%、湿った、9.7 mg)を添加した。混合物を、35 psiの水素で1時間、及び次に、45 psiの水素で1時間、Parr装置を用いて水素化した。窒素により反応混合物をパージした後、さらに炭素上パラジウム(10%、湿った、10.3 mg)及び溶媒(酢酸エチル:メタノール=1:1、8 ml)を添加し、そして反応混合物をさらに、45 psiで1時間、水素化した。反応混合物を、セライパッドを通して濾過し、そして酢酸エチル:メタノール(1:1、10 ml)混合液により十分にすすいだ。減圧下での溶媒の除去の後、粗材料を、逆相HPLC(C18カラム、水中、20~95%アセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸を用いる)を用いて精製し、3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-[5-プロピル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン(14.4 mg、0.0306 mM、59%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (s, 1 H), 7.43 (ddd, J = 8.0, 8.0, 6.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 5.02 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1 H), 4.02 (ddd, J = 9.2, 5.2, 5.2 Hz, 1 H), 3.86 (ddd, J = 9.6, 8.0, 5.6 Hz, 1 H), 2.88 (dddd, J = 14.4, 8.8, 8.8, 6.0 Hz, 1 H), 2.73 (dddd, J = 17.2, 8.4, 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.35 (qt, J = 9.6, 9.6 Hz, 2 H), 0.74 (t, J = 7.6 Hz, 3 H); C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OClF<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> について計算されたMS: (ES) m/z 470.1、実測値470.1。

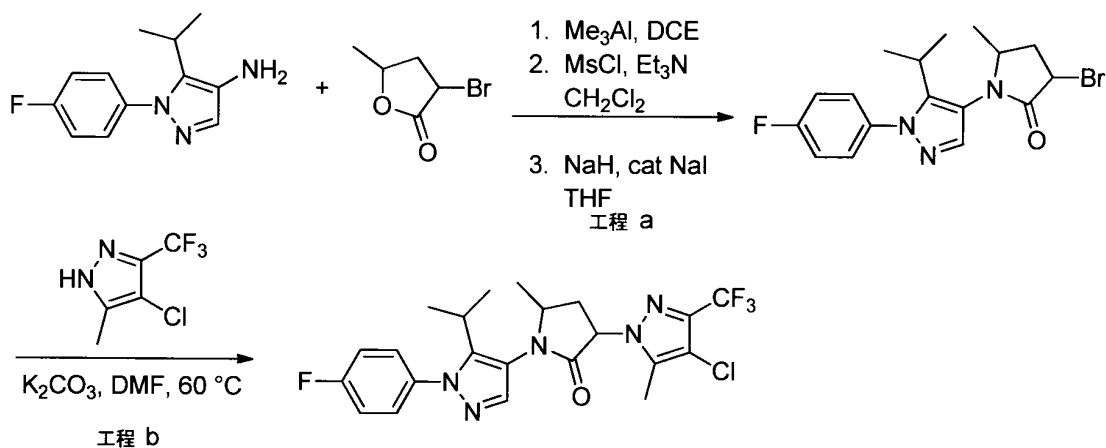
10

20

## 【0214】

実施例27: 3-(4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピロリジン-2-オンの合成

## 【化39】



30

40

## 【0215】

a) トリメチルアルミニウム(1.0 ml、2 mM、トルエン中、2 M溶液)を、室温で、窒素下で、無水ジクロロエタン(5 ml)中、1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミン(219 mg、1 mM)及びシス/トランス-プロモ-パレロラクトン(358 mg、2 mM)の溶液に少しずつ添加した。2時間の攪拌の後、反応を、水により急冷し、そしてその混合物を、10 mlのEtOAc及び0.5 mlの6 NのHClにより希釈した。有機層を水及びブラインにより洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 ml)及びEt<sub>3</sub>N(0.25 ml、1.8 mM)に溶解し、そして塩化メタンスルホン(0.13 ml、1.65 mM)を添加した。1時間の攪拌の後、反応混合物を1 M

50

の  $\text{NaHSO}_4$  により洗浄し、そして有機層を、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮し、黄色の油状物を得た。残渣を  $\text{THF}$  (10 ml) に溶解し、そして  $\text{NaI}$  (30 ~ 40 mg) を添加した。次に、水素化ナトリウム (90 mg、2.3 mM) を、反応スラリーに添加した。16 時間の攪拌の後、反応を、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  により停止し、そして減圧下で濃縮し、 $\text{THF}$  を除去した。その混合物を水 (10 ml) により希釈し、そして  $\text{EtOAc}$  (3 × 5 ml) により抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、5 ~ 90%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) により精製し、生成物 (219 mg、0.38 mM、38%) を、無色の油状物として得た。

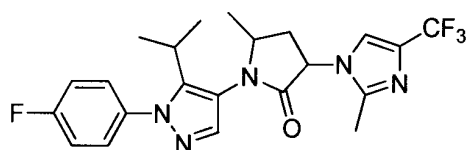
#### 【0216】

b)  $\text{DMF}$  (1 ml) 中、工程 a からの生成物 (57 mg、0.15 mM) 及び 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール (138 mg、0.75 mM) の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (104 mg、0.75 mM) を添加した。スラリーを 60 に 1 時間、加熱し、そして次に、 $\text{EtOAc}$  (4 ml) により希釈した。その混合物を、水及びブラインにより洗浄し、そして真空下で濃縮した。粗残渣を、逆相  $\text{HPLC}$  (C18 カラム、アセトニトリル -  $\text{H}_2\text{O}$ 、溶離剤として 0.1%  $\text{TFA}$  を用いる) により精製し、標記化合物のシス/トランス混合物 (40 mg、0.083 mM) を、白色固形物として得た。シス/トランス混合物の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.46 (s, 0.54 H), 7.43 (s, 0.46H), 7.42-7.36 (m, 2 H), 7.20-7.15 (m, 2 H), 5.11 (m, 1 H), 4.35-4.27 (m, 0.46 H), 4.10-4.01 (m, 0.54 H), 3.06-2.84 (m, 2 H), 2.68-2.60 (m, 0.46 H), 2.43 (s, 1.38 H), 2.40 (s, 1.62 H), 2.34-2.25 (m, 0.54 H), 1.40 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1.62 H), 1.37 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1.38 H), 1.17 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1.38 H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1.62 H), 1.12 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1.62 H), 1.04 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1.38 H);  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  484.1、実測値 483.9。

#### 【0217】

実施例 28: 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピロリジン - 2 - オン塩酸塩の合成

#### 【化40】



#### 【0218】

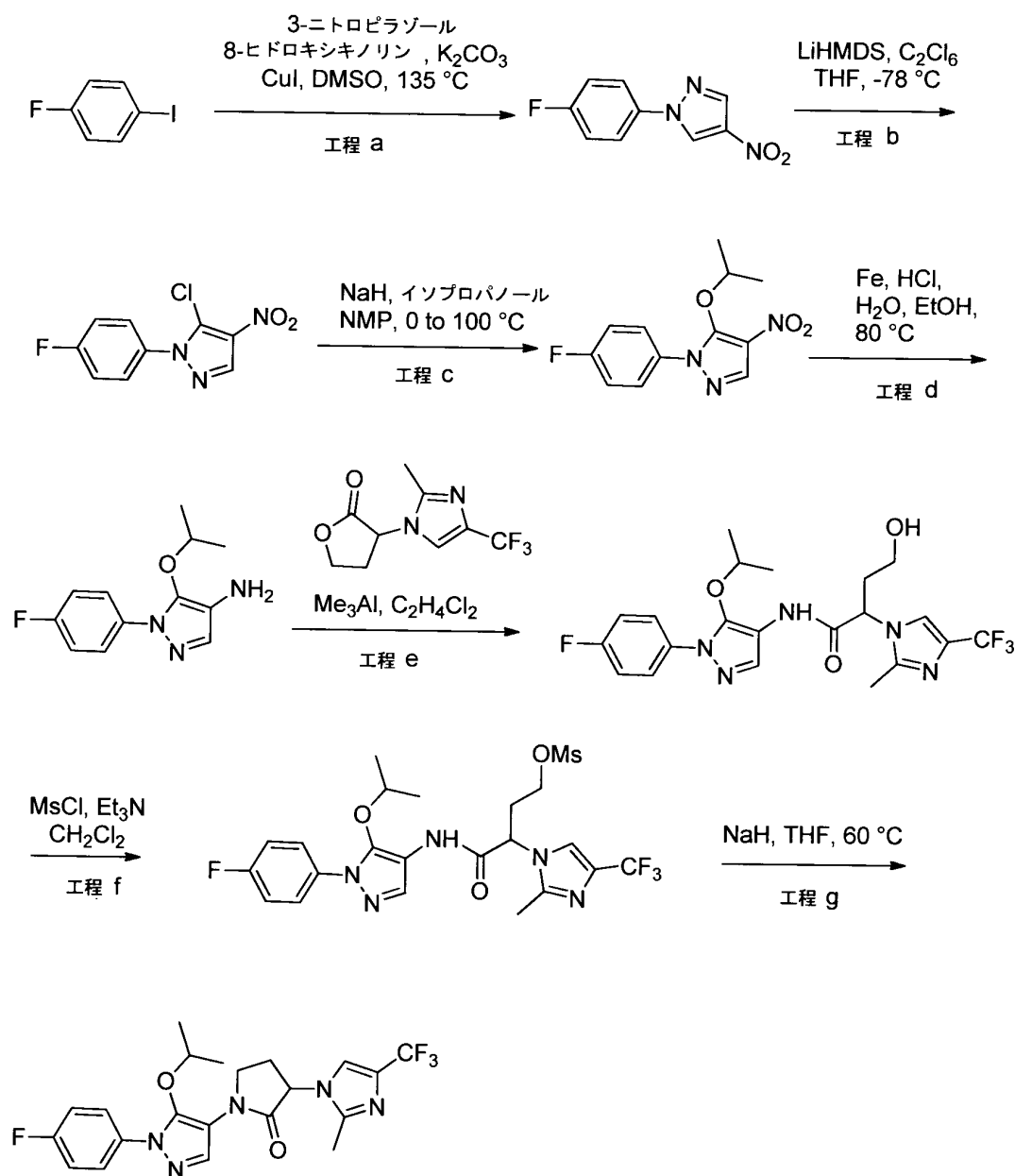
標記化合物を、実施例 27 に記載のような方法を用いて調製し、但し工程 b における 4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾールを、2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾールにより置換した。シス/トランス混合物の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.50 (s, 0.64H), 8.43 (s, 0.36 H), 7.64 (s, 1 H), 7.52-7.49 (m, 2 H), 7.32 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 5.82-5.76 (m, 1 H), 4.26-4.20 (m, 1 H), 3.16-2.96 (m, 2 H), 2.82-2.79 (m, 3 H), 1.48 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 1.37 (m, 2 H), 1.19-1.15 (m, 6 H); MS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された (ES)  $m/z$  450.2、実測値 450.0。

#### 【0219】

実施例 29: 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロポキシピラゾール - 4 - イル] - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成



## 【化 4 1】



10

20

30

## 【0220】

a) DMSO (20 ml) 中、4-ヨード-フルオロベンゼン (2.42 g、11 mM)、4-ニトロ-1H-ピラゾール (1.00 g、10 mM)、8-ヒドロキシキノリン (0.15 g、1 mM)、 $CuI$  (0.192 g、1 mM) 及び炭酸カリウム (2.78 g、20 mM) の混合物を、 $135\text{ }^\circ\text{C}$  で一晩、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を、30 ml の水により希釈し、そして酢酸エチルにより抽出した。続いて、有機層を、水性飽和炭酸水素ナトリウムにより洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、ヘキサン中、10~20%  $EtOAc$ ) による精製により、1.02 g の所望の生成物 (4.9 mM、49%) を得た。

40

## 【0221】

b) THF (10 ml) 中、1-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-ピラゾール (1.02 g、4.9 mM) の溶液に、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で、窒素下で  $LiHMDS$  (THF 中、1 M、5.8 ml、5.8 mM) を添加した。30分後、THF (6 ml) 中、1, 1, 1

50

、2, 2, 2 - ヘキサクロロエタン ( 1 . 3 1 g、5 . 5 m M ) を滴下した。反応混合物を、さらに1時間、攪拌し、続いて水性飽和塩化アンモニウム ( 2 0 m l ) により急冷した。室温に暖めた後、混合物を E t O A c により抽出した。有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られる粗材料を、フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub>、ヘキサン中、5 ~ 1 5 % E t O A c ) により精製し、0 . 6 1 g の生成物 ( 2 . 5 m M、5 2 % ) を得た。

#### 【 0 2 2 2 】

c ) N M P ( 1 m l ) 中、イソプロパノール ( 0 . 1 2 g、2 m M ) の溶液に、0 で、窒素下で N a H ( 0 . 0 8 5 g、2 m M ) を添加した。室温に温めた後、5 - クロロ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ニトロ - ピラゾール ( 0 . 2 4、1 m M ) を添加した。得られる混合物を、1 0 0 で3時間、加熱した。室温に冷却した後、反応を、水性飽和炭酸水素ナトリウムにより停止し、そして E t O A c により抽出した。続いて、有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

10

#### 【 0 2 2 3 】

d ) E t O H ( 2 m l ) 中、工程 c からの粗残渣、鉄粉末 ( 0 . 2 3 g、4 m M ) 及び 1 0 0 μ l の水性 6 N の H C l の混合物を、8 0 で20分間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を、2 0 m l の水性飽和炭酸水素ナトリウム及び 4 0 m l の E t O A c により希釈した。得られる懸濁液を10分間、攪拌し、次にセライトを通して濾過した。有機層を分離し、ブラインにより洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、そして真空中で濃縮した。その粗材料を、次の工程に直接、使用した。

20

#### 【 0 2 2 4 】

e ) ジクロロエタン ( 1 m l ) 中、工程 d からの粗残渣 ( 0 . 0 4 2 g、0 . 1 7 m M ) 及び 2 , 5 - ビス [ 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) イミダゾール - 1 - イル ] シクロペンタノン ( 0 . 0 5 3 g、0 . 2 2 m M ) の混合物に、0 で M e <sub>3</sub> A l ( トルエン中、2 N、1 8 0 μ l、0 . 3 6 m M ) を添加した。室温での2時間の攪拌の後、反応混合物を、水 3 0 m l により希釈し、そして E t O A c により抽出した。続いて、有機層を、水性飽和炭酸水素ナトリウムにより洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

30

#### 【 0 2 2 5 】

f ) C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 m l ) 中、工程 e からの粗残渣及び E t <sub>3</sub> N ( 0 . 1 m l ) の溶液に、M s C l ( 2 8 μ l、0 . 3 6 m M ) を添加した。室温での2時間の攪拌の後、反応混合物を、2 0 m l の水性飽和炭酸水素ナトリウム及び 4 0 m l の E t O A c により希釈した。続いて、有機層を、分離し、ブラインにより洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

#### 【 0 2 2 6 】

g ) T H F ( 1 m l ) 中、工程 f からの粗残渣の溶液に、0 で N a H ( 0 . 0 1 9 g、0 . 4 6 m M ) を添加した。室温で5分後、その混合物を 6 0 で2時間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を、2 0 m l の水性飽和炭酸水素ナトリウム及び 4 0 m l の E t O A c により希釈した。続いて、有機層を、分離し、ブラインにより洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過し、そして真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub>、ヘキサン中、6 0 - 1 0 0 % E t O A c ) による精製により、標記化合物を、白色固形物 ( 0 . 0 2 6 g、0 . 0 5 6 m M、7 工程にわたって 8 . 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 7.81 ( s, 1 H ), 7.70-7.61 ( m, 2 H ), 7.20 - 7.14 ( m, 2 H ), 4.96 ( t, J = 9.3 Hz, 1 H ), 4.15 ( p, J = 8.0 Hz, 1 H ), 3.98 ( t, J = 7.8 Hz, 1 H ), 3.89 ( q, J = 7.8 Hz, 1 H ), 2.93-2.80 ( m, 1 H ), 2.51 ( s, 3 H ), 2.41-2.26 ( m, 1 H ), 1.20 ( m, 6 H )。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>1</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> について計算された MS: ( ES ) m/z 452.1、実測値 452.3。

40

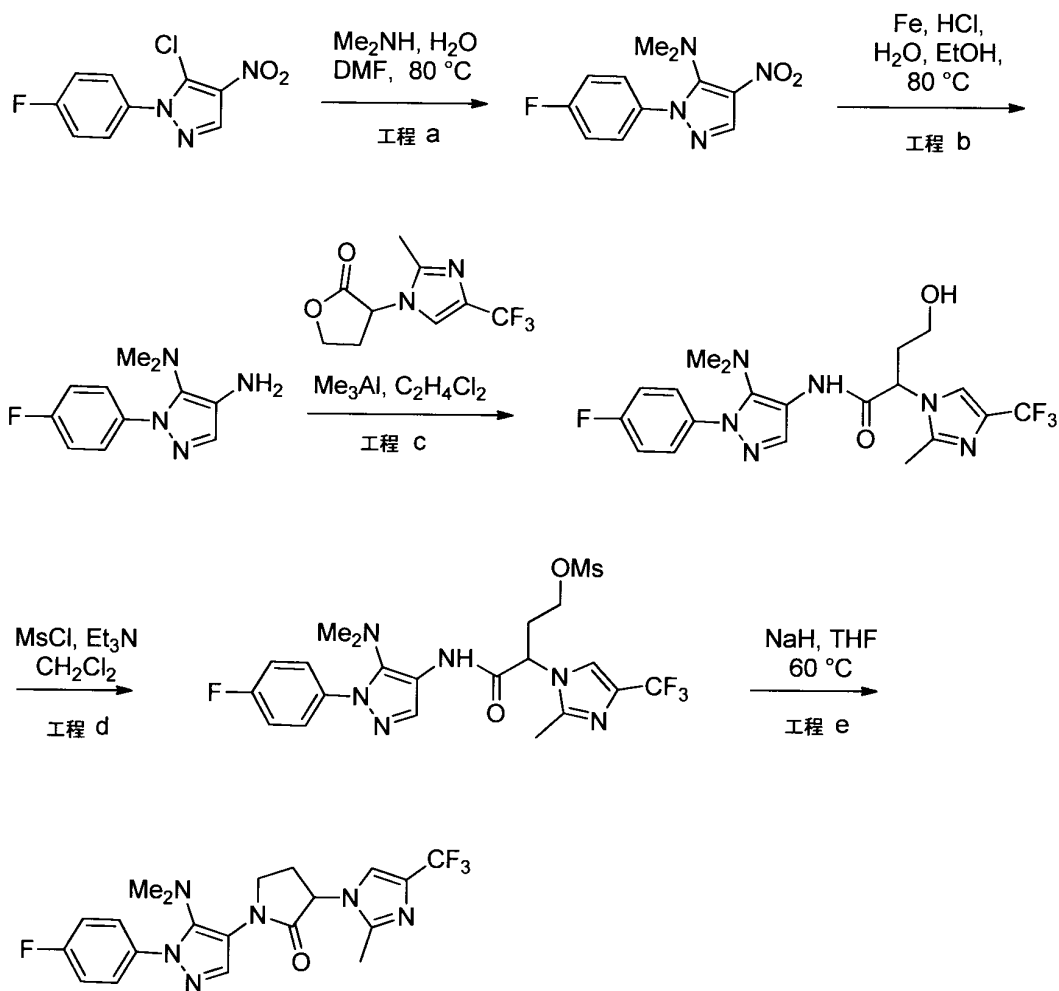
#### 【 0 2 2 7 】

実施例 3 0 : 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ジメチルアミノピラゾール - 4

50

-イル]-3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]ピロリジン-2-オンの合成

【化42】



【0228】

a) DMF (1 ml) 中、5-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロピラゾール (0.20 g、0.8 mM) 及びジメチルアミン (水中、2 M、0.80 ml、1.6 mM) の混合物を、80 で2時間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を、20 ml の水により希釈し、そしてEtOAcにより抽出した。続いて、有機層を、ブラインにより洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

【0229】

b) EtOH (1 ml) 中、工程 a からの粗残渣、鉄粉末 (0.14 g、2.5 mM) 及び100 µl の水性6 NのHClの混合物を、80 で20分間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を、20 ml の水性飽和炭酸水素ナトリウム及び40 ml のEtOAcにより希釈した。得られる懸濁液を10分間、攪拌し、次にセライトを通して濾過した。有機層を分離し、ブラインにより洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そして真空下で濃縮した。その粗材料を、次の工程に直接、使用した。

【0230】

c) ジクロロエタン (1 ml) 中、工程 b からの粗残渣 (0.053 g、0.23 mM) 及び2,5-ビス[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]シクロペンタノン (0.064 g、0.27 mM) の混合物に、0 でMe<sub>3</sub>Al (ト

10

20

30

40

50

ルエン中、2 N、130  $\mu$ l、0.27 mM)を添加した。室温での2時間の攪拌の後、反応混合物を、水性飽和炭酸水素ナトリウム30 mlにより希釈し、そしてEtOAcにより抽出した。続いて、有機層を、ブラインにより洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

【0231】

d)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) 中、工程 c からの粗残渣及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 ml) の溶液に、 $\text{MsCl}$  (36  $\mu$ l、0.46 mM) を添加した。室温での2時間の攪拌の後、反応混合物を、20 ml の水性飽和炭酸水素ナトリウム及び40 ml の  $\text{EtOAc}$  により希釈した。続いて、有機層を、分離し、ブラインにより洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、次の工程に直接、使用した。

10

【0232】

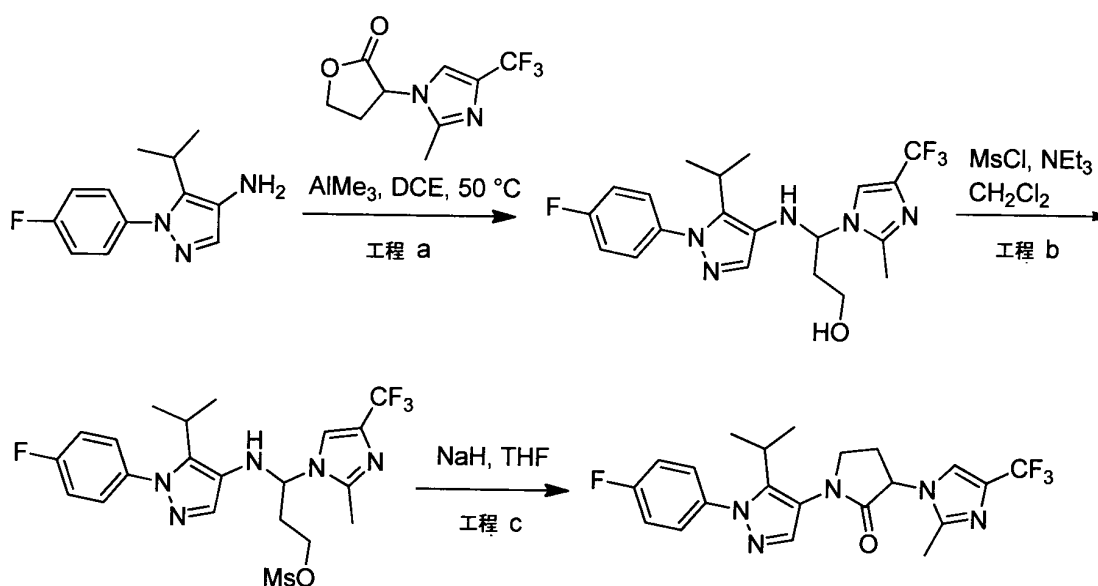
e) THF (1 ml) 中、工程 d からの粗残渣の溶液に、0 で  $\text{NaH}$  (0.019 g、0.46 mM) を添加した。室温で5分後、その混合物を60 で2時間、加熱した。室温への冷却の後、反応混合物を、20 ml の水性飽和炭酸水素ナトリウム及び40 ml の  $\text{EtOAc}$  により希釈した。続いて、有機層を、分離し、ブラインにより洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン中、60 - 100%  $\text{EtOAc}$ ) による精製により、標記化合物を、白色固形物 (0.015 g、0.034 mM、3工程にわたって15%) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.62-7.58 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.18-7.11 (m, 2 H), 4.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 4.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 3.94-3.78 (m, 1 H), 2.90-2.83 (m, 1 H), 2.66 (s, 6 H), 2.51 (s, 1 H), 2.39-2.33 (m, 1 H)。  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  について計算されたMS: (ES)  $m/z$  437.2、実測値437.2。

20

【0233】

実施例 31: 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成

【化43】



30

40

【0234】

a) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - アミン (0.070 g、0.32 mM)、3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]テトラヒドロフラン - 2 - オン (0.070 g、0.30 mM) 及び  $\text{AlMe}_3$  (0.50 ml、1.0 mM、2 M / トルエン) の混合物を、55 で1.5時

50

間、加熱した。次に、その混合物を、室温に冷却し、水性水酸化アンモニウムにより希釈し、そしてEtOAcにより抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配溶離)により精製し、3 - [ [ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル]アミノ ] - 3 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]プロパン - 1 - オール (0.030 g、24%) を得た。

【0235】

b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中、3 - [ [ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル]アミノ ] - 3 - [ 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]プロパン - 1 - オール (0.030 g、0.070 mM)、塩化メタン

10

スルホニル (0.040 ml、0.51 mM) 及び  $\text{NEt}_3$  (0.10 ml、0.71 mM) の混合物を、室温で10分間、攪拌した。次に、それを真空下で濃縮し、所望のメシレートを得た。

【0236】

c) 上記メシレート (約0.070 mM) の混合物を、THF (4 ml) 中、NaH (0.050 g、1.25 mM、鉱油中、60%) と共に室温で10分間、攪拌した。次に、それを、 $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) により急冷し、そしてEtOAc (50 ml) により抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そして逆相HPLC (C18カラム、アセトニトリル -  $\text{H}_2\text{O}$ 、溶離剤として0.1% TFAを用いる) により精製し、標記化合物 (0.022 g、57%、TFA塩) を、白色固形物として得た。

20

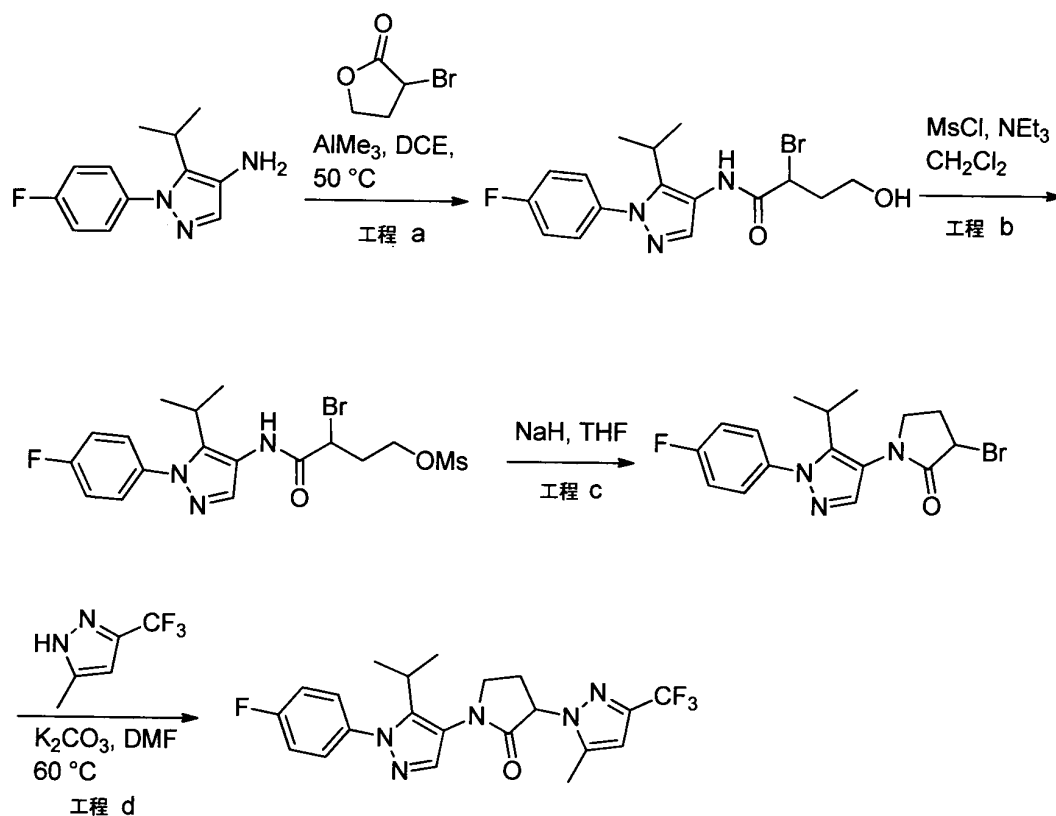
$^1\text{H}$  NMR (TFA塩) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 2H), 5.05 (dd,  $J = 10.6, 9.0$  Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.82 (dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 3.01 (heptet,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.222 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.218 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$  (遊離形)  $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算されたMS: (ES)  $m/z$  436.2、実測値436.2。

【0237】

実施例32: 1 - [ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 3 - [ 5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成

30

## 【化 4 4】



10

20

## 【0238】

a) DCE (50 ml) 中、1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-アミン (1.0 g、4.54 mM)、3-ブロモテトラヒドロフラン-2-オン (0.462 ml、5.0 mM) 及び  $\text{AlMe}_3$  (3.4 ml、6.8 mM、2 M/トルエン) の混合物を、室温で2時間、続いて50 で45分間、加熱した。次に、その混合物を、室温に冷却し、1 Nの  $\text{HCl}$  (50 ml) により急冷し、そして  $\text{EtOAc}$  (100 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 100 %  $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  勾配溶離) により精製し、2-ブロモ-N-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]-4-ヒドロキシブタンアミド (1.38 g、79 %) を得た。

30

## 【0239】

b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) 中、2-ブロモ-N-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]-4-ヒドロキシブタンアミド (1.38 g、3.59 mM)、塩化メタンスルホニル (0.36 ml、4.65 mM) 及び  $\text{NEt}_3$  (0.75 ml、5.35 mM) の混合物を、0 で40分間、撹拌した。次に、その混合物を、水 (50 ml) により急冷し、そして  $\text{EtOAc}$  (100 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空下で濃縮し、所望のメシレート (1.65 g、99 %) を得た。

40

## 【0240】

c) 上記メシレート (0.350 g、0.75 mM) の混合物を、THF (7 ml) 中、 $\text{NaH}$  (0.200 g、5.0 mM、鉱油中、60 %) と共に50 で30分間、撹拌した。次に、それを、室温に冷却し、飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) により急冷し、そして  $\text{EtOAc}$  (50 ml) により抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 80 %  $\text{Et}$

50

OA c / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 勾配溶離) により精製し、3 - ブロモ - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オン ( 0 . 1 6 g 、 5 8 % ) を、白色固形物として得た。

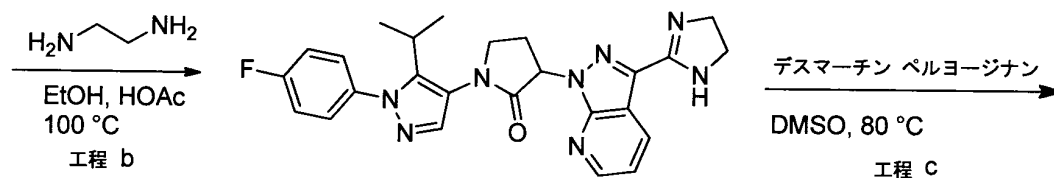
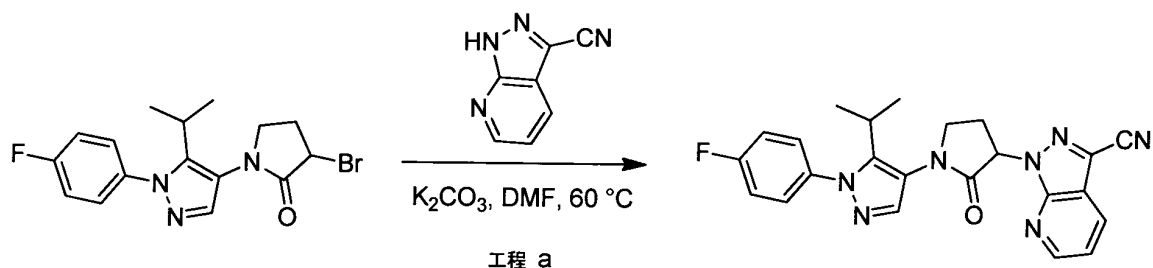
【 0 2 4 1 】

d) DMF ( 1 m l ) 中、3 - ブロモ - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オン ( 0 . 0 2 3 g 、 0 . 0 6 3 m M ) 、 5 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール ( 0 . 0 4 0 g 、 0 . 2 7 m M ) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 0 6 0 g 、 0 . 4 3 m M ) の混合物を、6 0 で 1 時間、攪拌した。次に、それを室温に冷却し、水 ( 3 0 m l ) により急冷し、そして EtOAc ( 1 0 0 m l ) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン 勾配溶離 ) により精製し、標記化合物 ( 0 . 0 2 2 g 、 3 0 % ) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.52 ( s, 1H ), 7.37 ( dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 2 H ), 7.17 ( d, J = 8.6, 8.6 Hz, 2 H ), 6.32 ( s, 1 H ), 5.05 ( dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1 H ), 4.07 ( m, 1 H ), 3.80 ( m, 1 H ), 2.84 - 3.02 ( m, 2 H ), 2.74 ( m, 1 H ), 2.45 ( s, 3 H ), 1.21 ( d, J = 7.6 Hz, 3 H ), 1.11 ( d, J = 6.8 Hz, 3 H ); C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [ M + H ]<sup>+</sup> について計算された MS: ( ES ) m/z 436.1、実測値 436.1。

【 0 2 4 2 】

実施例 3 3 : 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - オンの合成

【 化 4 5 】



【 0 2 4 3 】

a) DMF ( 2 . 5 m l ) 中、3 - ブロモ - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オン ( 0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 2 m M ) 、 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 0 . 0 4 5 g 、

0.31 mM) 及び  $K_2CO_3$  (0.070 g、0.50 mM) の混合物を、60 で1時間、攪拌した。次に、それを室温に冷却し、水(30 ml)により急冷し、そして EtOAc (100 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン勾配溶離) により精製し、1 - [1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル] ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - カルボニトリル (0.085 g、88%) を得た。

#### 【0244】

b) エタン - 1, 2 - ジアミン (1 ml)、HOAc (0.1 ml) 及び EtOH (2.5 ml) 中、1 - [1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル] ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - カルボニトリル (0.082 g、0.19 mM) の混合物を、100 で1時間、攪拌した。次に、その混合物を、室温に冷却し、飽和水性  $NaHCO_3$  (50 ml) により急冷し、そして EtOAc (100 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空下で濃縮し、3 - [3 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 1 - イル] 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.085 g、94%) を得た。

#### 【0245】

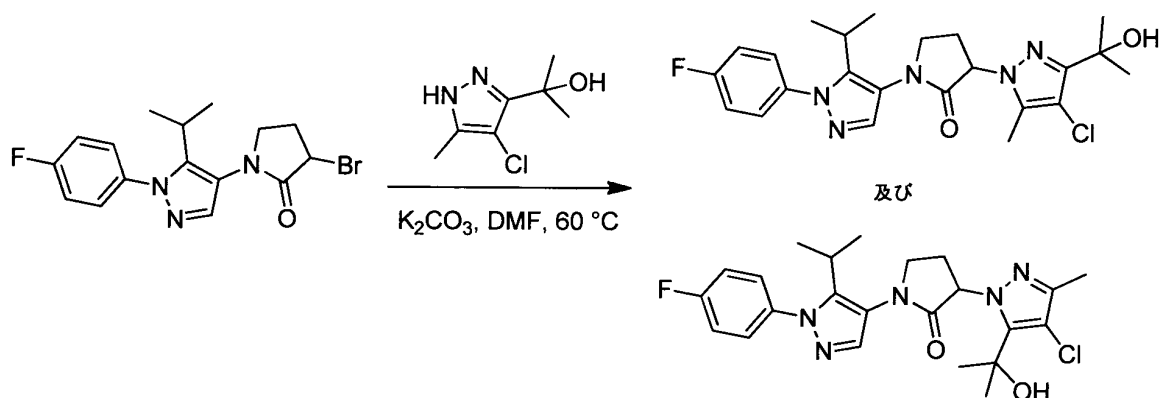
c) DMSO (2.5 ml) 中、3 - [3 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 1 - イル] 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.085 g、0.18 mM) 及び デス・マーチンベルヨージナン (0.153 g、0.36 mM) の混合物を、80 で1時間、攪拌した。次に、それを、室温に冷却し、飽和水性  $NH_4Cl$  (50 ml) により急冷し、そして EtOAc (50 ml) により抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、0 ~ 7% MeOH / EtOAc 勾配溶離) により精製し、標記化合物 (0.070 g、82%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 10.42 (s, 1 H, br), 8.74 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.54 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.40 (dd,  $J$  = 6.8, 4.6 Hz, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 6.94 (s, 1 H, br), 5.94 (dd,  $J$  = 9.2, 9.2 Hz, 1 H), 3.94 (m, 3 H), 3.07 (heptet,  $J$  = 6.8, 1 H), 2.75 - 2.95 (m, 2 H), 1.33 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 1.28 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H);  $C_{25}H_{23}FN_8O$   $[M + H]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  471.2、実測値 471.2。

#### 【0246】

実施例 34: 3 - [4 - クロロ - 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル]ピロリジン - 2 - オン 及び 3 - [4 - クロロ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - メチルピラゾール - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成



## 【化 4 6】



10

## 【 0 2 4 7】

DMF (1.5 ml) 中、3-ブromo-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン (0.045 g、0.20 mM)、2-(4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン-2-オール (0.070 g、0.40 mM) 及び  $K_2CO_3$  (0.05 g、0.40 mM) の混合物を、60 で 1.5 時間、攪拌した。次に、それを室温に冷却し、水 (30 ml) により急冷し、そして EtOAc (50 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そして逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル- $H_2O$ 、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、2 種の純粋画分を得た。第 1 画分は、3-[4-クロロ-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-メチルピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン (0.012 g、13%) に対応した。第 2 画分は、3-[4-クロロ-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メチルピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン (0.012 g、13%) に対応した。3-[4-クロロ-3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-メチルピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オンの  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.59 (s, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 9.0, 4.8 Hz, 2 H), 7.19 (dd,  $J$  = 8.4, 8.4 Hz, 2 H), 5.02 (dd,  $J$  = 9.6, 7.2 Hz, 1 H), 4.68 (s, 1 H, br), 3.98 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 2.97 (heptet,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 6 H), 1.24 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H), 1.16 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H); 3-[4-クロロ-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メチルピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オンの  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.54 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 8.8, 4.4 Hz, 2 H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.6, 8.6 Hz, 2 H), 6.13 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.16 (m, 1 H), 2.91 (heptet,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 2.88 (s, 1 H, br), 2.65 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 1.14 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H), 1.03 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H); MS (両化合物について同値):  $C_{23}H_{27}ClFN_5O_2$   $[M + H]^+$  について計算された (ES)  $m/z$  460.2、実測値 460.2。

20

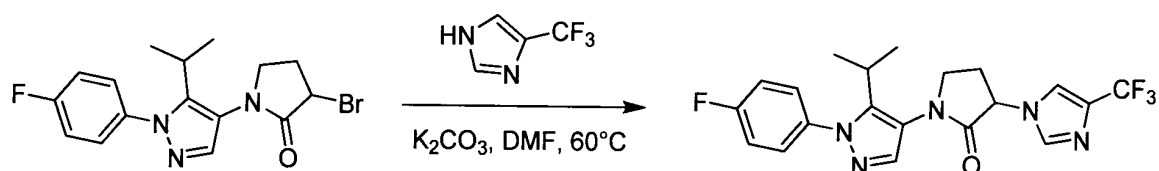
30

40

## 【 0 2 4 8】

実施例 35: 1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]ピロリジン-2-オンの合成

## 【化 4 7】



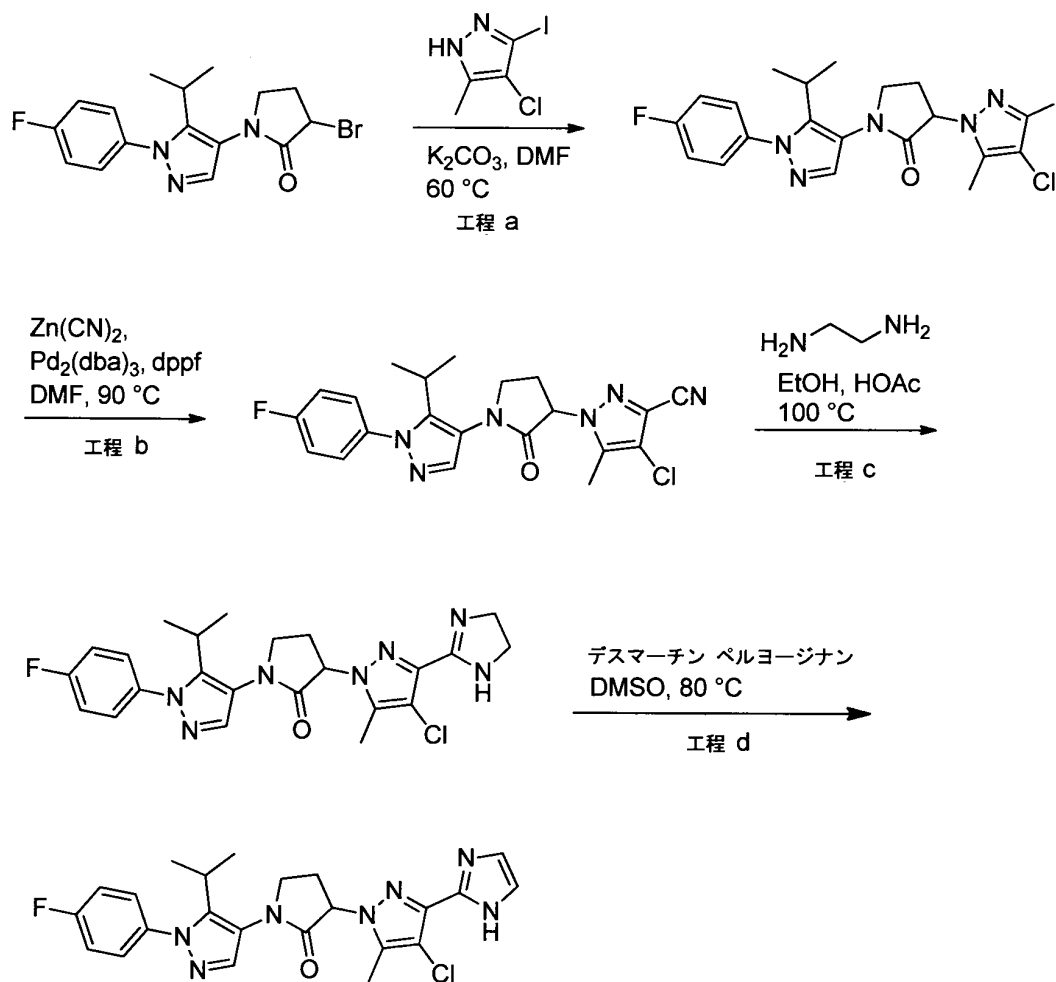
## 【 0 2 4 9】

DMF (0.6 ml) 中、3 - ブロモ - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オン ( 0.020 g、0.055 mM )、4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾロ ( 0.024 g、0.17 mM ) 及び  $K_2CO_3$  ( 0.030 g、0.22 mM ) の混合物を、60 で 1 時間、攪拌した。次に、その混合物を室温に冷却し、水 ( 30 ml ) により急冷し、そして EtOAc ( 50 ml ) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そして逆相 HPLC ( C18 カラム、アセトニトリル -  $H_2O$ 、溶離剤として 0.1% TFA を用いる ) により精製し、標記化合物 ( 0.022 g、TFA 塩、75% ) を得た。 $^1H$  NMR ( TFA 塩 ) ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) 7.98 ( s, 1 H ), 7.59 ( s, 1 H ), 7.51 ( s, 1 H ), 7.39 ( dd,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 2 H ), 7.20 ( dd,  $J = 8.6, 8.6$  Hz, 2 H ), 5.06 ( dd,  $J = 10.8, 8.8$  Hz, 1 H ), 3.90 ( m, 1 H ), 3.83 ( m, 1 H ), 2.98 ( m, 2 H ), 2.54 ( m, 1 H ), 1.21 ( d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H ), 1.20 ( d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H );  $C_{20}H_{19}F_4N_5O$  ( 遊離形 )  $[M + H]^+$  について計算された MS: ( ES )  $m/z$  422.1、実測値 422.1

## 【 0 2 5 0】

実施例 36 : 3 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 5 - メチルピラゾール - 1 - イル ] - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オン ] の合成

## 【化 4 8】



10

20

## 【0251】

a) DMF (1.5 ml) 中、3 - ブロモ - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.055 g、0.15 mM)、(0.055 g、0.23 mM) 及び  $K_2CO_3$  (0.042 g、0.30 mM) の混合物を、60 で1時間、攪拌した。次に、その混合物を室温に冷却し、水 (30 ml) により急冷し、そして EtOAc (50 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、0 ~ 100 % EtOAc /  $CH_2Cl_2$  勾配溶離) により精製し、3 - (4 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - メチルピラゾール - 1 - イル) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.057 g、72 %) を得た。

30

40

## 【0252】

b) DMF (2 ml) 中、3 - (4 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - メチルピラゾール - 1 - イル) - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.057 g、0.11 mM)、 $Zn(CN)_2$  (0.025 g、0.21 mM)、 $Pd_2(dba)_3$  (0.010 g、0.011 mM) 及び dppf (0.009 g、0.016 mM) の混合物を、 $N_2$  雰囲気下で、85 で1時間、加熱した。次に、その混合物を室温に冷却し、飽和  $NaHCO_3$  (30 ml) により急冷し、そして EtOAc (50 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、0 ~ 100 % EtOAc /  $CH_2Cl_2$  勾配溶離) により精製し、4 - クロロ - 1 - [1 - [1

50

- (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル] - 5 - メチルピラゾール - 3 - カルボニトリル (0.042 g、92%) を得た。

【0253】

c) エタン - 1, 2 - ジアミン (1.5 ml)、HOAc (0.23 ml) 及び EtOH (1.25 ml) 中、4 - クロロ - 1 - [1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル] - 5 - メチルピラゾール - 3 - カルボニトリル (0.042 g、0.10 mM) の混合物を、100 で 2.5 時間、攪拌した。次に、その混合物を、室温に冷却し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) により急冷し、そして EtOAc (100 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空下で濃縮し、3 - [4 - クロロ - 3 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピラゾール - 1 - イル] 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.041 g、87%) を得た。

【0254】

d) DMSO (2.0 ml) 中、3 - [4 - クロロ - 3 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピラゾール - 1 - イル] 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.041 g、0.087 mM) 及び デス・マーチンペルヨー ジナン (0.150 g、0.35 mM) の混合物を、80 で 1.5 時間、攪拌した。次に、それを、室温に冷却し、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) により急冷し、そして EtOAc (50 ml) により抽出した。有機層を、分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そして逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub>O、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物 (0.025 g、TFA 塩、50%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62 (s, 1 H), 7.35 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 2 H), 7.16 (m, 4 H), 5.15 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.97 (septet, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.70 (m, 1 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>7</sub>O (遊離形) [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 468.1、実測値 468.1。

【0255】

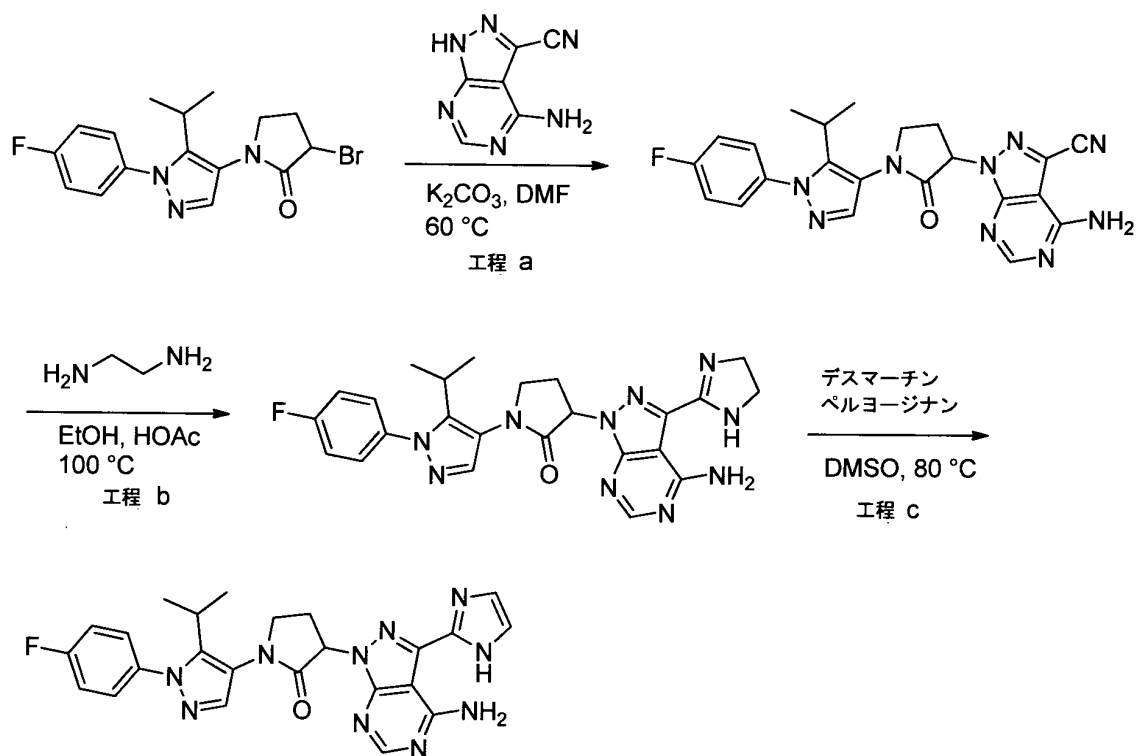
実施例 37: 3 - [4 - アミノ - 3 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル] - 1 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オンの合成

10

20

30

## 【化 4 9】



10

20

## 【0256】

a) DMF (2.0 ml) 中、3-ブromo-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン (0.055 g、0.15 mM)、4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボニトリル (0.050 g、0.31 mM) 及び  $K_2CO_3$  (0.050 g、0.36 mM) の混合物を、60 で1時間、攪拌した。次に、その混合物を室温に冷却し、水 (30 ml) により急冷し、そしてIPA:CHCl<sub>3</sub> (1:2 v/v、100 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0~10% MeOH/EtOAc 勾配溶離) により精製し、4-アミノ-1-[1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボニトリル (0.055 g、82%) を得た。

30

## 【0257】

b) エタン-1,2-ジアミン (1.5 ml)、HOAc (0.23 ml) 及び EtOH (2.0 ml) 中、4-アミノ-1-[1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル]ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボニトリル (0.055 g、0.12 mM) の混合物を、100 で45分間、攪拌した。次に、その混合物を、室温に冷却し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) により急冷し、そしてIPA:CHCl<sub>3</sub> (1:2 v/v、100 ml) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空下で濃縮し、3-[4-アミノ-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン (0.057 g、97%) を得た。

40

## 【0258】

c) DMSO (3.0 ml) 中、3-[4-アミノ-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-[1-(4

50

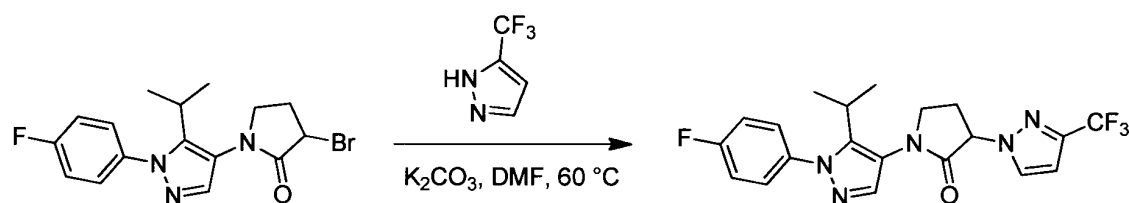
-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン(0.057 g、0.12 mM)及びデス・マーチンペルヨージナン(0.100 g、0.23 mM)の混合物を、80 で45分間、攪拌した。次に、それを、室温に冷却し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(50 ml)により急冷し、そしてEtOAc(50 ml)により抽出した。有機層を、分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そして逆相HPLC(C18カラム、アセトニトリル-H<sub>2</sub>O、溶離剤として0.1% TFAを用いる)により精製し、標記化合物(0.035 g、TFA塩、48%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (TFA塩) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.96 (s, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1 H), 7.05 (s, 2 H, br), 5.74 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1 H) 3.94 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 3.07 (septet, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>10</sub>O (遊離形) [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 487.2、実測値487.2。

10

## 【0259】

実施例38: 1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]-3-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ピロリジン-2-オンの合成

## 【化50】



20

## 【0260】

DMF(0.5 ml)中、3-ブromo-1-[1-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オン(0.015 g、0.041 mM)、5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(0.030 g、0.22 mM)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.030 g、0.22 mM)の混合物を、60 で40分間、攪拌した。次に、その混合物を室温に冷却し、水(30 ml)により急冷し、そしてEtOAc(50 ml)により抽出し、そして逆相HPLC(C18カラム、アセトニトリル-H<sub>2</sub>O、溶離剤として0.1% TFAを用いる)により精製し、標記化合物(0.014 g、81%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.07 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 2.97 (heptet, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算されたMS: (ES) m/z 422.1、実測値422.1。

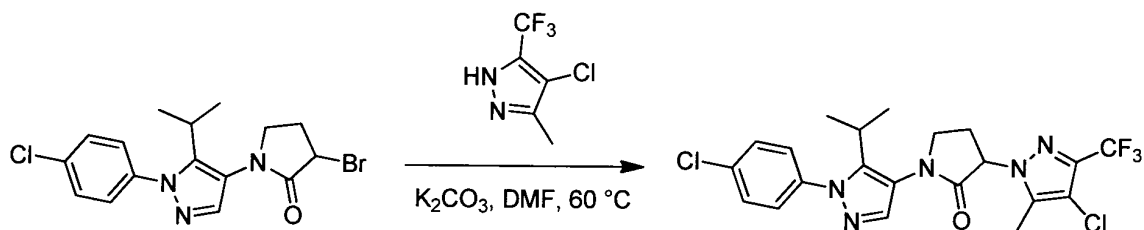
30

40

## 【0261】

実施例39: 3-[4-クロロ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-1-[1-(4-クロロフェニル)-5-イソプロピルピラゾール-4-イル]ピロリジン-2-オンの合成

## 【化 5 1】



10

## 【0262】

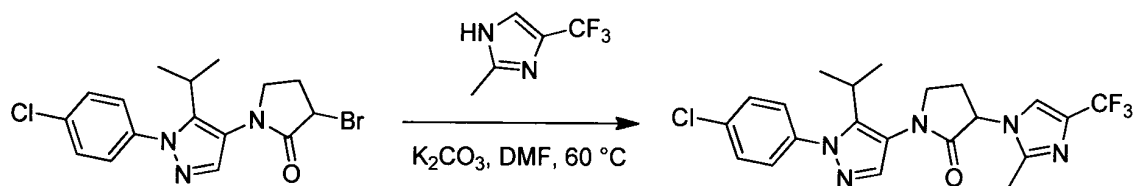
DMF (0.8 ml) 中、3 - ブロモ - 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.035 g、0.095 mM)、4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール (0.050 g、0.27 mM) 及び  $K_2CO_3$  (0.050 g、0.36 mM) の混合物を、60 で 40 分間、攪拌した。次に、その混合物を室温に冷却し、水 (30 ml) により急冷し、そして EtOAc (50 ml) により抽出し、そして逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル -  $H_2O$ 、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物 (0.036 g、78%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.57 (s, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 5.05 (dd,  $J = 9.2, 6.0$  Hz, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 2.99 (heptet,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 1.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H);  $C_{21}H_{20}Cl_2F_3N_5O$   $[M + H]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  486.1、実測値 486.1。

20

## 【0263】

実施例 40: 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 5 2】



30

## 【0264】

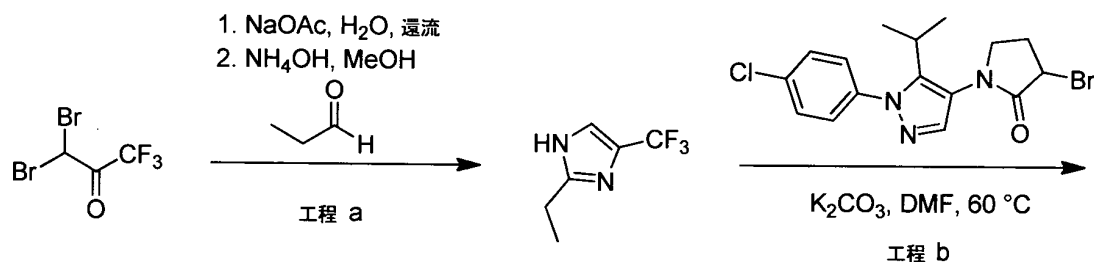
DMF (1.8 ml) 中、3 - ブロモ - 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル] ピロリジン - 2 - オン (0.110 g、0.29 mM)、2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール (0.080 g、0.53 mM) 及び  $K_2CO_3$  (0.080 g、0.58 mM) の混合物を、65 で 2 時間、攪拌した。次に、その混合物を室温に冷却し、水 (30 ml) により急冷し、そして EtOAc (50 ml) により抽出し、そして逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル -  $H_2O$ 、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物 (0.035 g、TFA 塩、21%) を得た。 $^1H$  NMR (TFA 塩) (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.58 (s, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 5.03 (dd,  $J = 10.4, 8.8$  Hz, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.04 (heptet,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 1.23 (m, 6 H);  $C_{21}H_{21}ClF_3N_5O$   $[M + H]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  452.1、実測値 452.1。

40

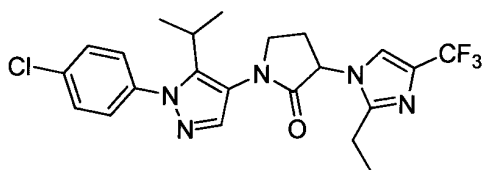
## 【0265】

50

実施例 41 : 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イ  
 ル ] - 3 - [ 2 - エチル - 4 - (トリフルオロメチル)イミダゾール - 1 - イル]ピロリジン  
 - 2 - オンの合成  
 【化 5 3】



10



20

## 【 0 2 6 6 】

a) 水 ( 4 0 m l ) 中、3 , 3 - ジブロモ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - プロパン - 2 - オン ( 5 , 4 0 g、2 0 m M ) 及び酢酸ナトリウム三水和物 ( 5 . 4 4 g、4 0 m M ) の混合物を、3 0 分間、還流し、そして次に、室温に冷却した。メタノール ( 1 0 0 m l ) 中、プロパナール ( 1 . 0 4 g、1 8 m M ) 及び濃水酸化アンモニウム ( 1 . 2 m l ) の溶液を、上記混合物にゆっくり添加した。得られる混合物を、室温で3日間、攪拌した。次に、混合物を真空下で濃縮し、そしてIPA : CHCl<sub>3</sub> ( 1 : 2 v/v、2 0 0 m l ) により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 6 % MeOH / EtOAc 及び 0 ~ 0 . 6 % NH<sub>4</sub>OH 勾配溶離 ) により精製し、2 - エチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール ( 0 . 0 7 0 g、2 . 3 % ) を得た。

30

## 【 0 2 6 7 】

b) DMF ( 1 . 5 m l ) 中、3 - ブロモ - 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - イソプロピルピラゾール - 4 - イル ] ピロリジン - 2 - オン ( 0 . 2 0 0 g、0 . 5 2 m M )、2 - エチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ( 0 . 0 6 0 g、0 . 3 6 m M ) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 0 8 0 g、0 . 5 8 m M ) の混合物を、6 5 °C で1 . 5 時間、攪拌した。次に、その混合物を室温に冷却し、水 ( 3 0 m l ) により急冷し、そしてEtOAc ( 5 0 m l ) により抽出し、そして逆相HPLC ( C18カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub>O、溶離剤として0 . 1 % TFAを用いる ) により精製し、標記化合物 ( 0 . 0 0 2 2 g、TFA塩、1 . 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( TFA salt ) ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 58 ( s, 1 H ), 7.49 ( m, 2 H ), 7.35 ( m, 2 H ), 7.21 ( s, 1 H ), 5.03 ( dd, J = 10.4, 8 . 8 Hz, 1 H ), 3.88 ( m, 1 H ), 3.81 ( m, 1 H ), 3.03 ( heptet, J = 7.0 Hz, 1 H ), 2.88 ( m, 2 H ), 2.30 ( m, 2 H ), 1.40 ( t, J = 7.4 Hz, 3 H ), 1.23 ( m, 6 H ); C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [ M + H ]<sup>+</sup> について計算されたMS: ( ES ) m/z 466.1、実測値466.1。

40

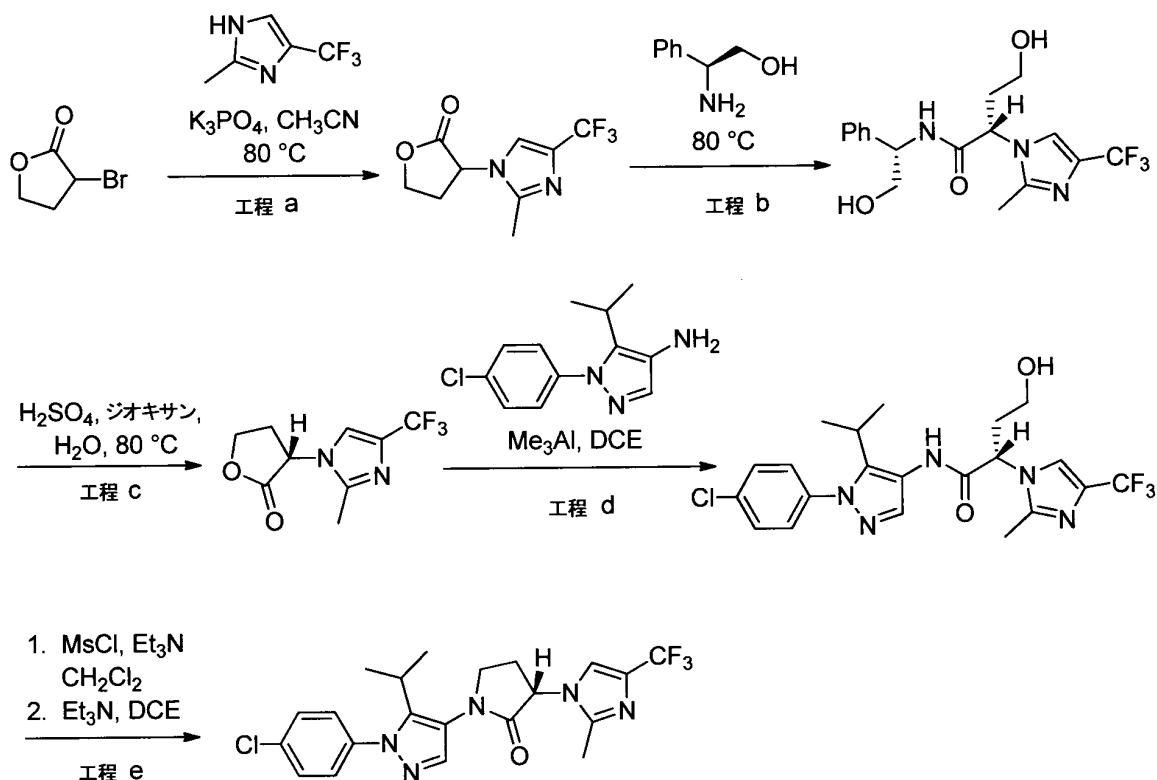
## 【 0 2 6 8 】

実施例 42 : ( S ) - 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピロリジン - 2 - オン 及び ( R ) - 1 - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)

50



- 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピロリジン - 2 - オンの合成  
【化 5 4】



10

20

## 【 0 2 6 9 】

a) アセトニトリル (60 ml) 中、3-ブロモ-2-ピロラクトン (19.8 g、120 mM) 及び 2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (4.50 g、30 mM) の溶液に、 $K_3PO_4$  (19.1 g、90 mM) を添加した。そのスラリーを、80 °C に2日間、加熱し、次に室温に冷却し、EtOAc (200 ml) により希釈し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、0 - 3.5 % メタノール /  $CH_2Cl_2$ ) により精製し、生成物を、ペースト状無色固形物として得た。

30

## 【 0 2 7 0 】

b) 工程 a からのラクトン中間体 (700 mg、5.1 mM) 及び (S)-フェニルグリシノール (1.09 g、4.64 mM) の混合物を、80 °C で18時間、加熱し、室温に冷却し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、0.5 - 2 % メタノール / EtOAc) により精製し、2種のジアステレオマーを、無色の発泡体として得た。最初の溶出異性体 (310 mg) を、99 : 1 のジアステレオマー比 ( $^1H$  NMR) で得、そして第2の溶出異性体 (200 mg) を、11 : 1 のジアステレオマー比 ( $^1H$  NMR) で得た。各ジアステレオマーを、それぞれ工程 c 及び d を通して行った。

40

## 【 0 2 7 1 】

c) ジオキサン (2 ml) 中、工程 b からの生成物 (186 mg、0.5 mM) の混合物に、6 M の  $H_2SO_4$  (1.25 ml、7.5 mM) を添加した。得られるスラリーを、80 °C で1時間、加熱し、室温に冷却し、そして逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル -  $H_2O$ 、溶離剤として 0.1 % TFA を用いる) により精製した。得られるラクトン・TFA 塩を中和し、無色の固形物 (53 mg、0.23 mM) を得、これをさらに精製しないで使用した。

## 【 0 2 7 2 】

d) 1,2-ジクロロエタン (1 ml) 中、工程 c からのラクトン生成物及び 1 - (4

50

- クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン ( 5 0 m g、0 . 2 1 m M ) の混合物を、室温で 3 0 分間、A l M<sub>3</sub> ( トルエン中、2 M 溶液、2 1 0 μ l、0 . 4 2 m M ) により処理した。反応を、飽和 N H<sub>4</sub> C l ( 5 m l ) により停止し、そして E t O A c ( 3 × 3 m l ) により抽出した。有機層を M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( S i O<sub>2</sub>、0 ~ 1 0 0 % E t O A c / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ) により精製し、所望の生成物 ( 5 0 m g、0 . 1 m M、5 0 % の収率 ) を得た。

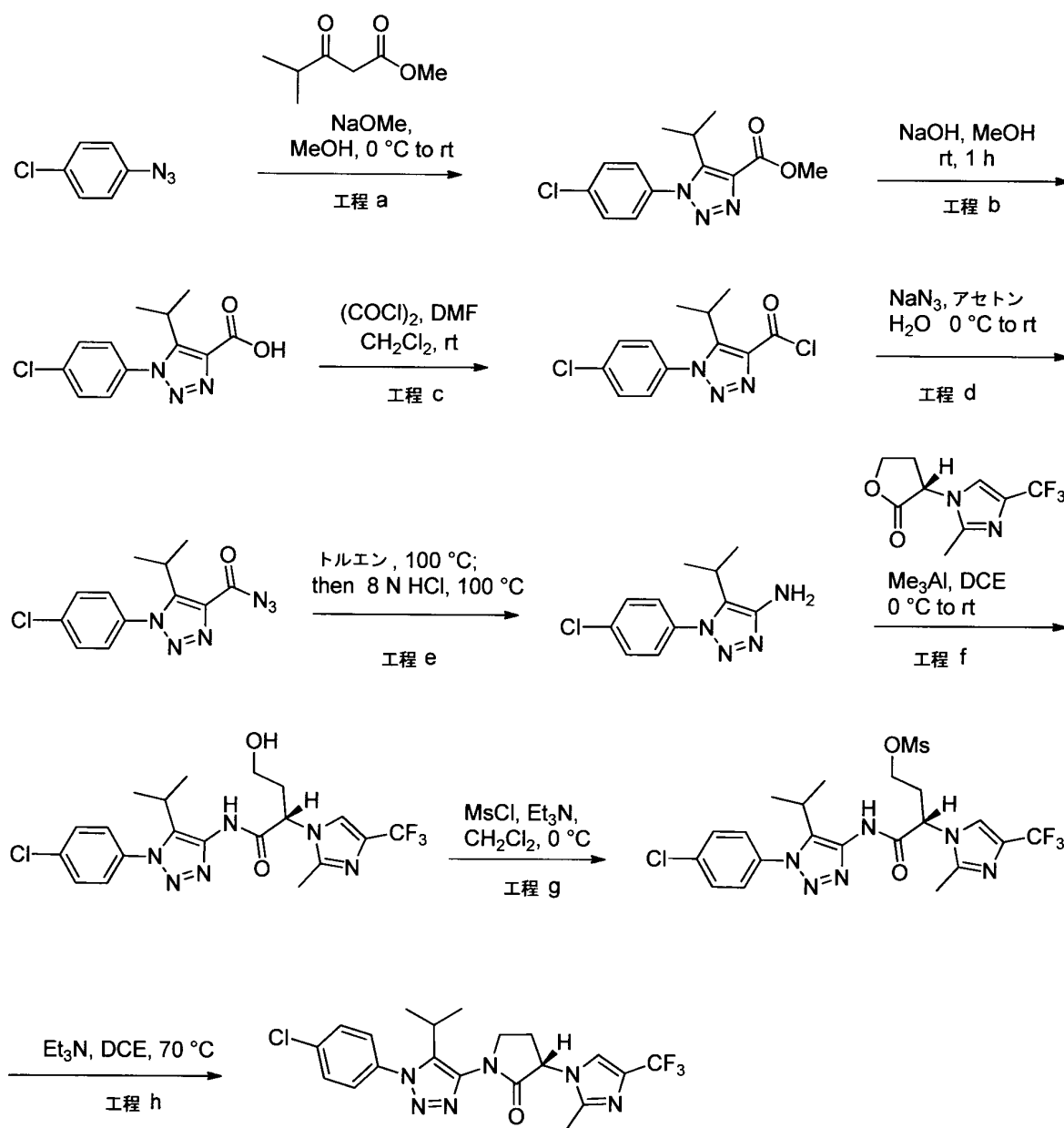
#### 【 0 2 7 3 】

e ) ジクロロメタン ( 0 . 5 m l ) 中、工程 d からの生成物 ( 5 0 m g、0 . 1 m M ) を、E t<sub>3</sub> N ( 4 0 μ l、0 . 2 9 m M ) 及び塩化メタンスルホニル ( 2 0 μ l、0 . 2 3 m M ) により、室温で 3 0 分間、処理した。次に、混合物を、1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 m l ) により希釈し、そして水 ( 1 m l ) により洗浄した。有機層を、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液に、トリエチルアミン ( 1 0 0 μ l、0 . 7 m M ) を添加し、そしてその混合物を 6 5 ° で 9 0 分間、攪拌し、濃縮し、そして逆相 H P L C ( C 1 8 カラム、アセトニトリル - H<sub>2</sub> O、溶離剤として 0 . 1 % T F A を用いる ) により精製した。得られる T F A 塩を中和し、標記化合物 ( 1 9 m g、0 . 0 4 1 m M ) を、白色固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l<sub>3</sub> ) 7.55 ( s, 1 H), 7.48 ( d, J = 8.6, 2 H), 7.36 ( d, J = 8.6, 2 H), 7.22 ( d, J = 0.8 Hz, 1 H), 5.07 ( dd, J = 10.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.91-3.77 ( m, 2 H), 3.05 ( hept, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.90-2.82 ( m, 1 H), 2.52 ( s, 3 H), 2.42-2.31 ( m, 1 H), 1.24 ( d, J = 3.2 Hz, 3 H), 1.23 ( d, J = 3.2 Hz, 3 H); C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup> について計算された MS: (ES) m/z 452.1、実測値 451.9。標記化合物を、キラル順相クロマトグラフィー ( 登録セルカタログ番号 7 8 4 1 0 4、2 5 c m × 4 . 6 m m、5 μ ; 溶離剤 : 0 . 1 % ジエチルアミン / I P A、0 . 6 m l / 分 ) により分析した。工程 b からの第 1 溶出ジアステレオマーから生成された ( S ) - 鏡像異性体は、6 . 8 分の保持時間を有した ( 8 : 1 e r で単離された )。工程 b からの第 2 溶出ジアステレオマーから生成された ( R ) - 鏡像異性体は、7 . 3 分の保持時間を有した ( 7 8 : 1 e r で単離された )。

#### 【 0 2 7 4 】

実施例 4 3 : ( 3 S ) - 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - イル ] - 3 - [ 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) イミダゾール - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - オン 及び ( 3 R ) - 1 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - イル ] - 3 - [ 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) イミダゾール - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - オンの合成

## 【化 5 5】



## 【 0 2 7 5 】

a)  $N_2$ 雰囲気下で、メタノール (10 ml) 中、メチル 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタノエート (1.72 g、12 mmol) の冷却された (0 °C) 溶液に、NaOMe (メタノール中、25 wt % 溶液 2.6 g、12 mmol) 及び 1 - アジド - 4 - クロロ - ベンゼン (MTBE 中、0.5 M、20 ml、10 mmol) を添加した。その混合物を、室温で一晩、攪拌し、そして MTBE を真空下で除去し、粗エステルを得た。

## 【 0 2 7 6 】

b) 前記粗エステルに、室温で MeOH (5 ml) 及び 5 N の NaOH (5 ml) を添加し、そして得られる反応混合物を 1 時間、攪拌した。真空下で MeOH を除去した後、水性残渣を氷浴において冷却し、そして 12 N の水性 HCl を、黄色の固形物が形成される pH 2 の点まで、ゆっくり添加した。次に、その黄色の固形物を、濾過により集め、そして EtOAc (50 ml) に溶解した。次に、EtOAc を真空下でゆっくり除去し、そして最後に向かって、白色の易流動性固形物が形成し始めた。この点で、それを Et<sub>2</sub>O (100 ml) により希釈し、白色結晶性固形物がさらに沈殿し、これを濾過により集

め、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (830 mg、3.13 mM、31%の収率)を得た。

【0277】

c) ジクロロメタン (3 ml) 中、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (830 mg、3.13 mM) の冷却された (0) 溶液に、DMF (50  $\mu$ l)、続いて塩化オキサリン (546  $\mu$ l、6.26 mM) を滴下した。5分後、氷浴を除き、そして混合物を室温で1時間、攪拌した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を真空下で除去し、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - カルボニルクロリドを、白色固形物として得、これを、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

10

【0278】

d) アジ化ナトリウム (2.5 ml の  $\text{H}_2\text{O}$  中、610 mg、9.39 mM) をアセトン (7.5 ml) 中、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - カルボニルクロリド (7.5 ml) の冷却された (0) 溶液に添加した。得られる混合物を、室温で30分間、攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) により希釈し、水 (50 ml) 及びブライン (50 ml) により洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、そして真空下で濃縮し、粗 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - カルボニルアジド (777 mg) を得、これをさらに精製しないで、次の工程に使用した。

【0279】

e) トルエン (12 ml) 中、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - カルボニルアジド (777 mg、2.67 mM) の溶液を、100 で1.5時間、攪拌した。次に、水性  $\text{HCl}$  (3 M、2.5 ml) を添加し、そしてその混合物を100 で1時間、攪拌し、室温に冷却し、そして  $\text{EtOAc}$  (75 ml) により希釈した。次に、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  溶液を、pH 8 になるまで、ゆっくり添加した。有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空下で濃縮し、そして  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) により処理し、所望しない「尿素副産物」をクラッシュアウトし、これを濾過により除去した。母液を真空下で濃縮し、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - アミン (497 mg) を得、これをさらに精製しないで、次の工程に使用した。

20

【0280】

f) 0 での1, 2 - ジクロロエタン (15 ml) 中、(3S) - 3 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル] テトラヒドロフラン - 2 - オン (460 mg、2.1 mM) 及び 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - アミン (497 mg、2.1 mM) の溶液に、 $\text{Me}_3\text{Al}$  (トルエン中、2 M、1.6 ml、3.15 mM) を添加した。次に、その混合物を、室温で一晩、攪拌し、0 に再冷却し、2 N の  $\text{HCl}$  (3 ml) により停止し、そして飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) により中和した。 $\text{EtOAc}$  (100 ml) を添加し、そしてその混合物を軽く攪拌した。有機層を集め、そしてブライン (50 ml) により洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、そして真空下で濃縮した。得られる粗生成物を、自動フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中、25%  $\text{MeOH}$ ) により精製し、(2S) - N - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル] ブタンアミド (274 mg、28%の収率) を得た。

30

40

【0281】

g) ジクロロメタン (5 ml) 中、(2S) - N - [1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - イソプロピル - トリアゾール - 4 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル] ブタンアミド (274 mg、0.583 mM) の冷却された (0) 溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (162  $\mu$ l、1.17 mM)、続いて  $\text{MSCl}$  (60  $\mu$ l、0.728 mM) を滴下した。得られる溶液を、10 以下で30分間、攪拌し、次に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) により希釈し、飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (30 ml) により洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、そして真空下で濃縮し、350 mg の

50

粗 [(3S)-4-[ [1-(4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-トリアゾール-4-イル]アミノ]-3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]-4-オキソ-ブチル]メタンスルホネートを、黄色の発泡体として得、これを、さらに精製しないで次の工程に使用した。

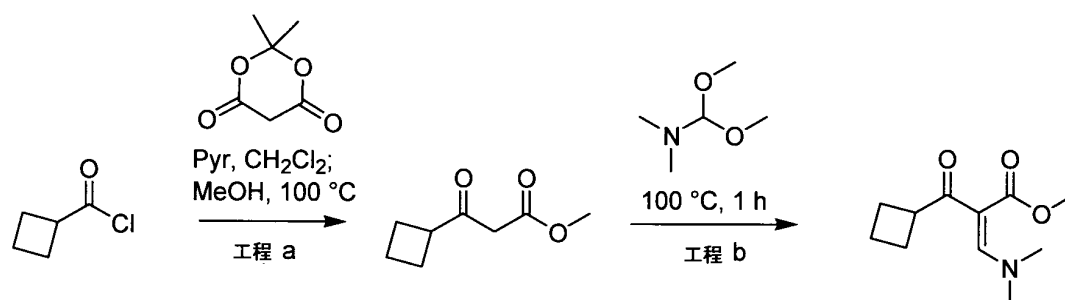
【0282】

h) 1, 2-ジクロロエタン中、[(3S)-4-[ [1-(4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-トリアゾール-4-イル]アミノ]-3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]-4-オキソ-ブチル]メタンスルホネート (350 mg、0.607 mM) の溶液を、Et<sub>3</sub>N (500 μl、3.6 mM) により、70 で 3 時間、処理した。室温への冷却の後、混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中、EtOAc) により、及び次に、分取逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル-H<sub>2</sub>O、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により直接、精製し、(3S)-1-[1-(4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-トリアゾール-4-イル]-3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]ピロリジン-2-オンを、TFA 塩の白色粉末 (135 mg、49% の収率) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8 Hz), 5.51 (t, J = 19, 9 Hz, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 2.92 (dddd, J = 12.7, 8.6, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.21 (ddd, J = 7.0, 2.1, 0.6 Hz, 6H).; C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> について計算された MS: (E S) m/z 453.9、実測値 453.1。標記化合物及びその鏡像異性体を、キラル順相クロマトグラフィーにより分析した。Regis Pirkle Covalent (R,R) Whelk-01 (カタログ 1-786201-300)、25cm x 4.6 mm、5 μ; 溶離剤: 100% イソプロパノール、0.6 mL/分、13.2 分 (R)-異性体及び 15.7 分 (S)-異性体。

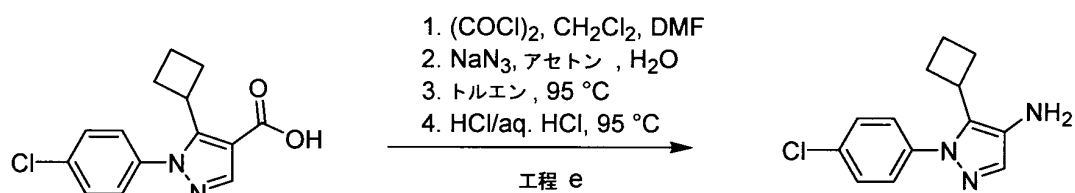
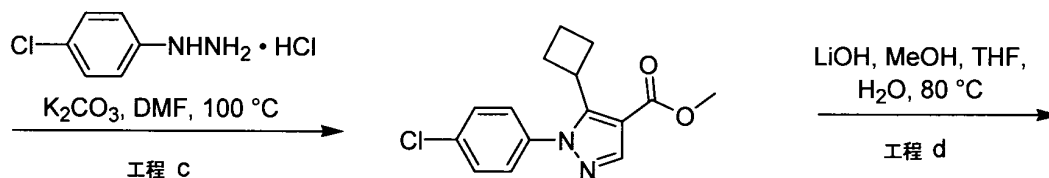
【0283】

実施例 44: 1-[1-(4-クロロフェニル)-5-シクロブチルピラゾール-4-イル]-3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]ピロリジン-2-オンの合成

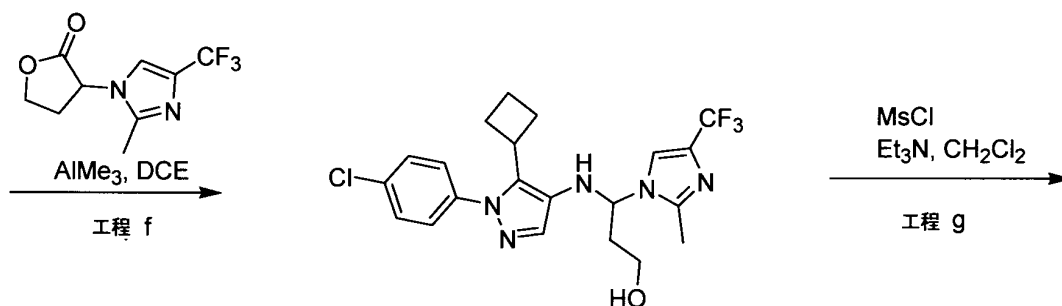
## 【化 5 6】



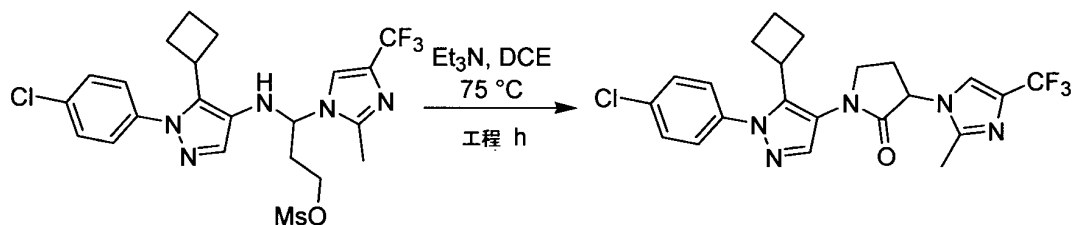
10



20



30



## 【 0 2 8 4】

40

a) ピリジン (20.46 ml、253 mM) を、0 で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) 中、シクロブタンカルボン酸塩化物 (10.0 g、84.3 mM) 及びイソプロピルピリデンマロネート (12.16 g、84.3 mM) の溶液に、次に、メタノール (100 ml) を添加し、そして得られる混合物を、還流下で3時間、攪拌し、室温に冷却し、そして水性  $\text{HCl}$  (1 M、200 ml) と  $\text{EtOAc}$  (500 ml) との間に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 - 20%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン勾配溶液) により精製し、メチル 3 - シクロブチル - 3 - オキソ - プロパノエート (11.6 g、88% の収率) を得た。

## 【 0 2 8 5】

b) メチル 3 - シクロブチル - 3 - オキソ - プロパノエート (5.8 g、37.2 mM)

50

）及びN，N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（25 g、210 mM）の混合物を、100 で1時間、攪拌した。室温への冷却の後、混合物を真空下で濃縮し、油状残渣を得、これを次の工程に直接使用した。

【0286】

c) DMF (50 ml) 中、工程 b 下で得られた中間体（約37.2 mM）、4 - クロロフェニルヒドラジン塩酸塩（6.67 g、37.2 mM）及び $K_2CO_3$ （10.3 g、74.4 mM）の混合物を、100 で1時間、攪拌した。室温への冷却の後、混合物を、水性HCl（200 ml）により希釈し、そしてEtOAc（500 ml）により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（ $SiO_2$ 、0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン勾配溶液）により精製し、メチル1 - （4 - シクロフェニル） - 5 - シクロブチル - ピラゾール - 4 - カルボキシレート（8.3 g、76 %の収率）を得た。

10

【0287】

d) MeOH（25 ml）、THF（25 ml）及び $H_2O$ （12 ml）中、メチル1 - （4 - シクロフェニル） - 5 - シクロブチル - ピラゾール - 4 - カルボキシレート（8.3 g、28.5 mM）及び水酸化リチウム水和物（3.6 g、85.6 mM）の混合物を、80 で1時間、攪拌した。室温への冷却の後、混合物を、1 Mの水性HClにより酸性化し、そしてEtOAc（400 ml）により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、1 - （4 - シクロフェニル） - 5 - シクロブチル - ピラゾール - 4 - カルボン酸（6.92 g、87 %の収率）を得た。

20

【0288】

e)  $CH_2Cl_2$ （100 ml）中、1 - （4 - シクロフェニル） - 5 - シクロブチル - ピラゾール - 4 - カルボン酸（4.0 g、14.4 mM）の混合物に、塩化オキサリル（3.78 ml、43.4 mM）及びDMF（0.06 ml）を添加した。室温での2時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、40 mlのアセトンに再溶解し、そして $H_2O$ （40 ml）中、 $NaN_3$ （3.75 g、57.8 mM）の0 溶液に添加した。次に、ブライン（150 ml）及びEtOAc（350 ml）を添加した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空下で濃縮した。残渣を95 で1時間、100 mlのトルエンで攪拌し、室温に冷却し、そして次に、6 Mの水性HCl（150 ml）により、110 で1時間、処理した。室温への冷却の後、混合物を希 $NH_4OH$ により塩基性化し、そしてEtOAc（500 ml）により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（ $SiO_2$ 、0 - 100 % EtOAc /  $CH_2Cl_2$  勾配溶液）により精製し、1 - （4 - シクロフェニル） - 5 - シクロブチル - ピラゾール - 4 - アミン（2.9 g、81 %の収率）を得た。

30

【0289】

f) 1, 2 - ジクロロエタン（2 ml）中、1 - （4 - シクロフェニル） - 5 - シクロブチル - ピラゾール - 4 - アミン（0.080 g、0.32 mM）及び3 - [2 - メチル - 4 - （トリフルオロメチル）イミダゾール - 1 - イル]テトラヒドロフラン - 2 - オン（0.080 g、0.34 mM）の混合物を、 $Me_3Al$ （0.32 ml、0.64 mM、2 M / トルエン）により、室温で1.5時間、処理した。次に、反応混合物を、飽和水性 $NaHCO_3$ 溶液により急冷し、そしてEtOAc（100 ml）により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空下で濃縮し、所望のアルコール中間体を得た。

40

【0290】

g)  $CH_2Cl_2$ （1.5 ml）中、工程 f 下で得られたアルコール中間体（約0.32 mM）及び $Et_3N$ （0.067 ml、0.43 mM）の0 溶液を、塩化メタンスルホン（0.027 ml、0.35 mM）により、10分間、処理した。次に、その混合物を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液により塩基性化し、そしてEtOAc（500 ml）により抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空下で濃縮し、

50

所望のメシレートを得た。

【 0 2 9 1 】

h) 1, 2 - ジクロロエタン ( 3 m l ) 中、工程 g 下で得られたメシレート ( 約 0 . 0 3 2 m M ) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 1 5 m l 、 1 . 0 7 m M ) の混合物を、75 で3時間、攪拌した。室温への冷却の後、反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  , 0 - 1 0 0 %  $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) 、続いて逆相 H P L C ( C 1 8 カラム、アセトントリル -  $\text{H}_2\text{O}$ 、溶離剤として 0 . 1 % T F A を用いる ) により直接、精製し、標記化合物 ( 0 . 0 6 0 g 、 4 0 % の収率、遊離形 ) 、を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.57 (s, 1H), 7.43 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.23 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 4.95 (dd,  $J = 9.2, 8.4$  Hz, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 3.71 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H) , 2.36 (m, 1 H), 1.99 (m, 6 H);  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算されたMS: (ES)  $m/z$  464.1、実測値464.1。

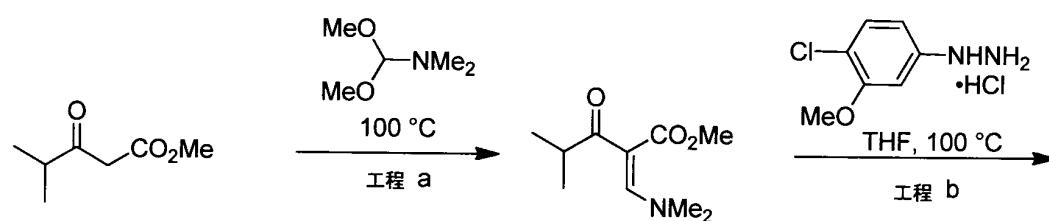
10

【 0 2 9 2 】

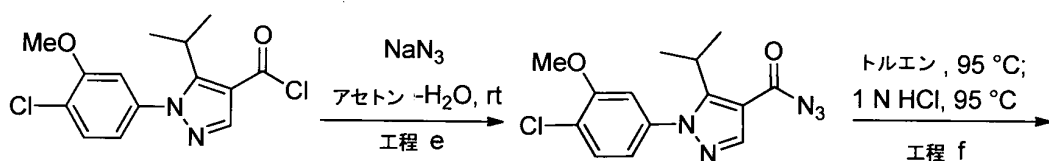
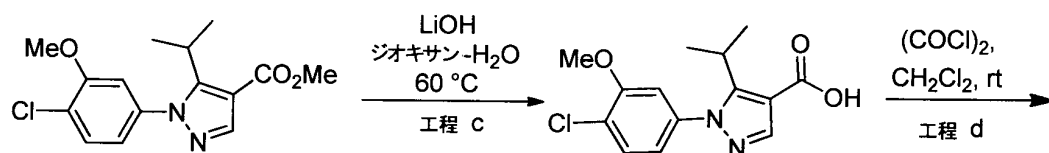
実施例 4 5 : ( 3 S ) - 1 - [ 1 - ( 4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル ) - 5 - イソプロピル - ピラゾール - 4 - イル ] - 3 - [ 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) イミダゾール - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - オンの合成



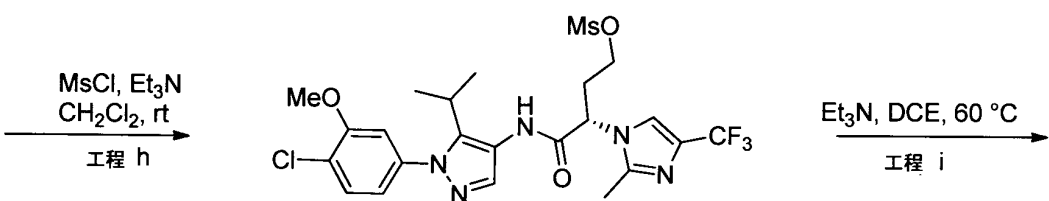
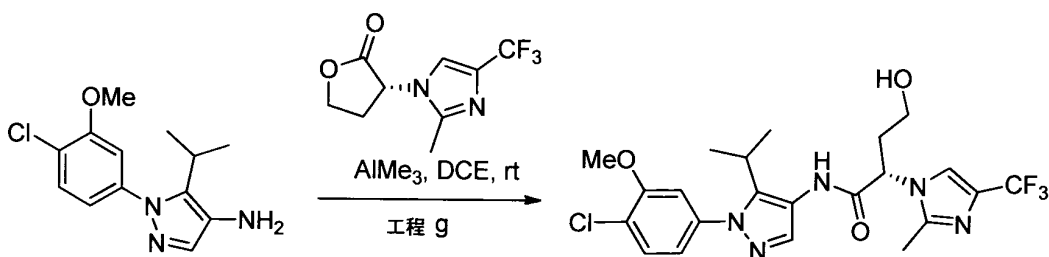
## 【化 5 7】



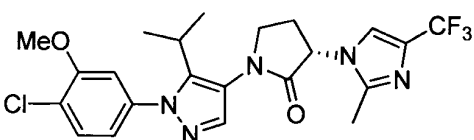
10



20



30



40

## 【 0 2 9 3】

a) メチル 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタノエート ( 1 . 9 8 g、1 3 . 7 m M ) 及び N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール ( 1 . 9 5 g、1 6 . 4 m M ) の混合物を、1 1 0 で 1 日間、攪拌した。室温への冷却の後、反応混合物を真空下で濃縮し、揮発物を除去し、そしてその粗材料を次の工程に直接、使用した。

## 【 0 2 9 4】

b) DMF ( 1 5 m l ) 中、4 - クロロ - 3 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 3 . 0 g、1 4 . 4 m M ) 及び工程 a からのメチル ( 2 Z ) - 2 - ( ジメチルアミノメチレン ) - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタノエート ( 1 3 . 7 m M と限定される ) の溶液を、1 0 0 で 8 時間、攪拌した。室温への冷却の後、混合物を、氷 ( 1 0 g ) により処理

50

し、そして5時間、攪拌した。その混合物を濾過し、そして水(15 ml)により洗浄した。固形物を集め、高い真空ポンプ上で乾燥させ、そして次の工程に直接、用いた。

【0295】

c) テトラヒドロフラン(20 ml)及び水(16 ml)中、工程bからのメチル1-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-ピラゾール-4-カルボキシレート(13.7 mMと想定される)及び水酸化リチウム-水和物(1.2 g、22.6 mM)の二相溶液を、60 で、攪拌下で1.5時間、加熱した。冷却の後、混合物を蒸発し、そして1 NのHClにより希釈し、そしてEtOAc(2×60 ml)により抽出した。有機層を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。褐色の粗固形物を、クロロホルム及びヘキサン(1:4)の混合物と共に粉碎し、生成物(2.83 g、9.60 mM、70%の収率)を、白色固形物として得た。

10

【0296】

d) ジクロロメタン(8.0 ml)中、工程cからのメチル1-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-ピラゾール-4-カルボキシレート(0.8 g、2.71 mM)の溶液に、塩化オキサリル(0.27 ml)及び5滴のDMFを添加した。その混合物を3時間、攪拌し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、高い真空下で数時間、乾燥させ、その後、それを次の工程に使用した。

【0297】

e) アセトン(7 ml)中、工程dからのメチル1-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-ピラゾール-4-カルボニルクロリド(2.71 mMと想定される)の溶液に、水(3 ml)中、アジ化ナトリウム(0.50 g、7.7 mM)の溶液を急速に添加した。その混合物を、室温で1時間、激しく攪拌した。ジクロロメタン(12 ml)を添加し、そして層を分離した。有機層を、ブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、そしてさらに精製しないで使用した。

20

【0298】

f) トルエン(20 ml)中、工程eからのアジ化アシル中間体(2.71 mMと想定される)の溶液を、95 で30分間、加熱し、その後、1 NのHCl(5 ml)を添加し、そして二相混合物を95 で一晩、加熱した。冷却の後、混合物を、水酸化ナトリウム溶液(2 N)により処理し、そしてクロロホルム(2×20 ml)により抽出した。組合わされた有機層を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)による粗材料の精製により、生成物(504 mg、1.90 mM、70%の収率)を、明褐色の固形物として得た。

30

【0299】

g) トリメチルアルミニウム(0.16 ml、トルエン中、2 M、0.32 mM)を、室温で、窒素下で、1, 2-ジクロロメタン(2 ml)中、1-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-ピラゾール-4-アミン(57 mg、0.21 mM)及び(3R)-3-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]テトラヒドロフラン-2-オン(50 mg、0.21 mM)の溶液にゆっくり添加した。その混合物を、30分間、攪拌した。反応を、数滴の1 NのHClの添加により注意して停止した。発泡がおさまった後、濃混合物をさらに、1 NのHClにより希釈し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×20 ml)により抽出した。組合わされた有機抽出物を、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

40

【0300】

h) ジクロロメタン(3 ml)中、工程gからの粗アルコール中間体(0.21 mMと想定される)及びトリエチルアミン(0.10 ml、0.63 mM)の溶液に、塩化メタンスルホニル(0.025 ml、0.32 mM)を、ゆっくり添加した。その反応混合物を室温で15分間、攪拌し、その後、それをジクロロメタンにより希釈し、そして水により洗浄した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮し

50

た。粗材料を、さらに精製しないで、次の工程に使用した。

【0301】

i) 1, 2 - ジクロロエタン (2 ml) 中、工程 h からの粗メシレート中間体 (0.21 mM と想定される) に、トリエチルアミン (0.059 ml、0.42 mM) を添加した。60 での 2 時間の攪拌の後、反応を、飽和水性炭酸水素ナトリウムの添加により停止し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 20 ml) により抽出した、有機層を組合し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗残渣を、逆相 HPLC (C18 カラム、アセトニトリル -  $\text{H}_2\text{O}$ 、溶離剤として 0.1% TFA を用いる) により精製し、標記化合物 (20 mg、0.042 mM、3 工程にわたって 20% の収率) を、白色固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.63 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.02 - 6.90 (m, 2H), 5.06 (dd,  $J = 9.1, 6.0$  Hz, 1 H), 3.98 - 3.79 (m, 5 H), 3.08 (dt,  $J = 14.1, 7.4$  Hz, 1 H), 2.93 (dt,  $J = 14.3, 7.5$  Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.47 - 2.35 (m, 1 H), 1.25 (dd,  $J = 7.1, 2.7$  Hz, 6 H);  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  について計算された MS: (ES)  $m/z$  482.1、実測値 481.9。

10

【0302】

実施例 46

この実施例は、本発明の目的の化合物に関連する生物学的活性の評価を例示する。

材料及び方法

A. 細胞

1. CCR1 発現細胞

20

a) THP-1 細胞

【0303】

THP-1 細胞を、ATCC (TIB-202) から入手し、そして 2 mM の L-グルタミン、1.5 g/l の炭酸水素ナトリウム、4.5 g/l のグルコース、10 mM の HEPES、1 mM のピルビン酸ナトリウム、0.05% の 2-メルカプトエタノール及び 10% FBS により補充された RPMI-1640 培地における懸濁液として培養した。細胞を、37 度で 5%  $\text{CO}_2$  / 95% 空気、100% 湿度下で増殖し、そして 1:5 で週 2 度、継代培養し (細胞は、 $2 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$  個の細胞 / ml の密度範囲で培養された)、そして  $1 \times 10^6$  個の細胞 / ml で収穫した。THP-1 細胞は CCR1 を発現し、そして CCR1 結合及び機能的アッセイに使用され得る。

30

【0304】

2. 走化性アッセイ

走化性アッセイを、走化性緩衝液 (ハンス液 (HBSS) 及び 1% FBS) を用いて、96 ウェル走化性チャンバー (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) における 5  $\mu\text{m}$  の細孔ポリカーボネート製のポリビニルピロリドン被覆されたフィルターを用いて実施した。CCR1 ケモカインリガンド (すなわち、MIP-1、CCL15/Leukotactin; R&D Systems; Minneapolis, MN) を、CCR1 介在性移行の化合物介在性阻害を評価するために使用する。他のケモカイン (すなわち、SDF-1; R&D Systems; Minneapolis, MN) を、特異的対照として使用する。下部チャンバーを、29  $\mu\text{l}$  のケモカイン (すなわち、0.1 nM の CCL15 / ロイコタクトン) 及び種々の量の化合物により充填し; 上部チャンバーは、100,000 個の THP-1 又は単球細胞を 20  $\mu\text{l}$  で含んだ。チャンバーを、37 度で 1 ~ 2 時間インキュベートし、そして下部チャンバー中の細胞の数を、ウェル当たり 5 つの高倍率フィールドにおける直接的細胞計数により、又は CyQuant アッセイ (Molecular Probes)、すなわち核酸含量及び顕微鏡観察を測定する蛍光色素法のいずれかにより定量する。

40

【0305】

B. CCR1 の阻害剤の同定

ケモカインの主要機能の 1 つは、ケモカイン受容体 - 発現細胞、例えば白血球細胞の移行を介在するそれらの能力である。目的の化合物が、CCR1 特異的結合及びシグナル伝達 (少なくとも、カルシウム移動アッセイにより決定されるような) のみならず、また、

50

CCR1 介在性移行を阻害したことを確認するために、走化性アッセイを使用した。単球及び新たに単離された単球に類似する THP-1 骨髄単球性白血病細胞を、CCR1 ケモカインリガンド（すなわち、MIP-1、CCL15 / ロイコタクチン）による化学誘引のための標的として使用した。細胞を、マイクロウェル移行チャンバーの上部区画に配置し、そして MIP-1（又は他の有能な CCR1 ケモカインリガンド）及び上昇する濃度の目的の化合物を、下部チャンバーに充填した。阻害剤の不在下で、細胞はケモカインアゴニストに応答して下部チャンバーに移行し；化合物が CCR1 機能を阻害する場合、細胞の大部分は上部チャンバーに残るだろう。CCR1 に対する目的の親和性の化合物を確認するために、及び CCR1 介在性細胞移行を阻害するその能力を確かめるために、阻害活性を、この走化性アッセイにおいて  $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ M}$  の範囲の化合物濃度 10 にわたって滴定した。このアッセイにおいては、化合物の量に変更され；ところが細胞数及びケモカインアゴニスト濃度は一定に維持された。走化性チャンバーが 37 で 1 ~ 2 時間インキュベートされた後、下部チャンバー内の応答細胞を、CyQuant assay (Molecular Probes) による標識、核酸含量を測定する蛍光色素法、及び Spectrafluor Plus (Tecan) による測定により定量化した。GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) からのコンピュータプログラム Prism を用いて、 $IC_{50}$  値を計算した。 $IC_{50}$  値は、CCR1 に応答する細胞の数を、50 % 阻害するために必要とされるそれらの化合物濃度である。

#### 【0306】

##### 1. インビボ有効性

##### a) 破壊的関節炎症のウサギモデル

ウサギ LP S 研究を、Podolinら、J. Immunol. 169(11):6435-6444 (2002) に記載のよう 20 にして、実質的に実施した。雌のニュージーランドウサギ（約 2 kg）を、LP S（10 ng）により、両膝の関節内を処理した。目的の化合物、例えば 1.016（1 % メトセルで処方された）又はビヒクル（1 % メトセル）を、2 度（関節内 LP S 注入の 2 時間前、及び関節 LP S 注入の 4 時間後）、5 ml / kg の用量体積で経口投与した。LP S 注入の 16 時間後、膝を洗浄し、そして細胞計算を行った。治療の有益な効果を、膝関節の炎症滑液にリクルートされる炎症性細胞の数の低下により決定した。目的の化合物による治療は、リクルートされた炎症性細胞の有意な低下をもたらした。

#### 【0307】

##### b) コラーゲン誘発関節炎のラットモデルにおける目的の化合物の評価

17 日の進行性 II 型コラーゲン関節炎研究を行い、関節炎誘発された臨床学的足首の腫脹に対する目的の化合物の効果を評価する。ラットコラーゲン関節炎は、多数の抗 - 関節炎剤の前臨床試験のために広く使用されて来た多発性関節炎の実験モデルである（Trenthamら、J. Exp. Med. 146(3):857-868 (1977), Bendeleら、Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendeleら、Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999) を参照のこと）。このモデルの特徴は、堅固で容易に測定できる多関節炎症、パンス形成に関連する顕著な軟骨破壊、及び軽度 ~ 中程度の骨吸収及び骨膜骨増殖の信頼できる発症及び進行である。

#### 【0308】

雌ルイスラット（約 0.2 kg）を、イソフランにより麻酔し、そして 2 mg / ml のウシ II 型コラーゲンを含むフロイント不完全アジュバントを、この 17 日の研究の 0 及び 6 日で、尾の付け根及び背面の 2 つの部位に注入する。目的の化合物を、有効用量で 0 日から 17 日まで皮下方法で毎日、投与する。足首関節の直径をノギスにより計測し、そして低められた関節腫脹が有効性の尺度として取られる。

#### 【0309】

##### 皮膚疾患のマウスモデル

本発明の化合物を、オキサゾロンにより誘発された皮膚遅延型過敏症のマウスモデルにおいて評価することができる。手短に言及すれば、生後 8 ~ 10 週の BALB / c マウスを、エタノールに溶解されたオキサゾロンの 1 % 溶液により、0 日でそれらの毛剃りされた腹部に局部的に感作する。感作後 6 日目に、マウスを、ビヒクル、又は上昇する用量の本発明の化合物により、右耳上にエタノール中、オキサゾロンの 0.5 % 溶液による局部 50

投与の直前及び4時間後、経口投与する。次の日(7日目)、耳の厚さを、ノギス測定を用いて測定する。化合物により処置された動物は、ビヒクル処置された対象に比較して、有意に低められた耳腫脹を有し、このことは、オキサゾロン誘発された皮膚過敏症における化合物介在低下を示す。

#### 【0310】

##### マウス喘息モデル

本発明の化合物を、アレルギー性喘息のマウスモデルにおいて評価することができる。喘息を、生後8~10週のBALB/cマウスにおいて、0日及び10日目、アラムアジュバント中、OVAによりマウスを感作することにより誘発する。20日目、マウスを、PBS中、OVAにより鼻腔内投与し、気道炎症を誘発する。マウスグループを、20日目に開始し、そして23日目まで続いて、ビヒクル、又は上昇する用量の本発明の化合物により処置する。動物を、気管支肺胞洗浄液(BAL)中の細胞浸潤物について、鼻腔内OVA投与の23日後、分析する。ビヒクル処置されたマウスに対する、BAL白血球数の有意な低下が、化合物がこのモデルにおいて効果的であることを示唆する。

#### 【0311】

##### 全身性エリテマトーデスのマウスモデル

この実施例は、全身性エリテマトーデス(SLE)の治療のためのCCR1アンタゴニストの有効性を評価するための手順を記載する。雌NZB/W F1マウスは、タンパク尿、血清自己抗体、糸球体腎炎及び結果的に死亡により特徴づけられる、生後6カ月の時点で開始するSLE様病理を自発的に進行せしめる。グループ当たり20匹のマウスを含む、3種のシリーズのNZB/W F1マウスグループを、次の通りにCCR1アンタゴニストの有効性について試験する：1つのシリーズのマウスはさらに、離乳後すぐに、及びその後、種々の投与スケジュールでリン酸緩衝生理食塩水(PBS)及びTween 0.5%を、i.p.受容する。第2シリーズは、離乳後すぐに、及びその後の異なった投与スケジュールで、腹腔内、静脈内、皮下、筋肉内、経口、又は何れか他の投与モードを通して与えられる異なった用量のCCR1アンタゴニストを受けるマウスのグループから成る。正の対照として作用する第三シリーズのマウスは、離乳後すぐに、及びその後の異なった投与スケジュールで、与えられる抗-IL10抗体により処理されるグループから成る。疾患の進行を、最終的な死亡率、腎組織学、血清自己抗体レベル及びタンパク質尿の面でモニターする。

#### 【0312】

##### 癌のマウスモデル

この実施例は、悪性腫瘍の治療のためのCCR1アンタゴニストの有効性を評価するための手順を記載する。正常マウス株は、種々の十分に特徴づけられているマウス腫瘍系、例えばOVAによるワクチン接種に続いての腫瘍特異的抗原応答の評価を容易にするために、OVAによりトランスフェクトされたマウス胸腺腫EL4により移植され得る。それらの腫瘍モデルの何れかからの3種のシリーズのマウスグループを、次の通りに、CCR1アンタゴニスト有効性について試験する：1つのシリーズのマウスはさらに、腫瘍移植後すぐに、及びその後、種々の投与スケジュールでPBS及びTween 0.5%を、i.p.受容する。第2シリーズは、腫瘍移植後すぐに、及びその後の異なった投与スケジュールで、腹腔内、静脈内、皮下、筋肉内、経口、又は何れか他の投与モードを通して与えられる異なった用量のCCR1アンタゴニストを受けるマウスのグループから成る。正の対照として作用する第三シリーズのマウスは、腫瘍移植後すぐに、及びその後の異なった投与スケジュールで、i.p.下で与えられる抗-IL4抗体、抗-IFN $\gamma$ 抗体、IL4又はTNFにより処理されるグループから成る。効率は、退行に対する腫瘍増殖を通してモニターされる。OVAトランスフェクトされたEL4胸腺腫モデルの場合、細胞溶解性OVA特異的応答が、インビトロでOVAにより、排出するリンパ節細胞を刺激し、そして72時間での抗原特異的細胞毒性を測定することにより、測定され得る。

#### 【0313】

##### 乾癬のマウスモデル

この実施例は、乾癬におけるCCR1アンタゴニストの有効性を評価するための手順を記載する。乾癬の齧歯類モデルは、免疫不全受容体CB.17scid/scidマウス中に、BALB/cマウスの脾臓から得られた精製T細胞集団(CD45Rbhi T細胞とも称する)を、静脈内トランスファーすることにより得られる。マウスは、その移行後8週までに、耳、足及び尾にヒト乾癬の徴候に類似する、発赤、腫張及び皮膚病変の徴候を発症する。グループ当たり10～15匹のCB.17scid/scidマウスを含む3種のシリーズのマウスグループは、精製CD45Rbhi T細胞を注射される。1つのシリーズのマウスは、さらに、最初の細胞トランスファーで、及びその後の異なった投与スケジュールで、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)及びTween 0.5%を、i.p.下で受ける。第2シリーズは、初期細胞トランスファー後すぐに、及びその後の異なったの投与スケジュールで、腹腔内、静脈内、皮下、筋肉内、経口、又は何れか他の投与モードを通して与えられる異なった用量のCCR1アンタゴニストを受けるマウスのグループから成る。正の対照として作用する第三シリーズのマウスは、初期細胞トランスファー後すぐに、及びその後の異なったの投与スケジュールで、IL-12、IL-4、IFN $\gamma$ 又はTNF、又はサイトカインIL-10の何れかに対する抗体により処理されるグループから成る。動物は、細胞トランスファー後3ヶ月間、乾癬様病変の進行についてモニターされた。

#### 【0314】

##### 炎症性腸疾患のマウスモデル

P-糖タンパク質遺伝子を欠いているMDR1a-ノックアウトマウスが、特定病原体を含まない条件下で大腸炎を自発的に発症する。それらの動物における病理は、ヒトにおける潰瘍性大腸炎に類似するTh1型T細胞-介在性炎症として特徴づけられてきた。疾患は通常、生後、約8～10週で発症し始める。しかしながら、疾患が出現する年齢及び究極な浸透レベルは、多くの場合、異なった動物施設間で相当に変化する。MDR1a-ノックアウトマウスを用いる研究においては、CCR1アンタゴニストが、投与時間に依存して、予防的に又は治療的に評価され得る。雌マウス(n=34)は、有効用量で、皮下方法で毎日、必要に応じて、目的の化合物を投与される。この研究は、IBD関連の成長遅延、及び肛門排出及び刺激の評点について評価される。肛門排出及び刺激を減じるか、又はIBD関連の成長遅延を阻害する化合物が、この適応症における化合物の有効性を示している。

#### 【0315】

##### 固形腫瘍のマウスモデル

マウスRENCA腫瘍モデルは、特に肺への自発的転移を参照して、成人腎細胞癌の進行を模倣し、そして固形腫瘍についてのモデルとして役立つ。生後6～8週の雌のBalb/cマウスが、約 $5 \times 10^5$ 個のRENCA細胞(マウス腎腺細胞; ATCCカタログ番号CRL-2947)により、腎被膜下で接種され、そして腎腫瘍増殖が22日間にわたって観察され、そして肺転移が早くも15日目に観察される。動物は、ビヒクル又は本発明の化合物は、一次増殖に対する効果をモニターするために腫瘍移植の時点から、又は転移に対する化合物の効果をモニターするために、後の時点(例えば、7日目)で、毎日皮下投与される。一次腫瘍領域を、機械式キャリパーを用いて、週2度、測定する。腫瘍体積は、式 $v = \pi a b^2 / 6$ (ここで、aは最長径であり、そしてbは、aに対して垂直な次に長い直径である)により計算される。転移腫瘍体積又は発生率の低下は、この適応症における化合物の有効性を示している。

#### 【0316】

##### 炎症のマウスモデル

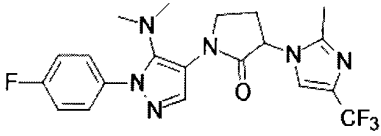
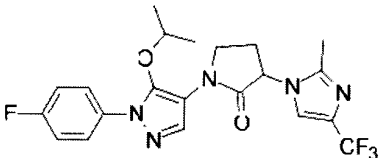
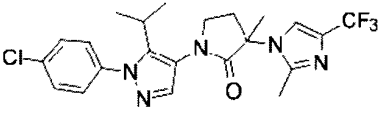
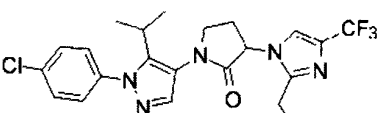
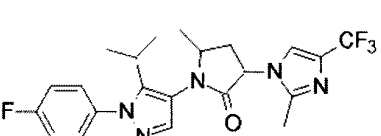
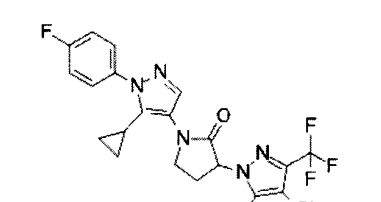
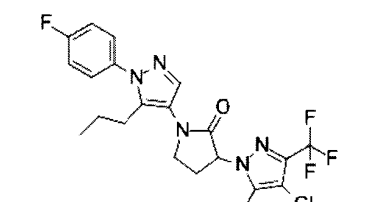
腹膜中に3%チオグリコレートを導入することにより腹膜炎を誘発する方法は、当技術分野において知られている。チオグリコレートの導入に続いて、主にCCR1担持好中球の部位への免疫細胞の急速な流入が、24時間で局所的炎症をもたらす。腹腔滲出物をサンプリングし、そして細胞数及び組成が、チオグリコレート誘発の前、その間、又はその後、投与される目的の化合物の抗炎症性質を決定するために評価され得る。このアッセ

イに使用される場合、本発明の化合物 1 . 0 4 2 は、全細胞及び好中球数の劇的減少をもたらし、このことは、標的受容体の有効性及び生物学的適用範囲を実証する。

表 2 (下記) においては、構造及び活性が本明細書に記載される代表的化合物のためには提供されている。上記のような走化性アッセイについての活性が次の通りに提供される：  
+、 $20 \mu\text{M} > \text{IC}_{50} > 100 \text{ nM}$ ；++、 $\text{IC}_{50} \leq 100 \text{ nM}$ 。

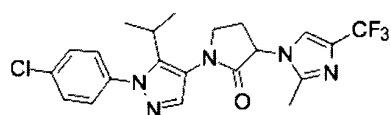
【 0 3 1 7 】

【表 1】

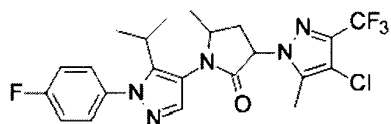
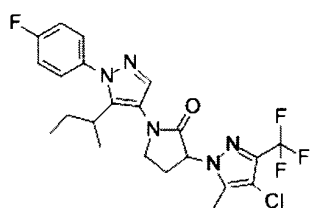
Avg Mig IC50 (nM) 化合物番号	10
	+ 1.001
	++ 1.002
	+ 1.003
	++ 1.004
	+ 1.005
	++ 1.006
	+ 1.007

【 0 3 1 8 】

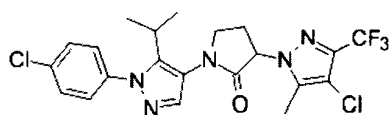
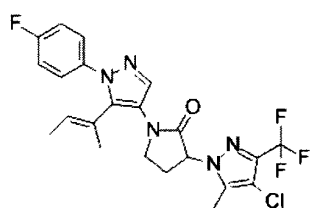
【 表 2 】

++  
1.008

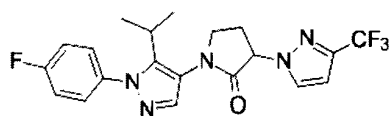
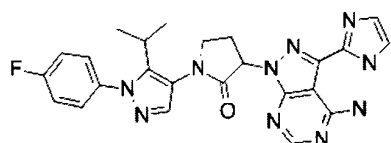
10

++  
1.009++  
1.010

20

++  
1.011+  
1.012

30

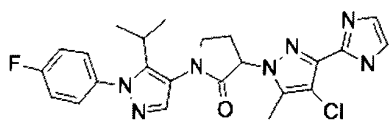
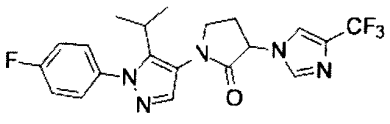
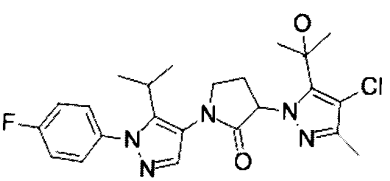
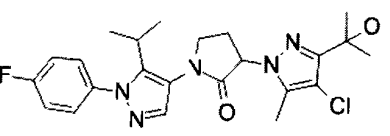
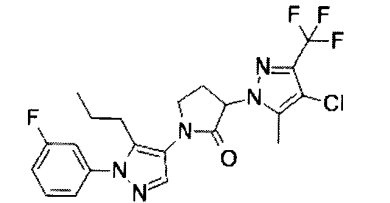
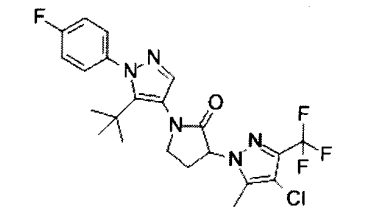
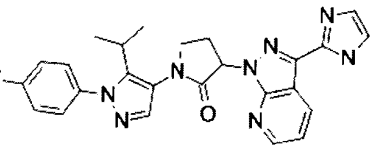
+  
1.013+  
1.014

40

【 0 3 1 9 】

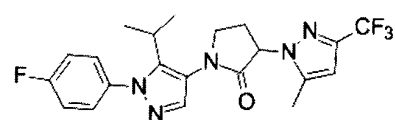


【表 3】

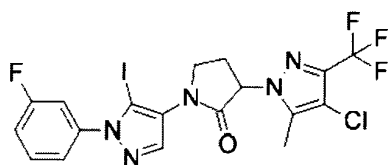
	+ 1.015	
	+ 1.016	10
	+ 1.017	20
	+ 1.018	
	+ 1.019	30
	+ 1.020	
	+ 1.021	40

【 0 3 2 0 】

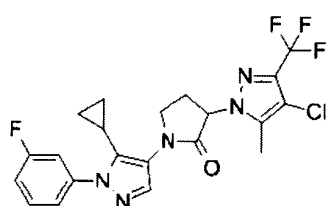
【表 4】



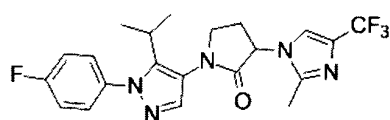
++  
1.022



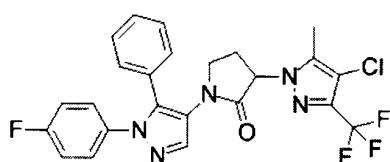
+  
1.023



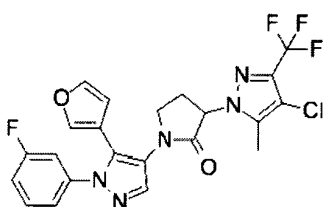
+  
1.024



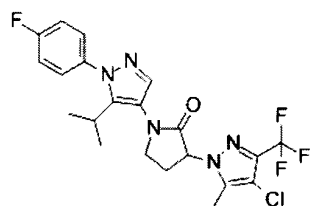
++  
1.025



+  
1.026



+  
1.027



++  
1.028

【 0 3 2 1 】

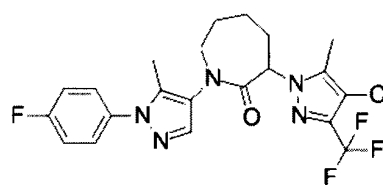
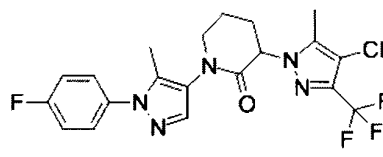
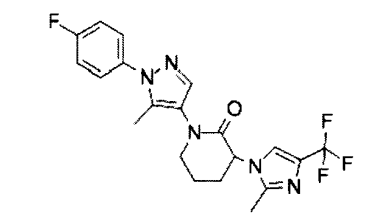
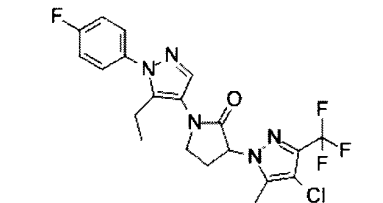
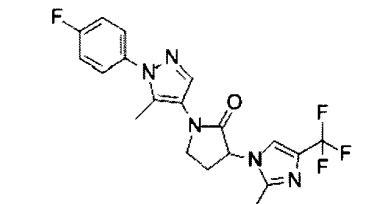
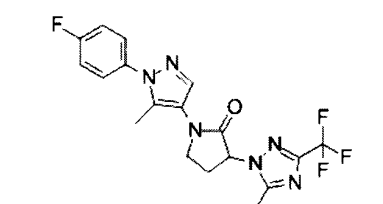
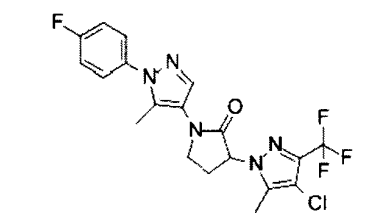
10

20

30

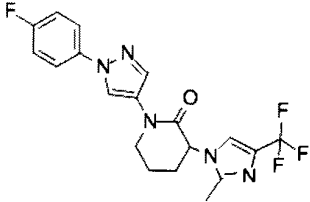
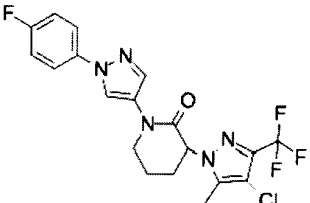
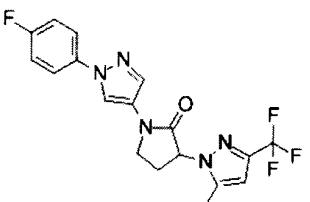
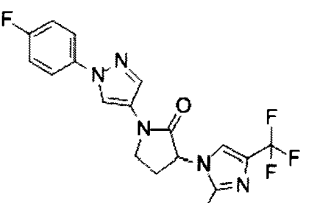
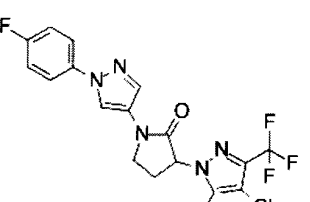
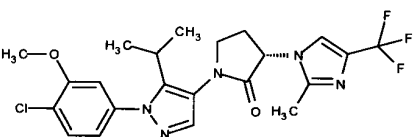
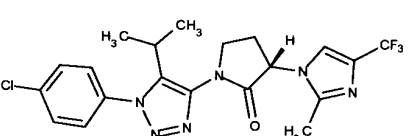
40

【表 5】

	+ 1.029	
	+ 1.030	10
	+ 1.031	
	++ 1.032	20
	+ 1.033	30
	+ 1.034	
	+ 1.035	40

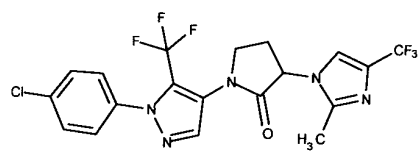
【 0 3 2 2 】

【表 6】

	<sup>+</sup> 1.036	
	<sup>+</sup> 1.037	10
	<sup>+</sup> 1.038	
	<sup>+</sup> 1.039	20
	<sup>+</sup> 1.040	30
	<sup>+</sup> 1.041	
	<sup>++</sup> 1.042	40

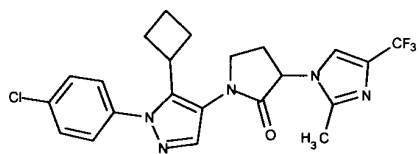
【 0 3 2 3 】

【表 7】



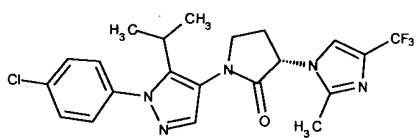
+

1.043



++

1.044



++

1.045

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 3
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100179039

弁理士 伊藤 洋介

(72)発明者 シイ チェン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 3, イースト パロ アルト, ビーチ ストリート  
1 1 9 8

(72)発明者 ピンチェン ファン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 5 3 9, フリーモント, カレンダ コモンズ 2 1 5 7

(72)発明者 ヤンドン リ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 5 1 2 7, サンノゼ, ラ ケブラダ ウェイ 1 2 1

(72)発明者 ジェイ ピー・パワーズ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 4 4, パシフィカ, ロッカウェイ ビーチ アベニュー  
7 4 5

(72)発明者 ビエンカム マラソン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, ジャドソン ストリート 1 2 2 1

- (72)発明者 スリーニバス プンナ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94086, サニーベール, ピセンテ ドライブ 1266  
# ビー
- (72)発明者 田中 裕子  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94404, フォスター シティ, カタマラン ストリート  
815 #1
- (72)発明者 ペングリー チャン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94404, フォスター シティ, ジャマイカ ストリート  
1036
- (72)発明者 ディーン ドラゴリ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94024, ロス アルトス, サマーヒル アベニュー 246  
45

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2007/026834(WO, A1)  
特表2007-513969(JP, A)  
特表2010-528038(JP, A)  
米国特許出願公開第2007/0088036(US, A1)  
米国特許出願公開第2007/0093467(US, A1)  
特表2008-546794(JP, A)  
米国特許出願公開第2008/0269280(US, A1)  
特表2012-502107(JP, A)  
国際公開第2009/063953(WO, A1)  
米国特許出願公開第2010/0113776(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 401/14  
C07D 403/14  
C07D 405/14  
C07D 471/04  
C07D 487/04  
CAplus/REGISTRY(STN)