

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5822911号
(P5822911)

(45) 発行日 平成27年11月25日(2015.11.25)

(24) 登録日 平成27年10月16日(2015.10.16)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P
A61K 31/4985 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 5
A61P 25/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A61P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A61P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/22

請求項の数 22 (全 148 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-501872 (P2013-501872)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月4日(2011.4.4)
 (65) 公表番号 特表2013-523697 (P2013-523697A)
 (43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/055218
 (87) 国際公開番号 W02011/121137
 (87) 国際公開日 平成23年10月6日(2011.10.6)
 審査請求日 平成26年2月19日(2014.2.19)
 (31) 優先権主張番号 61/379028
 (32) 優先日 平成22年9月1日(2010.9.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10305343.5
 (32) 優先日 平成22年4月2日(2010.4.2)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512135861
 ユーロスクリーン エス. エー.
 ベルギー国, ビー-6041 シャルルロ
 ワ, ルー アドリエンヌ ボラン 47
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直
 (72) 発明者 ホヴェイダ, ハミド
 ベルギー国, ビー-1050 ブリュッセルズ,
 ルー ベルカンドル 124
 (72) 発明者 ロイ, マリー-オディール
 フランス国, 75012 パリ, 12 ルー
 セント アントイネ

最終頁に続く

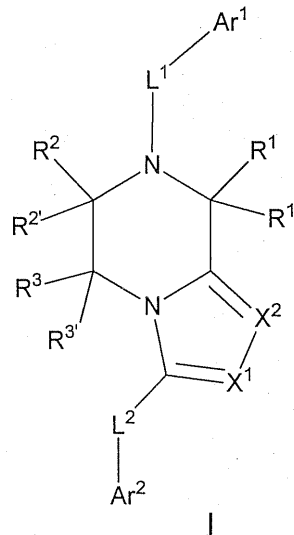
(54) 【発明の名称】新規のNK-3受容体選択的アンタゴニスト化合物、医薬組成物、及びNK-3受容体媒介疾患における使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式 I の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

【化1】



10

式中、

20

Ar¹ は、5～6員アリール又はヘテロアリール基、3～6員シクロアルキル基、又はC₃～C₆アルキル基であり、各アリール、ヘテロアリール、又はシクロアルキル基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、又は、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成する二つの置換基、又は、一つ以上のアリール部分であり得るアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基へ、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル基と共に結合又は縮合している、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分を形成する二つの置換基であって、各置換基は任意に一つ以上の、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ又はヘテロアリールオキシと置換されていてもよい二つの置換基、から選択され、

10

L¹ は、カルボニルであり、

R¹ は、H、C₁～C₄アルキル、アリール又はアラルキル基であり、各前記アルキル、アリール、又はアラルキル基は、任意に、ハロ又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換されていてもよく、

20

R^{1'} は、H又はC₁～C₄アルキル基であり、

R² は、H又はC₁～C₄アルキル基であり、

R^{2'} は、H若しくはC₁～C₄アルキル基であり、

R³ は、H又は任意に一つのヒドロキシで置換されたC₁～C₄アルキル基であり、

R^{3'} は、H又はC₁～C₄アルキル基であり、

X¹ 及びX² は、Nであり、

L² は、単結合であり、

Ar² は、5～6員アリール又はヘテロアリール基であり、前記各アリール、又はヘテロアリール基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アリールスルホニルアルキル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、又は、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成する二つの置換基から選択された一つ以上の基によって任意に置換されるか、又は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール部分であり得るアリール若しくはヘテロアリール基に縮合されていてもよく、各置換基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル（任意に、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アミノアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアミノアルコキシ）から選択された、一つ以上の置換基によって更に、任意に置換され、

30

40

式中、

R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³、R^{3'} はHであり、

Ar¹ は、任意に、ハロ、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって置換された6員アリールであり、

50

Ar^2 は、ハロ、 $C1 \sim C3$ アルキル、ヒドロキシル、メトキシから選択された一つ以上の基によって任意に置換されているか、又は、アリール基若しくは、一つ以上のハロ、 $C1 \sim C3$ アルキル、ヒドロキシル、メトキシによって更に任意に置換されたヘテロアリール基に融合縮合された5～6員アリール又はヘテロアリール基である場合、

Ar^1 はフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジハロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,5-ジハロフェニル、3,4,5-トリハロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2,3-ジシアノフェニル、2,4-ジシアノフェニル、3,5-ジシアノフェニル、3-シアノ-4-ハロフェニル、4-($C1 \sim C3$ アルキル)フェニル、3,4-ジ($C1 \sim C3$ アルキル)フェニル、3,5-ジ($C1 \sim C3$ アルキル)フェニル、4-($C1$ ハロアルキル)フェニルであり、

Ar^2 は、2-($C1 \sim C3$ アルキル)チアゾール-4-イル、5-($C1 \sim C3$ アルキル)チアゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、4-ハロピリジン-2-イル、4-($C1 \sim C3$ アルキル)ピリジン-2-イル、5-($C1 \sim C3$ アルキル)ピリジン-2-イル、6-($C1 \sim C3$ アルキル)ピリジン-2-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、8-ハロキノリン-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イルであり、

但し、以下の;

- Ar^1 は、置換又は不置換ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-2-イルでも、置換又は不置換ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン-2イル部分でもなく、

- 化学式Iの化合物は、以下のいずれでもない:

(2,4-ジクロロフェニル)(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン、

(2,4-ジフルオロフェニル)(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン、

(3-クロロフェニル)(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン、

2-(ベンゾニトリル)(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン、

(2,6-ジクロロフェニル)(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン、

(2,3-ジクロロフェニル)(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,3,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン、

(2,3-ジクロロフェニル)(3-(5-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン

、
(2,3-ジクロロフェニル)(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン

、
(2,4-ジクロロフェニル)(3-(5-メチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-7(8H)-イル)メタノン、

である、化学式Iの化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

【請求項2】

化学式Ibを有する請求項1に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

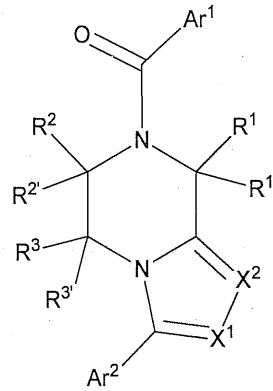
10

20

30

40

【化 2】



Ib

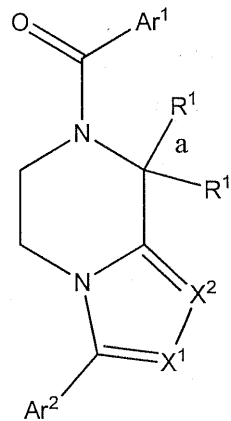
式中、

Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 X^1 、 X^2 が請求項 1 において規定した通りである、化学式 I b を有する請求項 1 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

【請求項 3】

化学式 I c を有する請求項 2 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

【化 3】



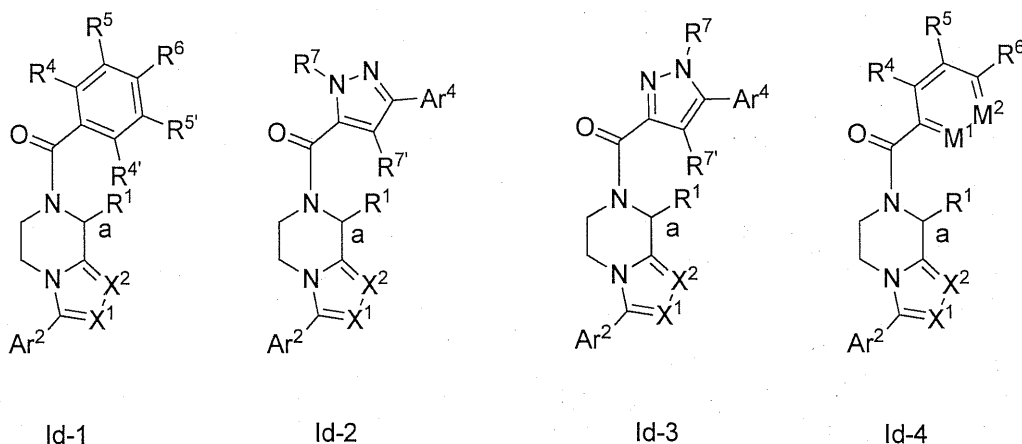
Ic

式中、a は、 R^1 を前記ピペラジン部分へ結びつける結合を示し、且つ、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 X^1 及び X^2 は、請求項 2 において規定された通りである、化学式 I c を有する請求項 2 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

【請求項 4】

化学式 I d - 1、I d - 2、I d - 3、及び I d - 4 から選択される請求項 3 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

【化4】



10

式中、

aは、R¹を前記ピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

Ar²、R¹、X¹及びX²は、請求項2において規定された通りであり、

R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}及びR⁶は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、又は、R⁵がR⁴若しくはR⁶と共に、又はR^{5'}がR^{4'}若しくはR^{6'}と共に、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成するか、又は、R⁵がR⁴若しくはR⁶と共に、又は、R^{5'}がR^{4'}若しくはR^{6'}と共に、それらが付着するフェニル基に縮合するアリール部分を形成し、各置換基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピルから選択される一つ以上の基によって置換され、

20

R⁷はH又はメチルであり、

30

R^{7'}はH又はメチルであり、

Ar⁴は、シクロアルキル又はアリール基であり、各シクロアルキル又はアリール基は、任意に、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、ハロアルコキシ、アリールオキシから選択される一つ以上の基によって置換され、

M¹はN又はC-R^{4''}であり、式中、R^{4''}は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、各置換基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピルから選択された一つ以上の基によって更に置換され、

40

M²はNであるか、又は、M¹がNである条件下でC-R^{5''}であり、式中、R^{5''}は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、各置換基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピルから選択された一つ以上の基によって更に置

50

換され、

M^2 は N であるか、又は、 M^1 が N である条件下で $C - R^5$ であり、式中、 R^5 は、
H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロアルキル、
ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアル
コキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、
アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ
、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルア
ミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルフ
アモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか
、又は、 R^5 が R^6 と共にアルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を
形成するか、又は、それらが付着するピリジニル基に縮合するアリール部分を形成し、そ
れぞれの該置換基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル
から選択される一つ以上の追加の置換基によって置換されていてもよく、

10

ここで、化学式 I d - 1 中、

R^1 が H であり、

R^4 、 R^4' 、 R^5 、 R^5' 及び R^6 は、独立的に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アル
キル、 C_1 ハロアルキルから選択され、

Ar^2 は 5 ~ 6 員アリール又は、任意に、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、アル
コキシから選択された一つ以上の基で置換されているか、又は、任意に、一つ以上のハロ
、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、メトキシによって置換されたアリール基に縮合さ
れている場合、

20

R^4 、 R^4' 、 R^5 、 R^5' 及び R^6 は、H であるか、又は、 R^4 、 R^4' 、 R^5' 及び
 R^6 は H であり、且つ、 R^5 はハロであるか、又は、 R^4' 、 R^5' 、 R^6 が H であり、
且つ、 R^4 、 R^5 がハロであるか、又は、 R^4 、 R^4' 、 R^5' は H であり、且つ、 R^5
、 R^6 は独立的にハロであるか、又は、 R^4 、 R^4' は H であり、且つ、 R^5 、 R^5' 、
 R^6 はハロであり、

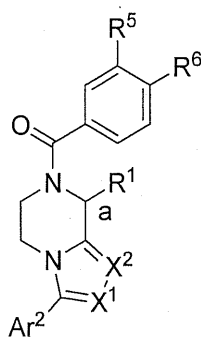
Ar^2 は 2 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル)チアゾール - 4 - イル、5 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル)
)チアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、4 - ハロピリジン - 2 - イル、4 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル)ピリジン - 2 - イル、5 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル)ピリジン - 2 - イル、6 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル)ピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、8 - ハロキノリン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルである、化学式 I d - 1、I d - 2、I d - 3、及び I d - 4 から選択される請求項 3 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

30

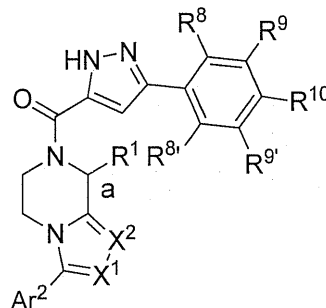
【請求項 5】

化学式 I e - 1、I e - 2 及び I e - 3 から選択された、請求項 4 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

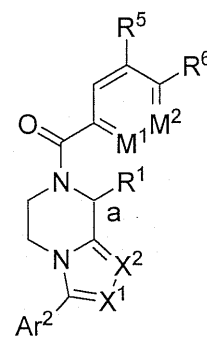
【化 5】



Ie-1



Ie-2



Ie-3

40

50

式中、

aは、R¹を前記ピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

Ar²、R¹、X¹及びX²は、請求項2において規定された通りであり、

R⁵及びR⁶は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、シクロプロピル、アリール、ヘテロアリールから選択され、各アリール及びヘテロアリール基は、任意に、ハロ、アルキル、シクロプロピルから選択された一つ以上の基によって置換されるか、又は、R⁵及びR⁶は共に、それらが付着するフェニル環に縮合するフェニル部分を形成し、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}及びR¹⁰は、独立的に、H、ハロ、ハロアルキル、シクロプロピル若しくはハロアルコキシから選択されるか、又は、R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}はHであり、且つ、R¹⁰はフェノキシであり、

M¹及びM²は、請求項4において規定された通りであり、

ここで、化学式I e - 1中、

R¹はHであり、

R⁵及びR⁶は、独立的に、H、ハロ、シアノ、C₁～C₃アルキルから選択され、

Ar²は、任意に、ハロ、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシル、アルコキシから選択された一つ以上の基によって置換された、又は、任意に一つ以上のハロ、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシル、メトキシによって置換されたアリール基に縮合した、6員アリール又はヘテロアリール基である場合、

R⁶はHであり、且つ、R⁵はHであるか、又は、R⁵はHであり、且つ、R⁶はハロ、シアノ、C₁～C₃アルキル、C₁ハロアルキルであるか、又は、R⁵及びR⁶は独立的にハロであり、

Ar²は、2 - (C₁～C₃アルキル)チアゾール - 4 - イル、5 - (C₁～C₃アルキル)チアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、4 - ハロピリジン - 2 - イル、4 - (C₁～C₃アルキル)ピリジン - 2 - イル、5 - (C₁～C₃アルキル)ピリジン - 2 - イル、6 - (C₁～C₃アルキル)ピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、8 - ハロキノリン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルである、

化学式I e - 1、I e - 2及びI e - 3から選択された、請求項4に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

【請求項6】

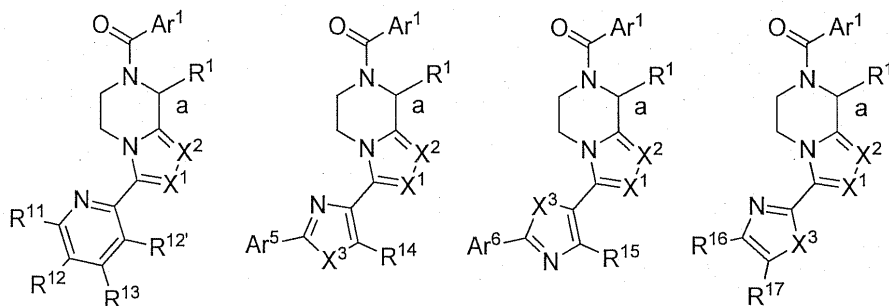
化学式I f - 1、I f - 2、I f - 3、I f - 4、I f - 5、I f - 6、I f - 7及びI f - 8から選択される請求項3に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

10

20

30

【化6】



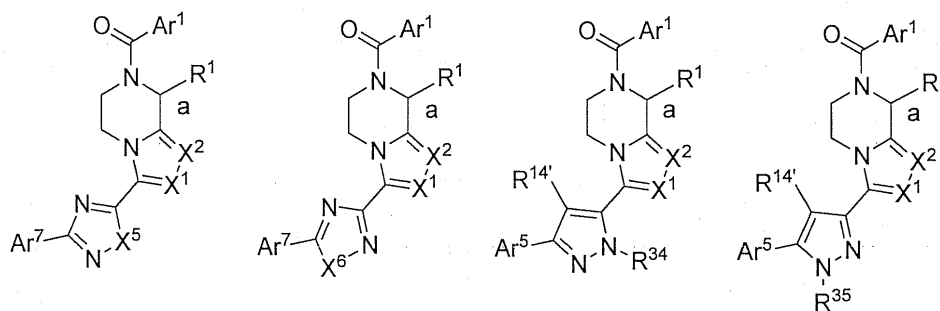
If-1

If-2

If-3

If-4

10



If-5

If-6

If-7

If-8

20

式中、

a は、R¹ を前記ピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

Ar¹、R¹、X¹ 及び X² は、請求項 2 において規定した通りであり、

R¹¹、R¹²、R^{12'} 及び R¹³ は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、又は、R¹² が R¹¹ 若しくは R¹³ と共に、又は、R¹³ が R^{12'} と共に、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成するか、又は、R¹² が R¹¹ 若しくは R¹³ と共に、それらが付着するピリジル基に縮合する、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリール部分を形成し、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換され、

30

40

Ar⁵ は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、若しくはアリールスルホニルアルキル基であり、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル（任意に、アルキル、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノアルコキシ若しくは、アルコキシカルボニルアミノアルコキシで置換されている）から選択される、一つ以上の基によって置換され、

X³ は、O 又は S であり、

R¹⁴ は、H 又はメチルであり、

Ar⁶ は、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール基であり、各基は、任意に、ハ

50

ロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリアル又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換され、

R^{15} は、H又はメチルであり、

R^{16} は、ヘテロシクリル、アリアル、又はヘテロアリアル基であり、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換され、

R^{17} は、H、メチルであるか、又は、 R^{17} が R^{16} と共に、それらが付着するチアゾリル基に縮合するシクロアルキル若しくはアリアル部分を形成し、従って、縮合環系を形成し、前記縮合環系は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換され、

10

X^5 は、O又はS又はN - R^{36} であり、式中、 R^{36} は、H又はC1～C3アルキルであり、

Ar^7 は、ヘテロシクリル、アリアル又はヘテロアリアル基であり、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリアル又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換され、

X^6 は、O、S又はN - $R^{36'}$ であり、式中、 $R^{36'}$ は、H又はC1～C3アルキルであり、

$R^{14'}$ は、H又はメチルであり、

R^{34} は、H、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルコシカルボニルアミノアルキルであり、

20

R^{35} は、H、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルコシカルボニルアミノアルキルであり、

ここで、

化学式 I f - 1 中、

R^1 は、Hであり、

Ar^1 は、ハロ、シアノ、C1～C3アルキル、C1ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって任意に置換された、6員アリアルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 及び R^{13} は、独立的に、H、ハロ、C1～C3アルキル、ヒドロキシル、メトキシから選択されるか、又は、 R^{12} が R^{11} 若しくは R^{13} と共に、それらが付着し、任意にハロ、C1～C3アルキル、メトキシ、若しくはヒドロキシルで置換されるピリジル基に縮合した、アリアル若しくはヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル部分を形成する場合、

30

Ar^1 は、フェニル、3 - ハロフェニル、4 - ハロフェニル、2, 3 - ジクルルフェニル、3, 4 - ジハロフェニル、3, 4, 5 - トリハロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - (C1～C3アルキル)フェニル、4 - (C1ハロアルキル)フェニルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 及び R^{13} はHであるか、又は、 R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ はHであり、且つ、 R^{13} はハロ、C1～C3アルキルであるか、又は、 R^{11} 、 $R^{12'}$ 、 R^{13} はHであり、且つ、 R^{12} はC1～C3アルキルであるか、又は、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 、 R^{13} はHであり、且つ、 R^{11} はC1～C3アルキルであるか、又は、 R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 及び R^{13} は、それらが付着するピリジル基と共に、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、若しくは 8 - ハロキノリン - 2 - イル部分を形成し、

40

化学式 I f - 4 中、

R^1 は、Hであり、

Ar^1 は、ハロ、シアノ、C1～C3アルキル、C1ハロアルキルから選択される一つ以上の基によって任意に置換された、6員アリアルであり、

R^{17} は R^{16} と共に、それらが付着するチアゾリル基に縮合するシクロアリアル又はアリアル部分を形成し、従って、縮合環系を形成し、前記縮合環系は、任意に、ハロ、C1～C3アルキル、メトキシ又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって

50

置換される場合、

Ar¹ は、フェニル、3 - ハロフェニル、4 - ハロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジハロフェニル、3, 4, 5 - トリハロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - (C1 ~ C3 アルキル) フェニル、4 - (C1 ハロアルキル) フェニルであり、

R¹⁷ 及び R¹⁶ は、それらが付着するチアゾリル基と共に、ベンゾチアゾール - 2 - イル又は、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル部分を形成する、

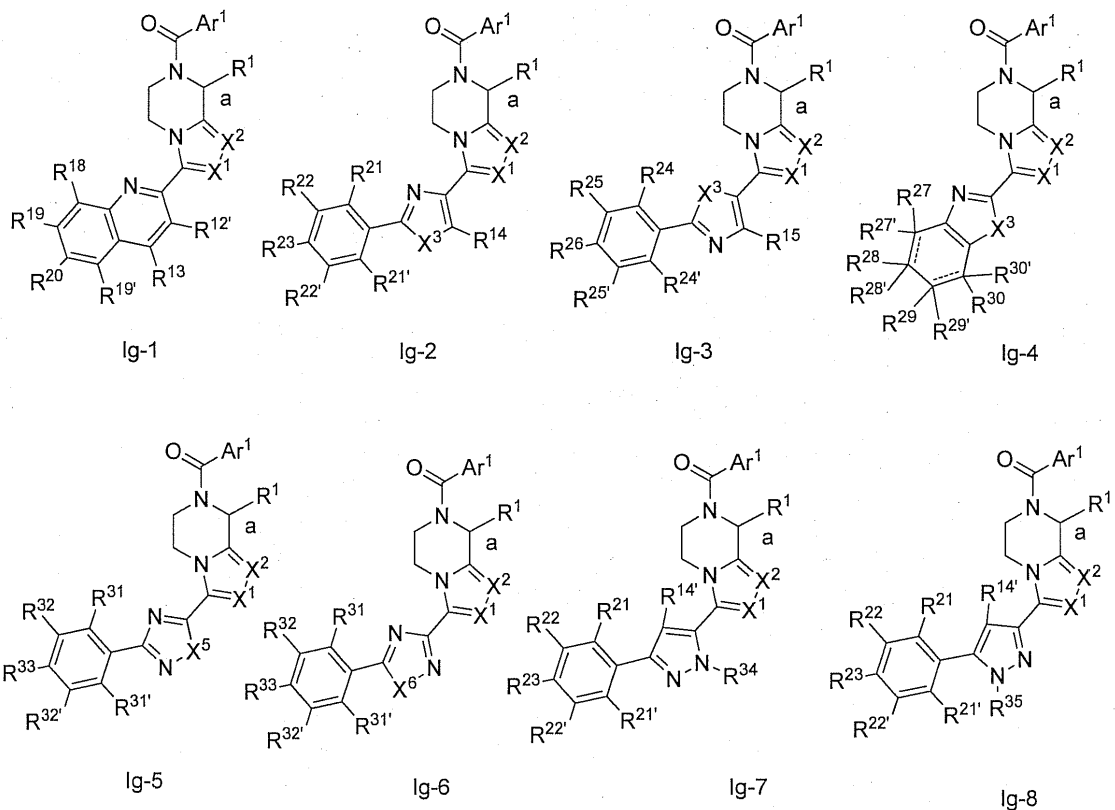
化学式 I f - 1、I f - 2、I f - 3、I f - 4、I f - 5、I f - 6、I f - 7 及び I f - 8 から選択される請求項 3 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

10

【請求項 7】

化学式 I g - 1、I g - 2、I g - 3、I g - 4、I g - 5、I g - 6、I g - 7、及び I g - 8 から選択された、請求項 6 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物であって、

【化 7】



20

30

a は、R¹ を前記ピペラジン部分へ結びつける結合であり、

Ar¹、R¹、X¹ 及び X² は、請求項 2 において規定された通りであり、

R¹⁴、R^{14'}、R¹⁵、R³⁴、R³⁵、X³、X⁵ 及び X⁶ は、請求項 6 において規定された通りであり、

40

R^{12'} 及び R¹³ は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、又は、R¹³ は R^{12'} と共にアルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成し、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシル若しくはオキソから選択される一つ以上の基によって置換され、

50

R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{19'}$ 及び R^{20} は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択され、

R^{21} 、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 、 $R^{22'}$ 及び R^{23} は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、ヘテロシクリル（任意にアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノアルコキシによって置換されている）から選択され、

R^{24} 、 $R^{24'}$ 、 R^{25} 、 $R^{25'}$ 及び R^{26} は、独立的に、H、ハロ、ハロアルキル、シクロプロピルから選択され、

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択され、

$R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は不存在であるか、又は $R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} が H であり、且つ R^{27} が H、ク口口若しくはフルオ口から選択される条件下で、H であり、

化学式 I g - 4 中で前記点線で表された二つの結合は、両方とも不存在であるか、又は、両方とも、 $R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ が不存在である条件下で存在しており、

R^{31} 、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 、 $R^{32'}$ 及び R^{33} は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択され、

ここで、化学式 I g - 1 中、

R^1 は H であり、

Ar^1 は、ハロ、シアノ、C1 ~ C3 アルキル、C1 - ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって任意に置換された 6 員アリアルであり、

$R^{12'}$ 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{19'}$ 及び R^{20} は、独立的に、H、ハロ、C1 ~ C3 アルキル、ヒドロキシル、メトキシから選択される場合、

Ar^1 はフェニル、3 - ハロフェニル、4 - ハロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジハロフェニル、3, 4, 5 - トリハロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - (C1 ~ C3 アルキル) フェニル、4 - (C1 ハロアルキル) フェニルであり、

$R^{12'}$ 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{19'}$ 及び R^{20} は H であるか、又は、 $R^{12'}$ 、 R^{13} 、 R^{19} 、 $R^{19'}$ 、 R^{20} は H であり、且つ、 R^{18} はフルオ口、ク口口

であり、

化学式 I g - 4 中、

R^1 は H であり、

Ar^1 は任意に、ハロ、シアノ、C1 ~ C3 アルキル、C1 ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって置換された、6 員アリアルであり、

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、独立的に、H、ハロ、C1 ~ 3 アルキル、メトキシから選択され、

$R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は不存在であるか、又は、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} が H であり、且つ、 R^{27} が、H、ク口口若しくはフルオ口から選択される条件下で H である場合、

Ar^1 はフェニル、3 - ハロフェニル、4 - ハロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジハロフェニル、3, 4, 5 - トリハロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - (C1 ~ C3 アルキル) フェニル、4 - (C1 ハロアルキル) フェニルであり、

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は H であり、

$R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は不存在であるか、又は、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} が H である条件下で H である、

化学式 I g - 1、I g - 2、I g - 3、I g - 4、I g - 5、I g - 6、I g - 7、及び I g - 8 から選択された、請求項 6 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 8】

10

20

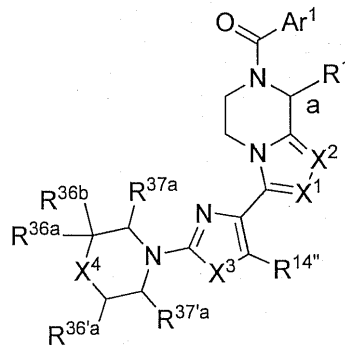
30

40

50

化学式 I h - 2 を有する請求項 6 に記載の化学式 I f - 2 の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

【化 8】



Ih-2

10

式中、

a は、R¹ を前記ピペリジン部分へ結びつける結合を示し、且つ、

Ar¹、R¹、X¹、及び X² は請求項 2 において規定する通りであり、且つ、

X² は請求項 6 に規定する通りであり、且つ、R^{14''} は H 又はメチルであり、且つ、

X⁴ は、O、CH₂、CF₂、C(CH₃)₂、N-(C₁~C₃アルキル)N-フェニルであり、且つ、

20

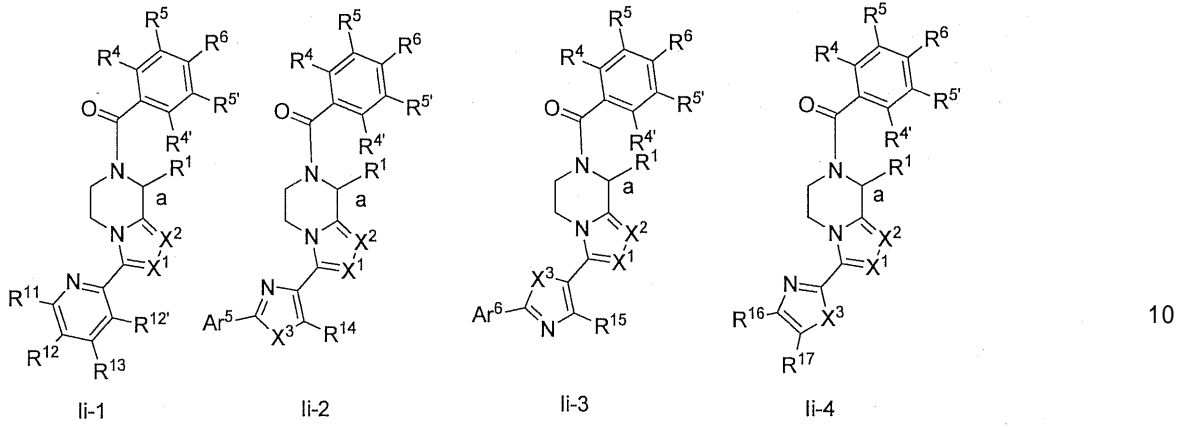
R^{36a}、R^{36b}、R^{36'a}、R^{37a} 及び R^{37'a} は、独立的に、H、C₁~C₃アルキル、アルコキシC₁~C₃アルキルから選択される、化学式 I h - 2 を有する請求項 6 に記載の化学式 I f - 2 の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

【請求項 9】

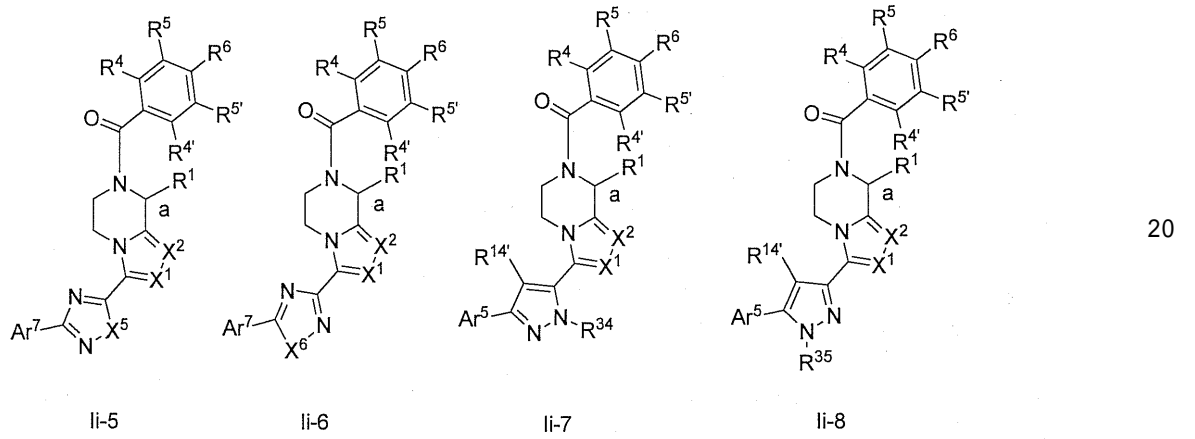
化学式 I i - 1、I i - 2、I i - 3、I i - 4、I i - 5、I i - 6、I i - 7、I i - 8、I j - 1、I j - 2、I j - 3、I j - 4、I j - 5、I j - 6、I j - 7、I j - 8、I k - 1、I k - 2、I k - 3、I k - 4、I k - 5、I k - 6、I k - 7、I k - 8、I i' - 1、I i' - 2、I i' - 3、I i' - 4、I i' - 5、I i' - 6、I i' - 7 及び I i' - 8 から選択される、請求項 3 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

30

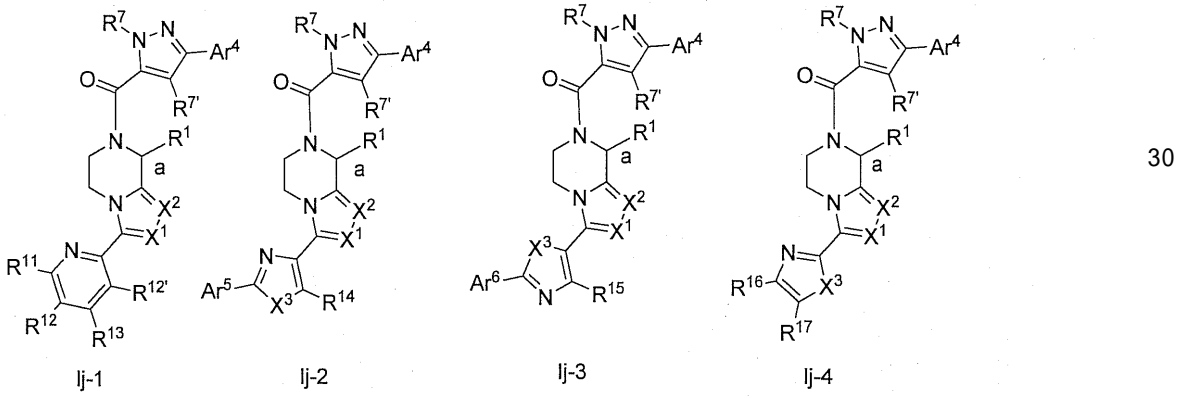
【化9】



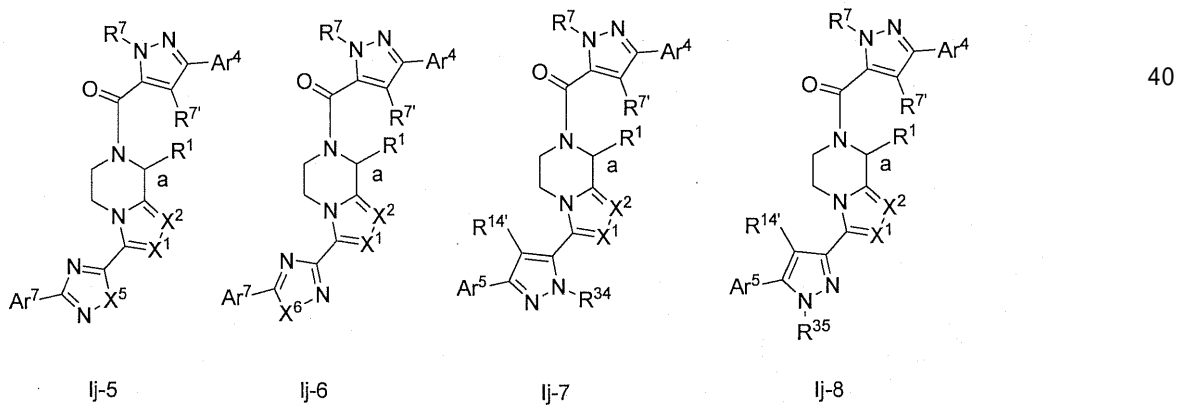
10



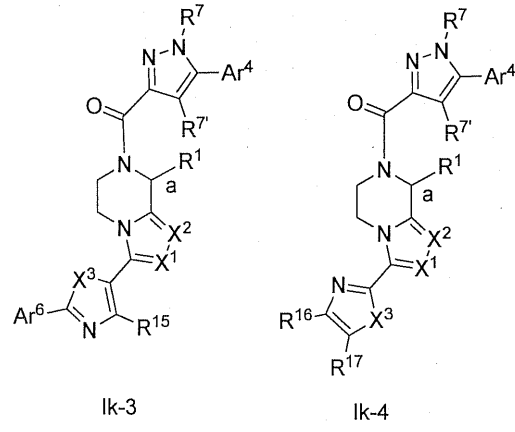
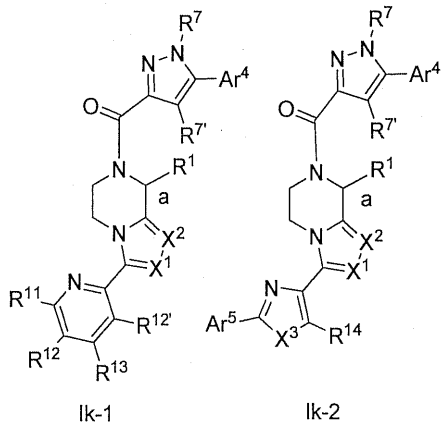
20



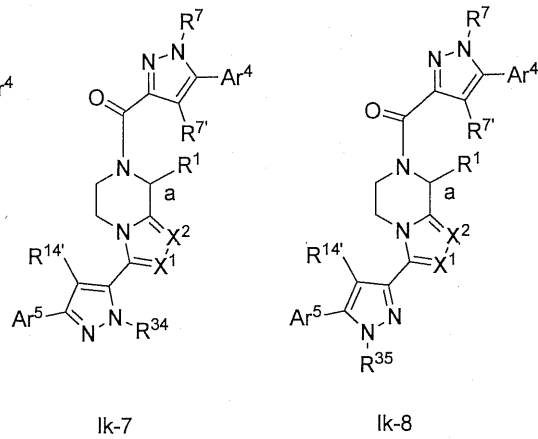
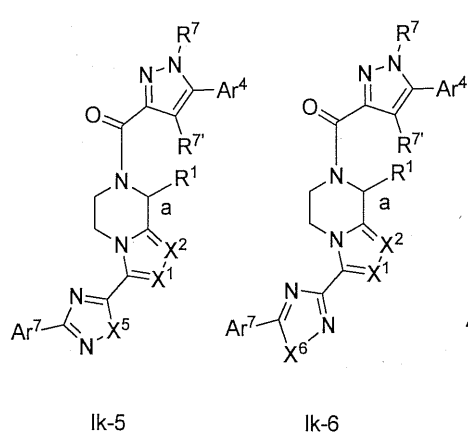
30



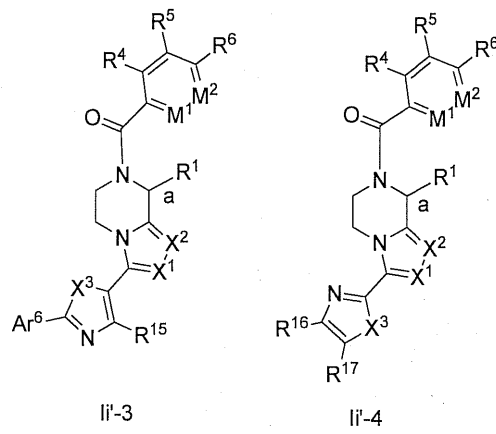
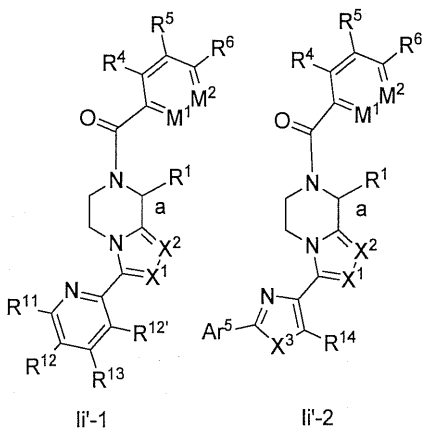
40



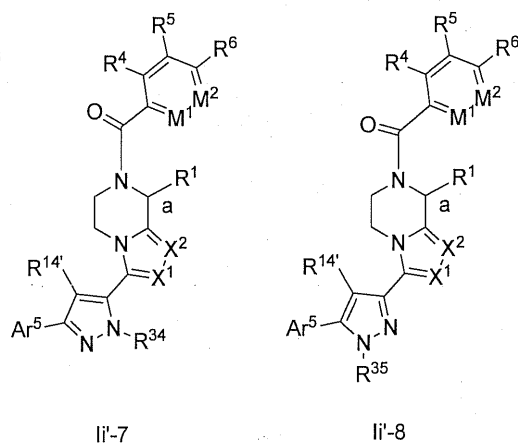
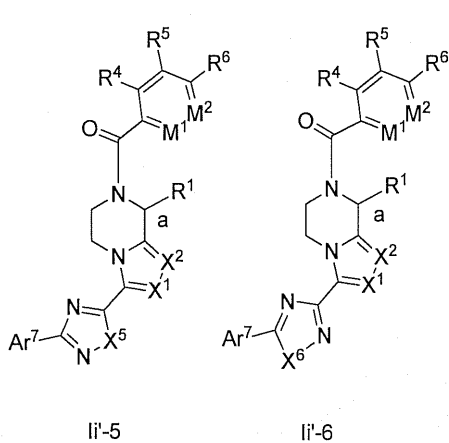
10



20



30



40

50

式中、

aは、R¹を前記ピペリジン部分へ結びつける結合であり、

R¹、X¹及びX²は、請求項2において規定された通りであり、

Ar⁴、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}、R⁶、R⁷、R^{7'}、M¹、M²は、請求項4において規定された通りであり、

Ar⁵、Ar⁶、Ar⁷、R¹¹、R¹²、R^{12'}、R¹³、R¹⁴、R^{14'}、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R³⁴、R³⁵、X³、X⁵、X⁶は、請求項6において規定された通りである、

化学式Ii-1、Ii-2、Ii-3、Ii-4、Ii-5、Ii-6、Ii-7、Ii-8、Ij-1、Ij-2、Ij-3、Ij-4、Ij-5、Ij-6、Ij-7、Ij-8、Ik-1、Ik-2、Ik-3、Ik-4、Ik-5、Ik-6、Ik-7、Ik-8、Ii'-1、Ii'-2、Ii'-3、Ii'-4、Ii'-5、Ii'-6、Ii'-7及びIi'-8から選択される、請求項3に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

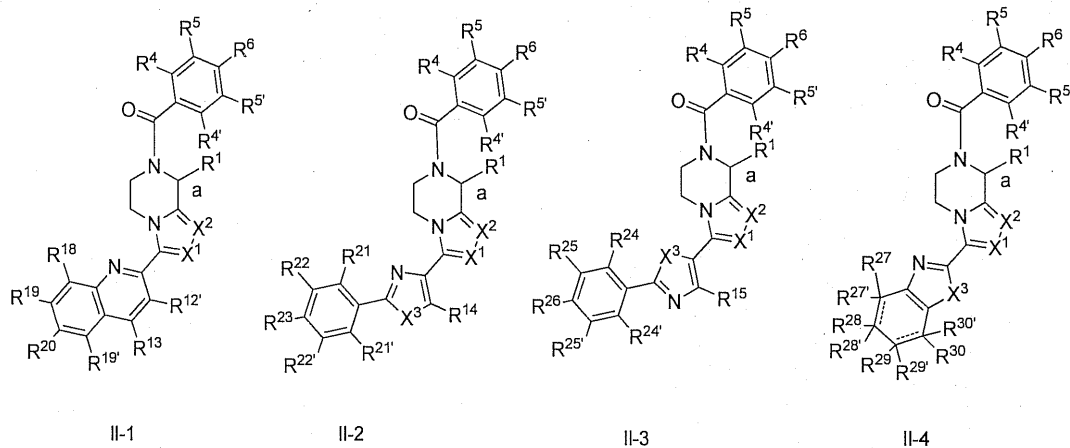
10

【請求項10】

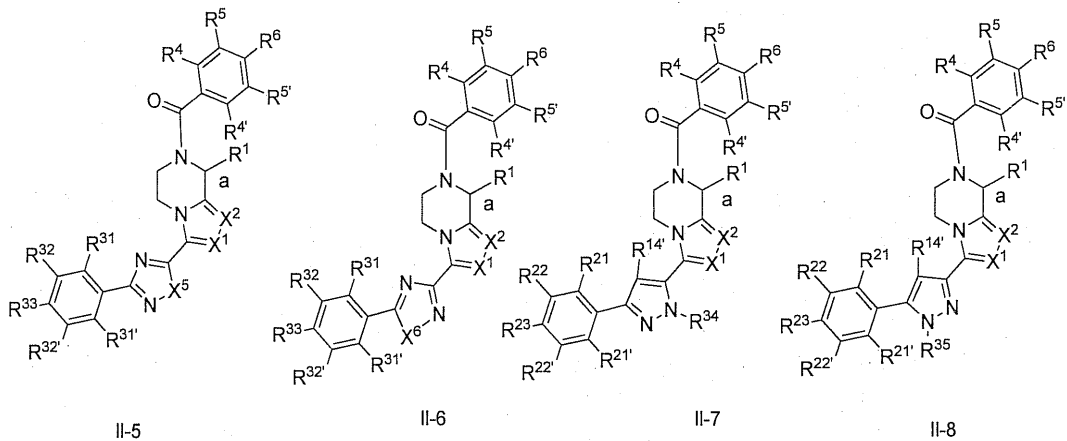
I1-1、I1-2、I1-3、I1-4、I1-5、I1-6、I1-7、I1-8、I1'-1、I1'-2、I1'-3、I1'-4、I1'-5、I1'-6、I1'-7、I1'-8から選択される、請求項9に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

【化10】

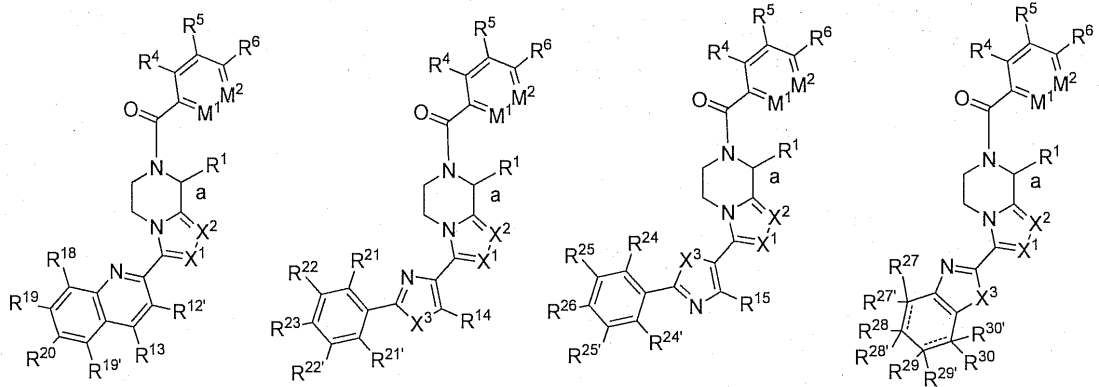
20



30



40



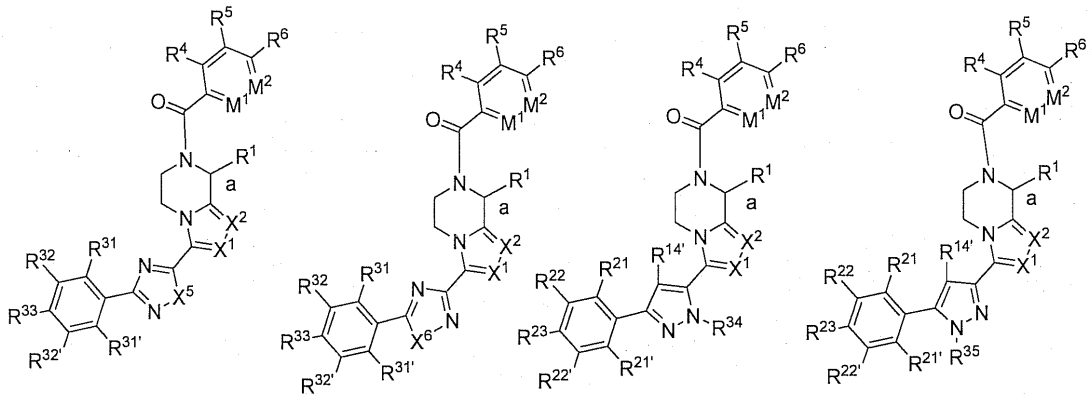
II'-1

II'-2

II'-3

II'-4

10



II'-5

II'-6

II'-7

II'-8

20

式中、

a は R¹ を前記ピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

R¹、X¹ 及び X² は、請求項 2 において規定された通りであり、

R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}、R⁶、M¹ 及び M² は、請求項 4 において規定された通り

30

であり、
R¹²、R¹³、R¹⁴、R^{14'}、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹、R^{19'}、R²⁰、R²¹、R^{21'}、R²²、R^{22'}、R²³、R²⁴、R^{24'}、R²⁵、R^{25'}、R²⁶、R²⁷、R^{27'}、R²⁸、R^{28'}、R²⁹、R^{29'}、R³⁰、R^{30'}、R³¹、R^{31'}、R³²、R^{32'}、R³³、R³⁴、R³⁵、X³、X⁵、X⁶ 及び、
前記点線で表された前記二つの結合は、請求項 7 において規定された通りである、

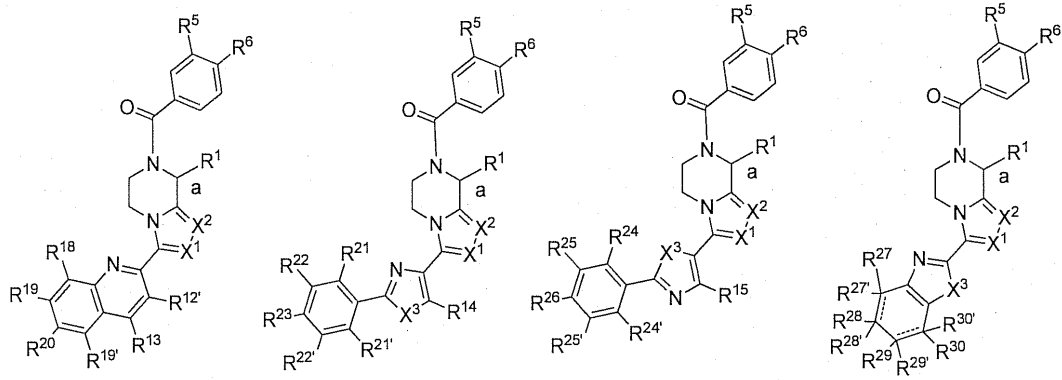
II-1、II-2、II-3、II-4、II-5、II-6、II-7、II-8、
II'-1、II'-2、II'-3、II'-4、II'-5、II'-6、II'-7、II'-8 から選択される、請求項 9 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

40

【請求項 11】

Im-1、Im-2、Im-3、Im-4、Im-5、Im-6、Im-7、Im-8、
Im'-1、Im'-2、Im'-3、Im'-4、Im'-5、Im'-6、Im'-7 及び Im'-8 から選択される請求項 10 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であって、

【化 1 1】



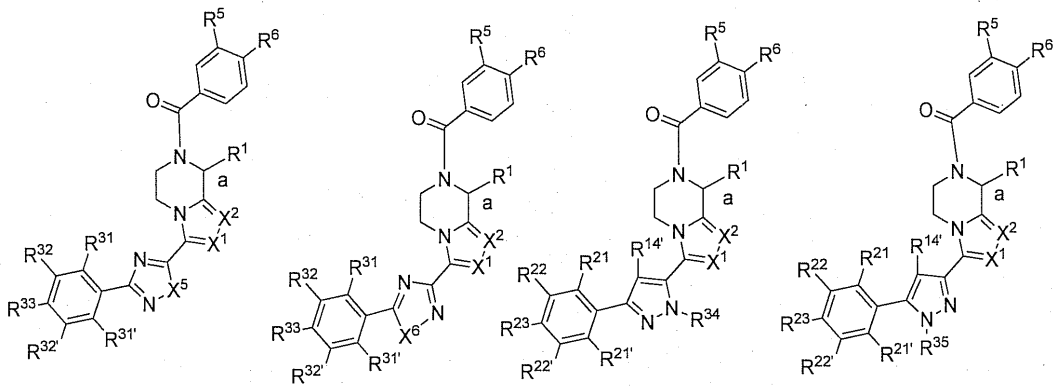
Im-1

Im-2

Im-3

Im-4

10



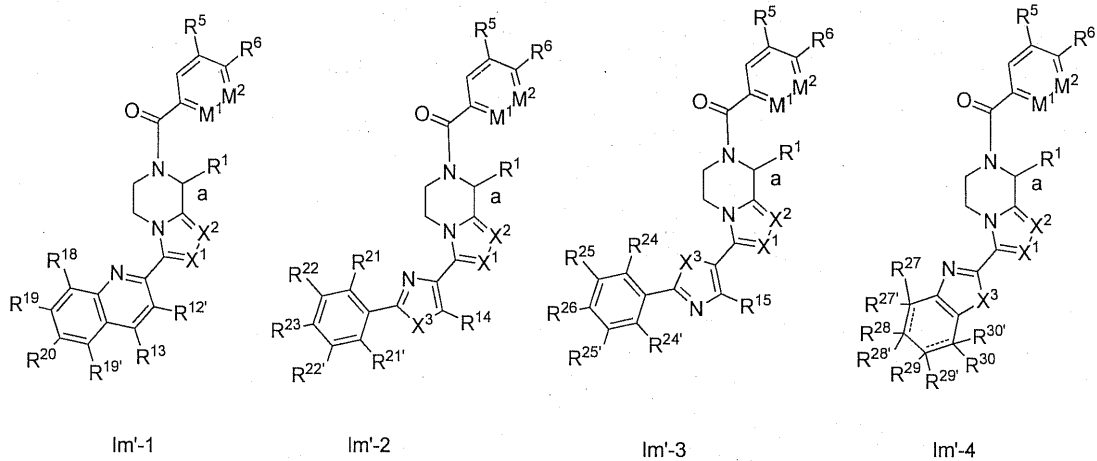
Im-5

Im-6

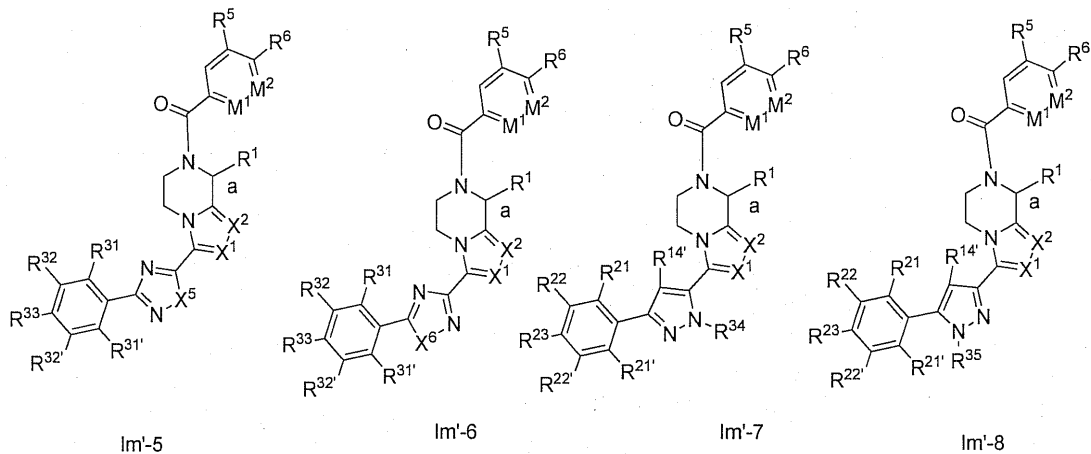
Im-7

Im-8

20



10



20

式中、

a は、R¹ を前記ピペラジン部分へ結びつける結合であり、
 R¹、X¹ 及び X² は、請求項 2 において規定された通りであり、
 R⁵、R⁶、M¹ 及び M² は、請求項 5 において規定された通りであり、
 R^{12'}、R¹³、R¹⁴、R^{14'}、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹、R^{19'}、R²⁰、R²¹、R^{21'}、R²²、R^{22'}、R²³、R²⁴、R^{24'}、R²⁵、R^{25'}、R²⁶、R²⁷、R^{27'}、R²⁸、R^{28'}、R²⁹、R^{29'}、R³⁰、R^{30'}、R³¹、R^{31'}、R³²、R^{32'}、R³³、R³⁴、R³⁵、X³、X⁵、X⁶ 及び、
 前記点線で表された前記二つの結合は、請求項 7 において規定された通りである、
 Im - 1、Im - 2、Im - 3、Im - 4、Im - 5、Im - 6、Im - 7、Im - 8、
 Im' - 1、Im' - 2、Im' - 3、Im' - 4、Im' - 5、Im' - 6、Im' - 7
 及び Im' - 8 から選択される請求項 10 に記載の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物。

30

【請求項 12】

以下から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【表 1】

(4-フルオロフェニル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(4-クロロフェニル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(3,4-ジクロロフェニル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	10
[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(4-フルオロフェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(4-フルオロフェニル) (3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(4-フルオロフェニル) (3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(3-(5-クロロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタン;	20
(4-フルオロフェニル) (3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	30
(4-フルオロフェニル) (3-(イソキノリン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	
(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタン;	
(3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	40
[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;	

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(8-フルオロキノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(8-クロロキノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

10

(4-フルオロフェニル)(3-(6-フェニルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

20

(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(3-(2-(2,3-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(3-(2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

30

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

40

(3-(2-(3,5-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル) (3-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル) (3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル) (8-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

10

(3-(2-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル) (8-イソプロピル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

20

[1,1'-ビフェニル]-4-イル (8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル) (3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル (8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル (3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

30

(4-フルオロフェニル) (8-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

40

(3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

10

(8,8-ジメチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)メタノン;

20

(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)メタノン;

(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

30

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(3-(2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

40

(R)-(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン;

10

[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

20

[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

ナフタリン-1-イル(3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン;

30

(5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタノン;

(8-メチル-3-(5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(8-メチル-3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

40

(5-フェニルピリジン-2-イル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(6-フェニルピリジン-3-イル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(2-フェニルピリミジン-5-イル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-フェニルシクロヘキシル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

シクロヘキシル(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

10

3-メチル-1-(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピペリジン-2-オン

[1,1'-ビフェニル]-2-イル(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-(フラン-3-イル)フェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

20

(9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-(ピラジン-2-イル)フェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-(ピリダジン-3-イル)フェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

4'-(3-(キノリン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル;

30

1-(4-(3-(キノリン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)フェニル)ピペリジン-2-オン;

(4-モルホリノフェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

40

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3,4-ジクロロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3,4-ジフルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

10

(4-クロロ-3-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(3,4,5-トリフルオロフェニル)メタノン;

(8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

20

(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(6-フェニルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

30

(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(R)-(3-(2-(2,3-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

40

(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(3-(2-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(R)-(3-(2-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(4-フルオロフェニル)(8-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(R)-(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(R)-(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)メタノン;

(R)-(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(R)-(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

10

20

30

40

(R)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(R)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

10

(R)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(R)-(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(S)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(S)-(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

20

(S)-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(S)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(S)-(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(S)-(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(S)-(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

30

(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(S)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(S)-(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(R)-(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

40

(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)(3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール 1-イル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール 1-イル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタン;

(3-(2-(4-クロロベンジル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタン;

(3-(2-(4-クロロベンジル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(p-トリル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジジン-7(8H)-イル)メタン;

10

20

30

40

(4-(チオフェン-2-イル)フェニル) (3-(2-(p-トリル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(p-トリル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-フルオロフェニル) (3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-(チオフェン-2-イル)フェニル) (3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

10

(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(((4-クロロフェニル)スルホニル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(((4-クロロフェニル)スルホニル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(((4-クロロフェニル)スルホニル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタン;

20

(4-フルオロフェニル) (3-(2-(2-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(2-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

30

(4-フルオロフェニル) (3-(2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル) (3-(2-イソプロピルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

40

(4-フルオロフェニル) (3-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4-ブロモフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(4-ブロモフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタン;

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

4-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)ベンゾニトリル;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

10

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(キノリン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタン;

20

(3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(ピリミジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

30

(5)-(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

40

フェニル(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(p-トリル)メタン;

(S)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(2-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)メタン;

(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(2-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(ピラジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

4-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)ベンゾニトリル;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピラジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

10

(4-フルオロフェニル)(3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4-モルホリノフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-モルホリノフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

20

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

30

(3-(2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

40

(3-(1-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(4-(ジメチルアミノ)フェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(1-(2-メトキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(1-(2-メトキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-イソブチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(2-(2-メトキシエチル)モルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

10

(3-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-イソブチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(2-(2,5-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(2-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

20

(3-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(2,6-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(2,2-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(3-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

30

(4-フルオロフェニル)(3-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(3-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(2-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(S)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(3-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(2-メチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

40

(3-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(5-メチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(3-(2-(2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

10

(3-(2-(2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

tert-ブチル(2-(2-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート;

(3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

20

N-(4-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

(3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタン;

(8-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

30

(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタン;

(3-(2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタン;

N-(3-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

N-(2-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

40

(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

(5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) (3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン;

tert-ブチル (2-(3-フェニル-5-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメート;

tert-ブチル (2-(5-フェニル-3-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメート;

(3-(2-(2-ブロモフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(3-(2-(3-ブロモフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

2-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)ベンゾニトリル;

3-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)ベンゾニトリル;

(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(2-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)メタノン.

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物、及び、少なくとも一つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバントを含む、医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を含む、医薬。

【請求項 15】

うつ病、不安、精神障害、統合失調症、精神病性障害、双極性障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、痛み、痙攣、肥満症、炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、気道の関連疾患、並びに、生殖障害及び性ホルモン依存性疾患の、治療及び/又は予防のための、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 16】

前記炎症性疾患が、過敏性腸症候群又は炎症性腸疾患である、請求項 15 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 17】

前記気道の関連疾患が、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、気管支収縮、及び咳から成る群から選択される、請求項 15 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項 18】

前記生殖障害及び性ホルモン依存性疾患が、前立腺肥大症 (BPH)、転移性前立腺癌、精巣がん、乳がん、アンドロゲン依存性ざ瘡、男性型脱毛症、子宮内膜症、異常な思春期、子宮線維症、ホルモン依存性癌、高アンドロゲン血症、多毛症、男性化、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、HAI R - AN 症候群 (高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性、及び黒色表皮腫)、卵巣卵胞膜細胞増殖症 (卵巣間質における黄体化卵胞膜細胞の過形

10

20

30

40

50

成を伴うH A I R - A N)、高卵巣内アンドロゲン濃度による症状、婦人科疾患、不妊、並びに、男性ホルモン産生腫瘍から成る群から選択される、請求項15に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項19】

前記高卵巣内アンドロゲン濃度による症状が、卵胞の成熟停止、閉鎖、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、及び不妊症から選択される、請求項18に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項20】

前記男性ホルモン産生腫瘍が、男性化卵巣又は副腎腫瘍である、請求項18に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

10

【請求項21】

患者の補助受胎において、LH-サージを抑制するための、請求項1~12のいずれかに記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項22】

男性の去勢及び男性の阻害性欲を引き起こすための、請求項1~12のいずれかに記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を含む新規の化合物に関し、それらは、ニューロキニン3受容体(NK-3)の選択的アンタゴニストであり、治療用化合物として有用であり、特に、広範囲の中樞神経系及び抹消の疾患又は障害の治療、及び/又は予防において有用である。

20

【0002】

タキキニン受容体は、サブスタンスP(SP)、ニューロキニンA(NKA)、及びニューロキニンB(NKB)を含む構造的に関連するペプチドのファミリーのターゲットであり、総称して「タキキニン」と名付けられている。タキキニンは、中樞神経系(CNS)及び抹消組織において合成され、生物学的な様々な活性を發揮する。3つのタキキニン受容体が既知であり、ニューロキニン-1(NK-1)、ニューロキニン-2(NK-2)、及びニューロキニン-3(NK-3)受容体と名付けられている。タキキニン受容体は、ロドプシン様7膜Gタンパク質共役型受容体に属している。SPは、最高の親和性を有し、NK-1、NK-2についてのNKA及び、NK-3受容体についてのNKBの内因性リガンドであると考えられているが、いくつかの交差反応がおそらく存在している。NK-1、NK-2、及びNK-3受容体は、異なる種であると同定されてきた。NK-1及びNK-2受容体は、多種多様な抹消組織において発現しており、NK-1受容体はまた、CNSにおいても発現しているが、NK-3受容体は主にCNSにおいて発現する。

30

【0003】

ニューロキニン受容体は、CNS及び抹消における興奮性神経信号(例えば、痛み)の伝達、平滑筋収縮活性の調節、免疫及び炎症応答の調節、末梢血管の拡張を介する降圧作用の誘導、内分泌及び外分泌腺の分泌の刺激を含む、様々なタキニン刺激性の生物学的効果を仲介する。

40

【0004】

CNSにおいて、NK-3受容体は、内側前頭前野、海馬、視床及び扁桃体を含む領域で発現する。更に、NK-3受容体は、ドーパミン作動性ニューロン上で発現する。更に、NK-3受容体は、ドーパミン作動性ニューロンにおいて発現する。NK-3受容体の活性化は、精神病性障害、不安、うつ病、統合失調症だけでなく、肥満、痛み又は炎症を含む、様々な疾患の治療のためのNK-3受容体モジュレータのための治療的有用性を示唆するドーパミン、アセチルコリン、セロトニン放出調節することが示されている(例えば、Opinion Ther. Patents(2000), 10(6); 939-9

50

60 Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 and Current Pharmaceutical Design, 2010, 16, 344-357)。

【0005】

統合失調症は、複数のサブグループに分類される。妄想型は、妄想や幻覚や思考障害、無秩序な行動、平坦感情の欠如によって特徴づけられる。無秩序型においては、これはまた、国際疾病分類（ICD）の「破瓜型統合失調症」と呼ばれ、思考障害及び平坦な情動が共に存在している。緊張型において、顕著な精神障害は明白であり、症状は、緊張病性昏迷及び、蠟屈症を含み得る。未分化型において、精神病症状が存在するが、妄想、無秩序、又は緊張病性の種類の基準が満たされていない。統合失調症の症状は、通常、次の3つの広範なカテゴリ、すなわち、陽性、陰性及び認知症状で明らかになる。陽性症状は、幻覚や妄想などの通常の経験の「過剰」を表すものである。陰性症状は、患者が、無快感症及び社会的相互作用の欠如などの通常の経験の不足に苦しんでいる症状のことである。認知症状は、そのような意思決定における持続的注意欠損及び不足などの統合失調症における認知障害に関連している。現在の抗精神病薬（APDS）が陽性症状の治療にかなり成功しているが、陰認知症状の治療については余りうまくいっていない。それに反して、NK3アンタゴニストは、統合失調症における陽性及び陰性の両方の症状を改善することが臨床的に示されており（Meltzer et al, Am. J. Psychiatry, 161, 975-984, 2004）、統合失調症の認知行動を改善する（Curr. Opin. Invest. Drug, 6, 717-721, 2005）。

10

20

【0006】

ラットにおいて、形態学的研究では、NK Bニューロンと視床下部の生殖軸の間に推定される相互作用のための証拠を提供している（Krajewski et al, J. Comp. Neurol., 489(3), 372-386, 2005）。弓状核ニューロンでは、NK Bの発現は放出ホルモン（GnRH）の分泌を性腺刺激ホルモンにプロゲステロンのフィードバックに關与するエストロゲン受容体及びダイノルフィンが共同局在している（Burke et al., J. Comp. Neurol., 498(5), 712-726, 2006; Goodman et al., Endocrinology, 145, 2959-2967, 2004）。更に、NK-3受容体は、高く神経細胞における視床下部弓状核において発現しており、これは、GnRHの放出の調節に關与している。

30

【0007】

国際公開第00/43008号は、抑制性の性腺刺激ホルモン及び/又は特定のNK-3受容体アンタゴニストのアンドロゲン産生方法を開示している。より具体的には、国際公開第004/43008出願は、NK-3受容体アンタゴニストを投与することにより、黄体形成ホルモン（LH）血中濃度を下げることに関する。ゴナドトロピン抑制と共に又は代替的に、国際公開第00/43008号はまた、NK-3受容体アンタゴニストを用いたアンドロゲン産生の抑制にも關する。最近では、NK Bは、キスペプチンの拍動性分泌を同期する及び形づくり、正中隆起における神経繊維からのGnRHの放出を駆動するために、弓状核のニューロンにおけるシナプスキスペプチンへ自動的に作用すると仮定されている（Navarro et al., J. of Neuroscience, 23, 2009 - pp 11859-11866）。すべてのこれらの観察は、性ホルモン依存性疾患のためのNK-3受容体モジュレータのための治療的有用性を示唆している。

40

【0008】

非ペプチドリガンドは、タキキニン受容体のそれぞれのために開発されている。それらのいくつかは、NK-2及びNK-3受容体の両方を調節することができるデュアルモジュレータとして記載されている（国際公開第06/120478号）。しかしながら、既知の非ペプチドNK-3受容体アンタゴニストは、不良な薬の生物学的利用能、不良なCNSへの浸透、特にマウス/ラットのオルソログ受容体の弱い効力などの多くの制限に悩まされており、そのようなすべての態様は、前臨床モデルおよび/または臨床開発におけ

50

る、これらの化合物を評価するための可能性を制限する。これに基づいて、NK-3受容体の新しい強力かつ選択的なアンタゴニストは、NK-B及びNK-3受容体を含む、CNSおよび末梢疾患または障害の治療および/または予防に有用な薬剤の調製についての、治療の価値があり得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

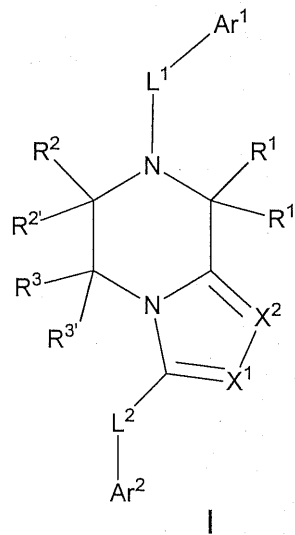
【0009】

本発明は、化学式Iの化合物、それらの薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物だけではなく、NK-3受容体活性のアンタゴニストとしてのそのような化合物を含む化合物又は組成物の使用方法を包含する。

【0010】

一般的な態様において、本発明は、化学式Iの化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を提供し、

【化1】



式中、

Ar¹は、5～6員アリアル又はヘテロアリアル基、3～6員シクロアルキル基、3～6員ヘテロシクリル基又はC₃～C₆アルキル基であり、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基のそれぞれは、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハトアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、又は、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成する二つの置換基、又は、一つ以上のアリアル部分であり得るアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基へ、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル基と共に結合又は縮合している、シクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル部分を形成する二つの置換基であって、各置換基は任意に一つ以上の、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルオキシ又はヘテロアリアルオキシと置換されていてもよい二つの置換基、から選択される、一つ以上の基で置換されていてもよい。

【0011】

L¹は、R^{2'}がR²と共にオキソ置換基を形成する条件下で、ハロ、メチル、若しくは

エチルから選択された一つ以上の基によって任意に置換された $C_1 \sim C_2$ アルキレンであるか、又は、 L^1 は、カルボニル若しくはスルホニルであるか、又は、 L^1 は、 $-(C=O)-CH_2$ であり、式中、 $C=O$ は、ピペラジン窒素に結合し、 CH_2 は Ar^1 に結合しており、

R^1 は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール又はアラルキル基であり、各アルキル、アリール又はアラルキル基は、任意に、ハロ又はヒドロキシルから選択される一つ以上の基で置換されていてもよく、

$R^{1'}$ は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、

R^2 は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、

$R^{2'}$ は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であるか、又は L^1 が $C_1 \sim C_2$ アルキレンである場合、任意に、ハロ、メチル、若しくはエチルで置換されていてもよく、 $R^{2'}$ は R^2 と共に、オキソ置換基を形成し、

R^3 は、 H 又は任意に一つのヒドロキシによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、

$R^{3'}$ は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、

X^1 及び X^2 は、独立的に、 N 又は $C-Z$ から選択され、式中 Z は H 又は、 X^1 及び

X^2 が両方 $C-Z$ であり得ない条件下で $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、

L^2 は、単結合又はカルボニルであり、

Ar^2 は、5～6員アリール又はヘテロアリール基であり、各アリール又はヘテロアリール基は、ハロ、シアノ、アルキルヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アリールスルホニルアルキル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、又は、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成する二つの置換基、又は、一つ以上のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール部分であり得るアリール又はヘテロアリール基と縮合する二つの置換基であって、各置換基は任意に、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アミノアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアミノアルコキシで置換された、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリルから選択された、一つ以上の置換基で、任意に更に置換されていてもよい二つの置換基、から選択された一つ以上の基によって任意に置換されていてもよく、且つ、式中、

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ が H であり、

L^1 がカルボニルであり、

L^2 が単結合であり、

X^2 が N であり、

Ar^1 が、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 C_1 ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって任意に置換されていてもよい6員アリールであり、

Ar^2 が、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、メトキシから選択された一つ以上の基で任意に置換されているか、又は、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、メトキシによって任意に置換されたアリール若しくはヘテロアリール基に縮合している場合、

Ar^1 は、フェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2,3-ジフルルフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルルフェニル、2,5-ジハロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルルフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2,3-ジシアノフェニル、2,4-ジシアノフェニル、3,5-ジシア

10

20

30

40

50

ノフェニル、3 - シアノ - 4 - ハロフェニル、4 - (C1 ~ C3アルキル)フェニル、3, 4 - ジ(C1 ~ C3アルキル)フェニル、3, 5 - ジ(C1 ~ C3アルキル)フェニル、4 - (C1ハロアルキル)フェニルであり、且つ、

Ar²は、2 - (C1 ~ C3アルキル)チアゾール - 4 - イル、5 - (C1 ~ C3アルキル)チアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、4 - ハロピリジン - 2 - イル、4 - (C1 ~ C3アルキル)ピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、8 - ハロキノリン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルであり；

但し；

- 式中L¹がCoであり、L²が単結合であり、X¹がNであり、X²がCHであり、Ar²がフェニルで置換されている化合物は除外し、且つ、

- Ar¹がピラゾロ〔1, 5 - a〕ピリジン - 2イルで置換されているか不置換である、若しくはピラゾロ〔1, 5 - a〕ピリミジン - 2イル部分と置換されているか不置換であるかのいずれでもなく、且つ、

式Iの化合物は、

1 - メチル - 7 - { (3 - フェニル - 5 - イソキサゾリル)カルボニル} - 3 - (4 - ピリジニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン、

7 - { (2 - ベンジル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)カルボニル} - 1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン

、

3 - { [1 - メチル - 3 - (1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン - 7 (8H) - イル]カルボニル} - 1 - インダノン、

7 - { 5 - (4 - メトキシフェニル) - フロイル} - 1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン、

1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 7 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチエン - 3 - イルカルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン、

2 - { 2 - [1 - メチル - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジアヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン - 7 (8H) - イル] - 2 - オキソエチル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、

7 - { (1, 3 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)カルボニル} - 1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン、

8 - フルオロ - 2 - { [1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン - 7 (8H) - イル]カルボニル}キノリン、

1 - メチル - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (2 - チエニル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル]カルボニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン、

7 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾイル) - 1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン、

7 - { (3 - エチル - 5 - メチル - 4 - イソキサゾリル)カルボニル} - 1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン

、

3 - { 2 - [1 - メチル - 3 - (1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン - 7 (8H) - イル] - 2 - オキソエチル} - 4 (3H) - キナゾリノン、

3 - { [1 - メチル - 3 - (1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ〔1, 5 - a〕ピラジン - 7 (8H) - イル]カルボニル} - 6, 7 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 4 (5H) - オン、

10

20

30

40

50

- 7 - { [3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] カルボニル } - 1 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン、
- 3 - { [1 - メチル - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン、
- 1 - エチル - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 7 - [3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾイル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン、
- 1 - メチル - 7 - [(3 - フェニル - 1 - ピペリジニル) アセチル] - 3 - (4 - ピリジニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン、
- 1 - メチル - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 7 - (1 , 2 , 5 - チアゾール - 3 - イルカルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン、
- (2 , 3) - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシシ - 6 - イル } (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- 3 - (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 - カルボニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、
- (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- (1 - メチル - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) (8 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メタノン、
- (2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 4 - b] [1 , 4] ダイオキシシ - 5 - イル) (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- 2 - メチル - 6 - (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 - カルボニル) 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 3 (2 H) - オン、
- (3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- (1 - メチル - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) メタノン、
- (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- (1 - メチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) メタノン、
- (2 , 4 - ジクロロフェニル) (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- (2 , 4 - ジフルオロフェニル) (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
- (3 - クロロフェニル) (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、

2 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 - カルボニル) ベンゾニトリル、
 (2 , 6 - ジクロロフェニル) (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
 (2 , 3 - ジクロロフェニル) (3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
 (2 , 3 - ジクロロフェニル) (3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
 (2 , 3 - ジクロロフェニル) (3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン、
 のいずれでもない。

10

【 0 0 1 2 】

別の態様において、本発明は、本発明による少なくとも一つの化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明はまた、上記の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の、NK-3受容体のモジュレータとして、好ましくは、NK-3受容体のアンタゴニストとしての使用にも関する。

【 0 0 1 4 】

本発明は、更に、化学式 (I) の化合物又は薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を、それを必要とする患者へ、治療上有効量を投与することを含む、うつ病、不安、精神異常、統合失調症、精神病性障害、双極性障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、痛み、痙攣、肥満、過敏性腸症候群並びに炎症性腸疾患を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、及び、慢性閉塞性肺疾患並びに喘息並びに気道過敏性並びに気管支収縮並びに咳を含む気道の関連疾患、及び、良性前立腺肥大症 (BPH) 並びに転移性前立腺癌腫並びに精巣がん並びに乳がん並びにアンドロゲン依存性のぞ瘡並びに男性型脱毛症並びに子宮内膜症並びに異常な思春期並びに子宮繊維症並びにホルモン依存性癌並びに高アンドロゲン血症並びに多毛症並びに男性化並びに多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) 並びに H A I R - A N 症候群 (高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性および黒色表皮腫)、卵巣卵胞膜細胞増殖症 (卵巣間質における黄体化卵胞膜細胞の過形成を含む H A I R - A N) 並びに高い卵巣内のアンドロゲン濃度 (例えば卵胞の成熟停止、閉鎖症、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症) 並びにアンドロゲン産生腫瘍 (卵巣または男性化副腎腫瘍) の治療及び / 又は予防方法を更に提供する。好ましくは、患者は、温血動物であり、より好ましくはヒトである。

20

30

【 0 0 1 5 】

本発明は、更に、婦人科疾患と不妊の治療方法を提供する。特に、本発明は、治療上有効量の、化学式 (I) の化合物又は薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を、それを必要とする患者へ投与することを含む、補助受胎の LH サージを抑制する方法を提供する。好ましくは、患者は温血動物であり、より好ましくは女性である。

【 0 0 1 6 】

本発明は、更に、化学式 (I) の化合物又は薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を、それを必要とする患者へ治療上有効量を投与することを含み、男性の去勢を引き起こすアンドロゲン産生に影響を与え、且つ、男性の性的犯罪者に性欲を抑制するための方法を提供する。好ましくは、患者は、温血動物であり、より好ましくは男性である。

40

【 0 0 1 7 】

本発明はまた、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物の、医薬としての使用を提供する。好ましくは、医薬は、うつ病、不安、精神異常、統合失調症、精神病性障害、双極性障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、痛み、痙攣、肥満、過敏性腸症候群並びに炎症性腸疾患を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、及び、慢性閉塞性肺疾患並びに喘息並びに気道過敏性

50

並びに気管支収縮並びに咳を含む気道の関連疾患、及び、良性前立腺肥大症（BPH）並びに転移性前立腺癌腫並びに精巣がん並びに乳がん並びにアンドロゲン依存性のざ瘡並びに男性型脱毛症並びに子宮内膜症並びに異常な思春期並びに子宮繊維症並びにホルモン依存性癌並びに高アンドロゲン血症並びに多毛症並びに男性化並びに多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）並びにHAI R - AN症候群（高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性および黒色表皮腫）、卵巣卵胞膜細胞増殖症（卵巣間質における黄体化卵胞膜細胞の過形成を含むHAI R - AN）並びに高い卵巣内のアンドロゲン濃度（例えば卵胞の成熟停止、閉鎖症、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症）並びにアンドロゲン産生腫瘍（卵巣または男性化副腎腫瘍）の治療／又は予防のために使用される。医薬はまた、不妊症及び婦人科疾患の治療、並びに男性の去勢を引き起こすアンドロゲン産生に影響を与えるためにも使用され得る。

10

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、去勢されたオスのラットにおける、LH血清レベルへの、化合物番号156の化合物の、静脈内への10mg/kgの単回投与の効果を示し、投与後、60分及び120分で測定した。LHホルモンレベルは、平均値±S.E.Mとして表される（ベースラインに対する**p<0.001；一元分散分析及びダネットポストホックによって決定した）

【図2】図2は、去勢されたオスのラットにおける、LH血清レベルへの、化合物番号144（10mg/kg）、化合物番号71（15mg/kg）、及び化合物番号114（20mg/kg）の、単回静脈内投与の効果を示し、投与後、60分後に測定した。LHホルモンレベルは、平均値±S.E.Mとして表される（ベースラインに対する**p<0.001；一元分散分析及びダネットポストホックによって決定した）

20

【図3】図3は、性腺が無傷のオスのラット（N=5匹のラット/群）における、テストステロン血漿中レベルへの、化合物番号156の単回静脈内投与の効果を示す。血漿中テストステロンレベルは、投与後420分間の期間に渡る、統合されたテストステロン応答（AUC）として表す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

上記の通り、本発明は、化学式Iの化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物に関する。

30

【0020】

化学式Iの好ましい化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物は、以下の通りであり、式中；

Ar¹は、5～6員アリアル又はヘテロアリアル基、5～6員シクロアルキル基、C3～C6アルキル基であり、各アリアル又はヘテロアリアル基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C3～C6シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハドアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハドアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、又は、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成する二つの置換基から選択された一つ以上の置換基によって任意に置換されるか、又は、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル若しくは一アリアル部分であり得るヘテロシクロアルキル基に縮合しており、各置換基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルオキシ若しくはヘテロアリアルオキシから選択された一つ以上の置換基によって更に任意に置換され、好ましくは、Ar¹は、5～6員アリアルであり、好ましくはフェニル、ヘテロアリアル好ましくはピリジニル、イソプロピル、イソブチル

40

50

であり、各アリーール若しくはヘテロアリーール基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C₃ ~ C₆シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールから選択された一つ以上の基によって任意に置換されるか、又は、アリーール若しくはフェニル部分であり得るアリーール若しくはヘテロアリーール基に縮合しており、各置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、ハロアルコキシ若しくはアリーールオキシから選択された一つ以上の置換基によって更に任意に置換され、より好ましくは、Ar¹はフェニル、ピアリーール、好ましくは4-ピアリーール、ヘテロピアリーール、好ましくは4-(チオフェン-2-イル)フェニル、3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル、5-フェニルピリジン-2-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、より好ましくは4-(チオフェン-2-イル)フェニルであり、各ピアリーール若しくはヘテロピアリーールは、任意に、ハロ、アルキル、シクロプロピル、ハロアルキル、ハロアルコキシ若しくはアリーールオキシから選択された一つ以上の置換基によって置換され、

L¹はカルボニルであり、及び/又は、

R¹はH、C₁ ~ C₄アルキル、アリーール又はアラルキル基であり、各アルキル、アリーール、又はアラルキル基は、ハロ、又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって任意に置換されていてもよく、好ましくは、R¹は、H、C₁ ~ C₃アルキルであり、好ましくは、メチル又はイソプロピル、ヒドロキシエチル、フェニル、又はベンジル基であり、各フェニル又はベンジル基は、ハロ、好ましくはフルオロ又はクロロから選択された一つ以上の基によって任意に置換されていてもよく、より好ましくは、R¹はH、メチル又は2-ヒドロキシエチルであり、及び/又は、

R^{1'}は、H又はメチルであり、好ましくは、R^{1'}は、Hであり、及び/又は、

R²、R^{2'}、R³及びR^{3'}は、Hであり、及び/又は、

X¹及びX²は、独立的に、N又はC-Zから選択され、式中、Zは、X¹及びX²が両方ともC-Zであり得ず、好ましくは、X¹及びX²は、X¹及びX²が両方ともCHではない条件下で、独立的にN又はCHから選択されるという条件下で、H又はメチルであり、より好ましくは、X¹及びX²は両方ともNであり、及び/又は、

L²は単結合であり、及び/又は、

Ar²は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C₃ ~ C₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアリーールアルキル、アリーールスルホニルアルキル、アルコキシから選択される一つ以上の基によって置換されていてもよい5~6員ヘテロアリーール基であるか、又は、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリーール部分であり得るヘテロアリーール基に縮合しており、各置換基は、更に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ヘテロシクリル(任意に、アルキル、アリーール、ヒドロキシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、カルコキシカルボニルアミノ、アミノアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアミノアルコキシによって置換される)から選択された一つ以上の基によって置換され、好ましくは、Ar²は、縮合ヘテロアリーール、好ましくはキノリン-2-イル、ベンゾ[d]チアゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル、ヘテロシクリルヘテロアリーール、好ましくは2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-4-イル、2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル、2-(モルホリン-4-イル)チアゾール-4-イル、2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル、ヘテロピアリーール、好ましくは2-フェニルチアゾール-4-イル、2-フェニルオキサゾール-4-イル、2-フェニルチアゾール-5-イル、2-フェニルオキサゾール-5-イル、2-フェニルイミダゾール-4-イル、3-フェニルピラゾール-5-イル、5-フェニルピラゾール-3-イル、3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル、5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル、2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル、2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-イル、2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-イル、2-(キノリン-2-イル)チアゾール-

10

20

30

40

50

ル - 4 - イル、2 - (ピラジン - 2 - イル)チアゾール - 4 - イルであり、各縮合ヘテロアリアル、ヘテロシクリルヘテロアリアル及びヘテロピアリアルは、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ヘテロシクリル(任意に、アルキル、アリアル、ヒドロキシル、アルコシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアミノアルコキシによって置換され、及び/又は、

式中、

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、Hであり、

L^1 は、カルボニルであり、

L^2 は、単結合であり、

X^2 は、Nであり、

Ar^1 は、ハロ、シアノ、C1 ~ C3アルキル、C1ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって任意に置換されていてもよい6員アリアルであり、

Ar^2 は、ハロ、C1 ~ C3アルキル、ヒドロキシル、メトキシから選択される一つ以上の基によって任意に置換されているか、又は、一つ以上のハロ、C1 ~ C3アルキル、ヒドロキシル、メトキシによって更に任意に置換されていてもよいアリアル又はヘテロアリアル基に縮合していてもよい、5 ~ 6員アリアル又はヘテロアリアル基である場合、

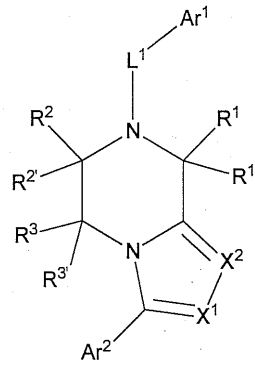
Ar^1 は、フェニル、3 - ハロフェニル、4 - ハロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジハロフェニル、3, 4, 5 - トリハロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - (C1 ~ C3アルキル)フェニル、4 - (C1ハロアルキル)フェニルであり、好ましくは、 Ar^1 は、フェニル、3 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - トリル、4 - トリフルオロメチルフェニルであり、

Ar^2 は、2 - (C1 ~ C3アルキル)チアゾール - 4 - イル、5 - (C1 ~ C3アルキル)チアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、4 - ハロピリジン - 2 - イル、4 - (C1 ~ C3アルキル)ピリジン - 2 - イル、5 - (C1 ~ C3アルキル)ピリジン - 2 - イル、6 - (C1 ~ C3アルキル)ピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、8 - ハロキノリン - 2 - イル、ネンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルであり、好ましくは、 Ar^2 は、2 - イソプロピルチアゾール - 4 - イル、5 - メチルチアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、4 - クロロピリジン - 2 - イル、4 - メチルピリジン - 2 - イル、5 - メチルピリジン - 2 - イル、6 - メチルピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、8 - フルオロキノリン - 2 - イル、8 - クロロキノリン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルである。

【0021】

一実施形態において、化学式Iの好ましい化合物は、化学式Iaの化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり：

【化2】



Ia

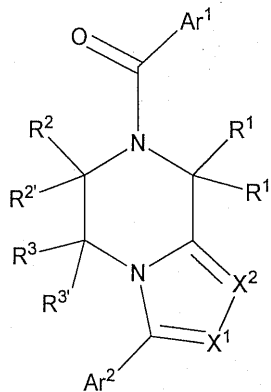
式中、

Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 X^1 及び X^2 は、化学式 I について上記で規定した通りである。

【0022】

化学式 Ia の好ましい化合物は、化学式 Ib の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり：

【化3】



Ib

式中、

Ar^1 は、化学式 I について上記で規定した通りであり、好ましくは、 Ar^1 は、5～6員アリール又はヘテロアリール基、5～6員シクロアルキル基、又はC3～C6アルキル基であり、各アリール、ヘテロアリール、又はシクロアルキル基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、3～6員シクルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、又は、アルキレンジオキシ基を形成する二つの置換基から選択される一つ以上の基によって任意に置換されているか、又は、一つ以上のアリール部分であり得るアリール又はヘテロアリール基に縮合していてもよく、各置換基は、更に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリールオキシ、又はヘテロアリールオキシから選択される一つ以上の置換基によって任意に置換されていてもよく、より好ましくは、 Ar^1 は、5～6員アリール基、好ましくはフェニル基であるか、又は、5～6員ヘテロアリール基、好

10

20

30

40

50

ましくは、ピラゾリル、ピリジニルであり、より好ましくは、ピラゾリル、C₃~C₆アルキル基であり、各アリール又はヘテロアリール基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルファモイルアミノ若しくはアルキレンジオキシ基を形成する二つの置換基から選択される一つ以上の基によって任意に選択されているか、又は、一つ以上のアリール部分であり得るアリール又はヘテロアリール基に縮合していてもよく、各置換基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリールオキシ、又はゲテロアリールオキシから選択される一つ以上の置換基によって、更に、任意に置換されていてもよく、更により好ましくは、Ar¹は、5~6員アリール、好ましくはフェニルであり、又は、ヘテロアリール、好ましくは、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルであり、より好ましくは、ピラゾリル基、イソブチルであり、各アリール又はヘテロアリール基は、ハロ、好ましくはクロロ又はフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは、-CF₃又はCHF₂、シクロアルキル、好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくは、フラン、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、より好ましくは、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-5-イル、イソチアゾール-5-イル、更により好ましくは、チオフェン-2-イル、チオフェン-2-イル、フラン-2-イルから選択される、一つ以上の基によって任意に置換されるか、又は、一つのフェニル部分であり得るアリール又はヘテロアリール基に縮合していてもよく、各置換基は、更に、ハロ、好ましくはクロロ又はフルオロ、アルキル、好ましくは、メチル、ハロアルキル、好ましくは、-CF₃又は-CHF₂、シクロプロピル、ハロアルコキシ、好ましくは-OCF₃又は-OCHF₂、又はアリールオキシ、好ましくはフェノキシから選択される置換基によって更に置換されていてもよく、

R¹は、化学式Iについて上記で規定した通りであり、好ましくは、R¹は、H、C₁~C₄アルキル、好ましくはイソプロピル、メチル、アリール、好ましくはフェニル、又はアラルキル、好ましくはベンジルであり、それぞれは、ハロ、好ましくはクロロ、フルオロ、又はヒドロキシルから選択される一つ以上の基によって置換されていてもよく、より好ましくは、R¹は、H、メチル、イソプロピル、2-ヒドロキシエチル、4-フルオロフェニル又はベンジルであり、更に好ましくは、R¹は、H、メチル又は2-ヒドロキシエチルであり、更により好ましくは、R¹はメチルであり、

R^{1'}は、化学式Iについて上記で規定した通りであり、好ましくは、R^{1'}は、H又はメチルであり、より好ましくは、R^{1'}は、Hであり、

R²、R^{2'}、R³及びR^{3'}は、化学式Iについて上記で規定した通りであり、好ましくは、R²、R^{2'}、R³及びR^{3'}は、Hであり、

X¹及びX²は、化学式Iについて上記で規定した通りであり、好ましくは、X¹及びX²は、独立的にN又はC-Zから選択され、式中、X¹及びX²が両方C-Zであり得ない、より好ましくは、X¹及びX²が、X¹及びX²が両方ともCHであり得ない条件下でN又はCHから独立的に選択され、より好ましくは、X¹及びX²はNである条件下で、ZはH又はメチルであり、

Ar²は、化学式Iについて上記で規定した通りであり、好ましくは、Ar²は、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルアルキル、ス

10

20

30

40

50

ルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、若しくはアルキレン基を形成する二つの置換基から選択される一つ以上の基によって任意に置換されているか、又は、一つ以上のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール部分であり得るヘテロアリール基と縮合していてもよく、各置換基は、更に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル（任意に、アルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アミノアルコキシ、又はアルコキシカルボニルアミノアルコキシと置換されていてもよい）から選択される置換基によって任意に置換されていてもよく、より好ましくは、 Ar^2 は、5～6員ヘテロアリール、好ましくはイミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、又はピリジル基であり、各ヘテロアリール基は、ハロ、好ましくはクロロ又フルオロ、シアノ、アルキル、好ましくは、メチルイソプロピル、イソブチル、ハロアルキル、好ましくは $-CF_3$ 又は $-CHF_2$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、好ましくは、シクロプロピル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アリール、好ましくは、フェニル、アラキル、好ましくは、ベンジル、ヘテロアリールアルキル、好ましくは、（イミダゾール-3-イル）メチル、アリールスルホニルアルキル、好ましくは、フェニルスルホニルメチル、ヘテロアリール、好ましくは、チオフエン-2-イル、アルコキシ、好ましくは、メトキシから選択される一つ以上の群によって任意に置換されているか、又は、一つ以上のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリール部分であり得るヘテロアリール基に縮合していてもよく、各置換基は、ハロ、好ましくは、プロモ、クロロ、又はフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくは、メチル、ハロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 又は $-CHF_2$ 、シクロプロピル、アルコキシ、好ましくは、メトキシヘテロシクリル（任意に、アルキル、好ましくは、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヒドロキシル、アルコキシ、好ましくは、メトキシ、アルコキシアルキル、好ましくは、メトキシメチル、メトキシエチル、ヒドロキシアルコキシ、好ましくは、ヒドロキシエトキシ、アルキルアミノ、好ましくは、ジメチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、好ましくは、メチルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、好ましくは、*ter*-ブトキシカルボニルアミノ、アミノアルコキシ、好ましくは、アミノエトキシオキシ、又は、アルコキシカルボニルアミノアルコキシ、好ましくは、*ter*-ブトキシカルボニルアミノエトキシによって置換されていてもよい）から選択される一つ以上の置換基によって、更に置換されていてもよく、より好ましくは、 Ar^2 はピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリルトリアゾリル、チアジアゾリル、又はピリジル基であり、それぞれは、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、イソブチル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、ヘテロシクリル、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アリール、好ましくは、フェニル、ヘテロアリール、好ましくは、チオフエン-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イルから選択される一つ以上の基によって置換されているか、又は、一つのシクロヘキシル又はフェニル部分であり得るオキサゾリル、チアゾリル、又はブルジル基と縮合していてもよく、各置換基は、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、ハロアルキル、好ましくは、 $-CF_3$ 、メトキシ、シクロプロピル、ヘテロシクリル（メチル、好ましくは、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、フェニル、ヒドロキシル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、アルコキシアルキル、好ましくは、メトキシエチル、ヒドロキシアルコキシ、好ましくは、ヒドロキシエトキシ、アルキルアミノ、好ましくは、ジメチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、好ましくは、メチルスルホニルアミノ、アミノアルコキシ、好ましくは、アミノエチルオキシによって置換されていてもよい）から選択される一つ以上の置換基によって、更に置換されていてもよく、更により好ましくは、 Ar^2 はピラゾリル、オキサゾリル、チ

10

20

30

40

50

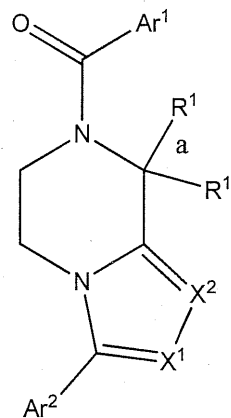
アゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はピラジル基であり、それぞれは、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、イソブチル、ヘテロシクリル、好ましくは、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - フェニルピペリジン - 1 - イル、アリール、好ましくは、フェニル、ヘテロアリール、好ましくは、チオフェン - 2 - イル、ピリジン - 2 - イルから選択される一つ以上の基によって、任意に置換されているか、又は、一つのシクロヘキシル又はフェニル部分であり得るチアジアゾリル又はピラジル基に縮合していてもよく、各置換基は、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、シクロプロピル、フェニル、ヒドロキシル、アルコキシ、好ましくは、メトキシ、又はメトキシエチルから選択される一つ以上の置換基によって、更に、任意に置換されていてもよい。

10

【0023】

化学式 I b の好ましい化合物は、化学式 I c の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり：

【化4】



Ic

20

式中、

a は、R¹ をピペラジン部分へ結びつける結合を示し、Ar¹、Ar²、R¹、R^{1'}、X¹ 及び X² は、化学式 I b について上記で規定した通りである。

30

【0024】

一実施形態において、化学式 I c の化合物は、式中、R^{1'} が H であり、及び / 又は、X¹ 及び X² が N である、化合物である。

【0025】

別の実施形態において、化学式 I c の化合物は、結合 a が点線のくさびとして描かれており、R¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、アリール、又はアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール、又はアラルキル基は、ハロ又はヒドロキシルから選択される一つ以上の置換基によって任意に置換されていてもよく、R^{1'} は H であり、及び / 又は、X¹ 及び X² は N である、化合物である。

40

【0026】

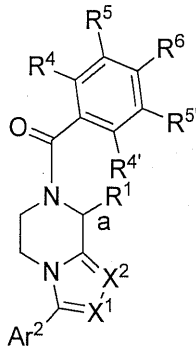
更に別の実施形態において、化学式 I c の化合物は、結合 a が実線のくさびとして描かれており、R¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、アリール、又はアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール、又はアラルキル基は、ハロ、又はヒドロキシルから選択される一つ以上の置換基によって任意に置換されていてもよく、R^{1'} は H であり、及び / 又は X¹ 及び X² は N である、化合物である。

【0027】

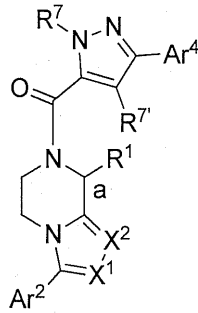
化学式 I c の好ましい化合物、化学式 I d - 1、I d - 2、I d - 3 の化合物、及びそれらの薬学的に許容可能な塩、及び溶媒和物であり：

50

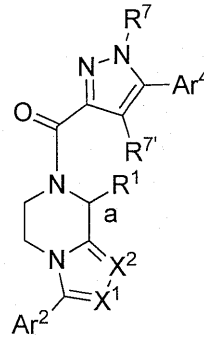
【化5】



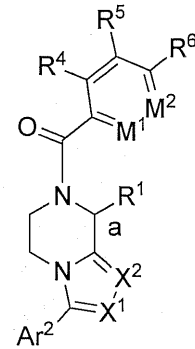
Id-1



Id-2



Id-3



Id-4

式中、

aは、R¹をピペラジン部分へ結びつける結合であり、

Ar²、R¹、X¹及びX²は、化学式I bについて上記で規定した通りであり、

R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}及びR⁶は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、又は、R⁵がR⁴若しくはR⁶と共に、又は、R^{5'}がR^{4'}若しくはR⁶とともに、アルキレンジオキシ基又はハロアルキレンジオキシ基を形成し、又は、R⁵がR⁴若しくはR⁶と共に、又は、R^{5'}がR^{4'}若しくはR⁶と共に、それらが付着しているフェニル基に縮合しているアリール部分を形成し、各置換基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピルから選択される一つ以上の置換基と、任意に、更に置換されていてもよく、好ましくは、R⁴及びR^{4'}は、Hであり、R⁵、R^{5'}、R⁶の内の少なくとも一つは、独立的に、ハロ、好ましくはクロロ又はフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくは、メチル、ハロアルキル、好ましくは、-CF₃又はCHF₂、より好ましくは、-CF₃、シクロプロピル、アリール、好ましくは、フェニル、ヘテロアリール、好ましくは、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、又はフラン-2-イルなどから選択され、もし可能なら、Hであり、各アリール及びヘテロアリール基は、ハロ、好ましくは、クロロ、又はフルオロ、アルキル、好ましくは、メチル、シクロプロピルから選択される一つ以上の置換基に、任意に、更に置換されていてもよく、又は、R⁵がR⁴若しくはR⁶若しくはR^{5'}と共に、又は、R^{5'}がR^{4'}若しくはR⁶と共に、それらが付着しているフェニル基に縮合しているフェニル部分を形成し、より好ましくは、R⁴、R^{4'}、R⁵及びR^{5'}はHであり、R⁶は、シアノ、フェニル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、又はフラン-2-イルから選択され、各基は、クロロ、フルオロ、又はメチルから選択される一つ以上の置換基によって更に置換されていてもよく、又は、R⁴、R^{4'}、R⁵はHであり、R^{5'}、R⁶は、独立的に、フルオロ又はクロロから選択され、又は、R⁴及びR^{4'}はHであり、R⁵、R^{5'}、R⁶はフルオロであり、

R⁷は、H又はメチルであり、好ましくは、R⁷はHであり、

R^{7'}は、H又はメチルであり、好ましくは、R^{7'}は、Hであり、

Ar⁴は、シクロアルキル、好ましくは、シクロヘキシル、又は、アリール、好ましくはフェニル基であり、各シクロアルキル又はアリール基は、ハロ、好ましくはクロロ又はフルオロ、アルキル、好ましくは、メチル、ハロアルキル、好ましくは、-CF₃、又は-

10

20

30

40

50

CHF_2 、より好ましくは、 $-\text{OCF}_3$ 、アリーールオキシ、好ましくは、フェノキシから選択される、一つ以上の基によって任意に置換されていてもよく、

M^1 は N 又は $\text{C}-R^{4'}$ であり、式中、 $R^{4'}$ は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、各置換基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピルから選択される一つ以上の置換基によって、任意に、更に置換されていてもよく、好ましくは、 $R^{4'}$ は H であり、

M^1 が N である条件下で、 M^2 は N であるか、又は、 M^2 は $\text{C}-R^{5'}$ であり、式中、 $R^{5'}$ は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、又は、 $R^{5'}$ が R^6 と共に、アルキレンジオキシ基又はハロアルキレンジオキシ基、若しくは、それらが付着しているピリジニル基に縮合しているアリーール部分を形成し、各置換基は、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピルから選択される一つ以上の置換基によって、任意に、更に置換されていてもよく、好ましくは、 $R^{5'}$ は、H、ハロ、好ましくは、クロロ又はフルオロ、アルキル、好ましくは、メチル、ハロアルキル、好ましくは、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CHF}_2$ 、より好ましくは、 $-\text{CF}_3$ から選択され、より好ましくは、 $R^{5'}$ は H であり、

ここで、化学式 Id - 1 において、

R^1 が H であり、

X^2 が N であり、

R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 及び R^6 は、H、ハロ、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 C_1 ハロアルキルから独立的に選択され、

Ar^2 は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、ヒドロキシル、アルコキシから選択される一つ以上の基と任意に置換されていてもよい、5 ~ 6 員アリーール又はヘテロアリーール基であるか、又は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、ヒドロキシ、メトキシの一つ以上によって、更に、任意に置換されていてもよいアリーール基に縮合している場合、

R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 及び R^6 は H であるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 が H であり、且つ、 $R^{5'}$ がハロであるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ が H であり、且つ、 R^6 がハロ、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 C_1 ハロアルキルであるか、又は、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 が H であり、且つ、 R^4 、 R^5 がハロであるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ が H であり、且つ、 R^5 及び R^6 が独立的にハロであるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ が H であり、且つ、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 がハロであるか、又は、好ましくは、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 及び R^6 が H であるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^6 が H であり、且つ、 R^5 がフルオロ、クロロであるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ が H であり、且つ、 R^6 がフルオロ、クロロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチルであるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ が H であり、且つ、 R^5 、 R^6 が独立的にフルオロ、クロロであるか、又は、 R^4 、 $R^{4'}$ が H であり、且つ、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 がフルオロであり、

Ar^2 は、2 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)チアゾール - 4 - イル、5 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)チアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、4 - ハロピリジン - 2 - イル、4 - (

10

20

30

40

50

C1～C3アルキル)ピリジン-2-イル、5-(C1～C3アルキル)ピリジン-2-イル、6-(C1～C3アルキル)ピリジン-2-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、8-ハロキノリン-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、6-メチルピリジン-2-イル、5-メチルピリジン-2-イル、4-メチルピリジン-2-イル、4-クロロピリジン-2-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、8-フルオロキノリン-2-イル、8-クロロキノリン-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イルである。

【0028】

一実施形態において、化学式I d - 1、I d - 2、I d - 3、及びI d - 4の化合物は、式中、X¹及びX²がNである化合物である。

10

【0029】

別の実施形態において、化学式I d - 1、I d - 2、I d - 3、及び、I d - 4の化合物は、式中、結合aが破線のくさびとして描かれており、R¹は、C1～C4アルキル、アリール、又はアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール、又はアラルキル基は、ハロ、又はヒドロキシから選択される一つ以上の基によって任意に置換されていてもよく、及び/又は、X¹及びX²はNである、化合物である。

【0030】

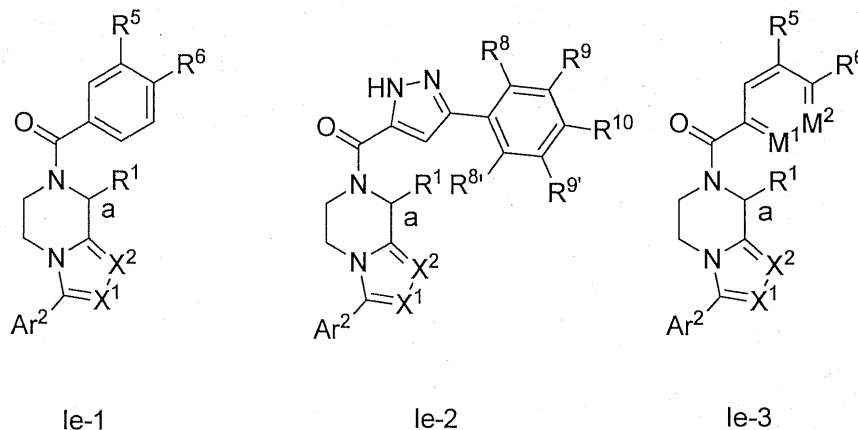
更に別の実施形態において、化学式I d - 1、I d - 2、I d - 3、及びI d - 4の化合物は、式中、結合aが実線のくさびとして描かれており、R¹は、C1～C4アルキル、アリール、又はアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール、又はアラルキル基は、ハロ、又はヒドロキシルから選択される一つ以上の基によって任意に置換されていてもよく、及び/又は、X¹及びX²はNである、化合物である。

20

【0031】

化学式I d - 1、I d - 2、I d - 3及びI d - 4の好ましい化合物は、化学式I e - 1、I e - 2及びI e - 3

【化6】



30

の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、式中、

40

aは、R¹をピペラジン部分へ結びつける結合を示し、

Ar²、R¹、X¹及びX²は、化学式I bにおいて上記で規定した通りであり、

R⁵及びR⁶は、独立的に、H、ハロ好ましくはクロロ又はフルオロ、シアノ、アルキル好ましくはメチル、シクロプロピル、アリール好ましくはフェニル、ヘテロアリール好ましくはチオフェン-2-イル、チオフェン-2-イル、フラン2-イルから選択され、各アリール及びヘテロアリール基は、任意に、ハロ、好ましくはクロロ若しくはフルオロ、アルキル好ましくはメチル、シクロプロピルから選択された一つ以上の基によって置換されていてもよいか、又は、R⁵及びR⁶は共にそれらが付着しているフェニル環に縮合するフェニル部分を形成し、好ましくは、R⁵はHであり、且つ、R⁶は、H、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、シクロプロピル、フェニル、4-フルオロフェニル、4-ク

50

ロロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - トリル、3 - トリル、2 - トリル、2 - フルオ
トフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - フルオロ - 4
- クロロフェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、チオフェン - 2 - イル、5 - メチルチ
オフェン - 2 - イル、2 - メチルチオフェン - 3 - イル、フラン - 2 - イルから選択され
るか、又は、 R^6 は H であり、且つ、 R^5 は、クロロ、フルオロ、メチル、シクロプロピ
ル、若しくはフェニルから選択されるか、又は、 R^5 及び R^6 は両方クロロであり、より
好ましくは R^5 は H であり、且つ R^6 は、H、クロロ、フルオロ、フェニル、4 - フルオ
ロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - トリル、2 - フルオロフェ
ニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、チオフェン - 2 - イル、5 - メチルチオフェン - 2
- イル、2 - メチロチオフェン - 3 - イルから選択されるか、又は、 R^6 は H であり、且
つ、 R^5 は、クロロ、フルオロ、メチル若しくはフェニルから選択されるか、又は R^5 及
び R^6 は両方、クロロであり、更により好ましくは、 R^5 は H であり、且つ、 R^6 は、フ
ェニル、4 - フルオロフェニル、チオフェン - 2 - イル、5 - メチルチオフェン - 2 - イ
ル、2 - メチルチオフェン - 3 - イルであるか、又は、 R^5 及び R^6 は、両方クロロであ
り、

10

且つ、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 及び R^{10} は、独立的に、H、ハロ好ましくはフルオロ若し
くはクロロ、ハロアルキル好ましくは - CF_3 若しくは - CHF_2 、より好ましくは - C
 F_3 、シクロプロピル、又は、ハロアルコキシ好ましくは - OCF_3 若しくは - $OCHF$
 $_2$ 、より好ましくは - OCF_3 から選択されるか、又は、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ は
H であり、 R^{10} はフェノキシであり、好ましくは、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{10} は H
であり、且つ、 R^8 は - CF_3 であるか、又は、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 及び R^{10} は H で
あり、且つ、 R^9 は、クロロ若しくはフルオロから選択されるか、又は、 R^8 、 $R^{8'}$ 、
 R^9 、 $R^{9'}$ は H であり、且つ、 R^{10} は、クロロ、フルオロ、- CF_3 、- OCF_2 、
若しくは - $OCHF_2$ 、フェノキシから選択されるか、又は、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ は H で
あり、 $R^{8'}$ は、クロロ、フルオロ、- CF_3 から選択され、且つ、 R^{10} は、フルオロ
若しくはクロロから選択されるか、又は、 R^8 、 $R^{8'}$ 及び $R^{9'}$ は H であり、且つ、 R^9 、
 R^{10} は独立的に、フルオロ若しくはクロロから選択され、より好ましくは、 R^8 、
 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ は H であり、且つ、 R^{10} はクロロ、フルオロ、若しくはフェノキ
シから選択されるか、又は、 R^8 、 R^9 、 $R^{9'}$ は H であり、且つ、 $R^{8'}$ 、 R^{10} は両
方クロロであるか、又は、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 は H であり、且つ R^9 、 R^{10} は両方ク
ロロであり、且つ、

20

30

M^1 及び M^2 は、化学式 I d - 4 について上記で規定した通りであり、且つ、
ここで、化学式 I e - 1 中、

R^1 は H であり、

X^2 は N であり、

R^5 及び R^6 は、独立的に、H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、
 Ar^2 は 5 ~ 6 員アリアル若しくは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、アルコキ
シから選択された一つ以上の基によって任意に置換されたヘテロアリアル基であるか、又
は、更に、一つ以上のハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、メトキシによって任意
に置換されたアリアル基に縮合している場合、

40

R^6 は H であり、且つ、 R^5 は H、ハロであるか、又は、 R^5 は H であり、且つ、 R^6 はハ
ロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 C_1 ハロアルキルであるか、又は、 R^5 及び R^6 は独
立的に、ハロであり、好ましくは、 R^6 は H であり、且つ、 R^5 はフルオロ、クロロであ
るか、又は、 R^5 は H であり、且つ、 R^6 はフルオロ、クロロ、シアノ、メチル、トリフ
ルオロメチルであるか、又は、 R^5 及び R^6 は独立的にフルオロ、クロロであり、且つ、
 Ar^2 は、2 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) チアゾール - 4 - イル、5 - ($C_1 \sim C_3$ アルキ
ル) チアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、4 - ハロピリジン - 2 - イル、4 - (
 $C_1 \sim C_3$ アルキル) ピリジン - 2 - イル、5 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) ピリジン - 2 -
イル、6 - ($C_1 \sim C_3$ アルキル) ピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノ

50

リン - 3 - イル、8 - ハロキノリン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルであり、好ましくは、Ar² は、2 - イソプロピルチアゾール - 4 - イル、5 - メチルチアゾール - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、6 - メチルピリジン - 2 - イル、5 - メチルピリジン - 2 - イル、4 - メチルピリジン - 2 - イル、4 - クロロピリジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、8 - フルオロキノリン - 2 - イル、8 - クロロキノリン - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルである。

【0032】

一実施形態において、化学式 I e - 1、I e - 2、及び I e - 3 の化合物は、式中 X¹ 及び X² が N である化合物である。

10

【0033】

別の実施形態において、化学式 I e - 1、I e - 2、及び I e - 3 の化合物は、式中、結合 a は点線のくさびとして描かれ、R¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、アリール、又はアラルキル基から成る群から選択され、各、アルキル、アリール、又はアラルキル基は、任意に、ハロ又はヒドロキシから選択された一つ以上の基によって置換されていてもよい、及び / 又は、X¹ 及び X² は N である、化合物である。

【0034】

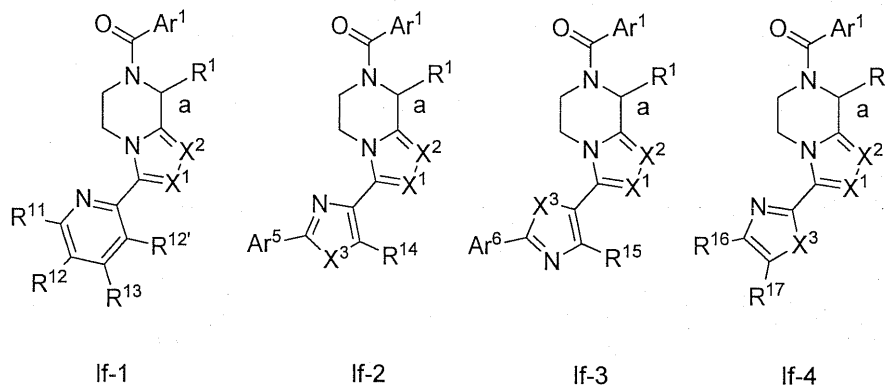
更に別の実施形態において、化学式 I e - 1、I e - 2、及び I e - 3 の化合物は、式中、結合 a は実線のくさびとして描かれ、R¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、アリール、又はアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール又はアラルキル基は、任意に、ハロ又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換されていてもよい、及び / 又は、X¹ 及び X² は N である。

20

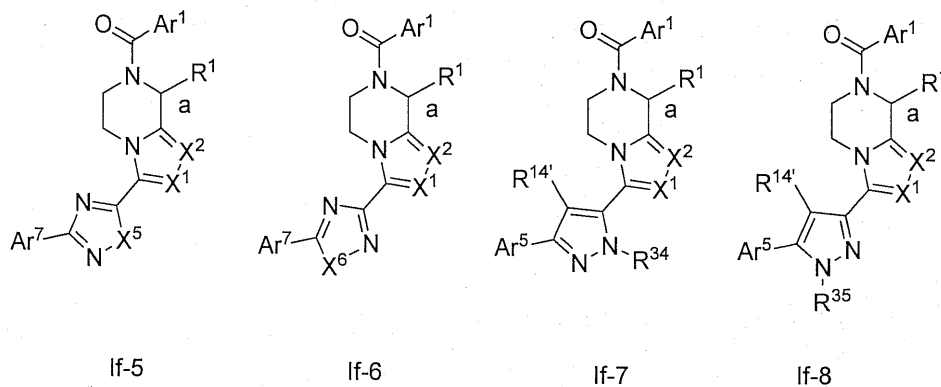
【0035】

化学式 I c の他の好ましい化合物は、化学式 I f - 1、I f - 2、I f - 3、I f - 4、I f - 5、I f - 6、I f - 7、及び I f - 8 の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化7】



30



40

50

式中、

aは、 R^1 をピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

Ar^1 、 R^1 、 X^1 、及び X^2 は、化学式I bについて上記で規定した通りであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 、及び R^{13} は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、又は、 R^{12} は R^{11} 若しくは R^{13} と共に、又は、 R^{13} は $R^{12'}$ と共に、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基を形成するか、又は、 R^{12} は R^{11} 若しくは R^{13} と共に、それらが付着するピリジル基に縮合するシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、若しくはヘテロアリール部分を形成し、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はヒドロキシから選択された一つ以上の基によって置換されており、好ましくは、 R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 、及び R^{13} は、独立的に、H、ハロ好ましくはクロロ若しくはフルオロ、アルキル好ましくはメチル、ハロアルキル好ましくは-CF₃若しくは-CHF₂より好ましくは-CF₃、C₃~C₆シクロアルキル好ましくはシクロプロピル、ヘテロシクリル好ましくはピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、アリール好ましくはフェニルから選択されるか、又は、 R^{12} は R^{11} 若しくは R^{13} と共に、それらが付着するアリール好ましくはフェニル部分を形成し、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ若しくはハロアルコキシで任意に置換されており、より好ましくは、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 、及び R^{13} はHであり、且つ R^{11} は、メチル、-CF₃、シクロプロピル、ピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル若しくはフェニルから選択されているか、又は、 R^{11} 、 $R^{12'}$ 、 R^{13} はHであり、且つ、 R^{12} はメチル、シクロプロピルであるか、又は、 R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ はHであり、且つ、 R^{13} は、クロロ若しくはメチル、シクロプロピルから選択されるか、又は、 R^{12} は R^{11} 若しくは R^{13} と共に、それらが付着するピリジル基に縮合するアリール好ましくはフェニル部分を形成し、各フェニル及び縮合した環系は、任意に、一つ以上のハロ好ましくはクロロ若しくはフルオロによって置換されており、更により好ましくは、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 、及び R^{13} はHであり、且つ、 R^{11} は、メチル、ピロリジン-1-イル、若しくはモルホリン-4-イルから選択されるか、又は、 R^{12} は R^{11} と共に、それらが付着するピリジル基に縮合するフェニル部分を形成し、従って、キノリン部分を形成し、各フェニル及びキノリン基は、任意に、ハロ好ましくはクロロ若しくはフルオロから選択される一つ以上の基によって置換されており、更により好ましくは、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 及び R^{13} はHであり、且つ R^{11} はメチルであるか、又は、 R^{12} は R^{11} と共に、それらが付着するピリジル基に縮合するフェニル部分を形成し、従って、キノリン部分を形成し、且つ、

Ar^5 は、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、又はアリールスルホニルアルキル基であり、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル（任意にアルキル、アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノアルコキシ、又はアルコキシカルボニルアミノアルコキシ、好ましくは、*ter*-ブチルオキシカルボニルアミノエトキシによって置換されている）から選択された一つ以上の基によって置換されており、より好ましくは、 Ar^5 は、ピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルであり、各基は、任意に、一つ以上のハロ好ましくはフルオロ、アルキル好ましくはメチル、アルコキシアルキル好ましく

10

20

30

40

50

はメトキシメチル、メトキシエチルで置換されているか、又は、 Ar^5 は、4-フェノール-ピペラジン-1-イル、又はハロ好ましくはプロモ、クロロ若しくはフルオロ、シアノ、ハロアルキル好ましくは $-CF_3$ 若しくは $-CHF_2$ 、より好ましくは $-CF_3$ 、シクロプロピル、ヒドロキシル、アルコキシ好ましくはメトキシ、ヘテロシクリル(任意に、アルキル好ましくはピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ヒドロキシアルコキシ好ましくはヒドロキシエトキシ、アルキルアミノ好ましくはジメチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ好ましくはメチルスルホニルアミノ、アミノアルコキシ好ましくはアミノエトキシによって置換される)から選択された一つ以上の基によって置換されているか、又は、 Ar^5 は、チオフェン-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、キノリン-2-イル、4-クロロベンジル、4,5-ジクロロ(アミダゾール-3-イル)メチル、4-クロロフェニルスルホニルメチルであり、より好ましくは、 Ar^5 は、任意に、クロロ若しくはフルオロ、シアノ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、メトキシ、4-メチルピペラジン-1-イルヒドロキシエトキシで置換されたフェニルであるか、又は、 Ar^5 は、チオフェン-2-イル、ピリジン-2-イルであり、更により好ましくは、 Ar^5 は、フェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル若しくは、2,4-ジクロロフェニル、4-シアノフェニルであり、且つ、

10

X^3 はO又はSであり、好ましくは、 X^3 はSであり、

20

R^{14} はH又はメチルであり、好ましくは、 R^{14} はHであり、

Ar^6 は、ヘテロシクリル、アリール、又は、ヘテロアリール基であり、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、若しくはヒドロキシから選択された一つ以上の基によって置換され、好ましくは、 Ar^6 は、任意に、ハロ好ましくはクロロ若しくはフルオロ、ハロアルキル好ましくは $-CF_3$ 若しくは $-CHF_2$ 、シクロプロピル、より好ましくは、 $-CF_3$ 、若しくはアルコキシ好ましくはメトキシから選択された一つ以上の基によって置換されたフェニル基であり、より好ましくは、 Ar^6 はフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニルであり、

R^{15} はH又はメチルであり、好ましくは R^{15} はメチルであり、

30

R^{16} はヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール基であり、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ又はヒドロキシから選択された一つ以上の基によって置換されており、より好ましくは、 R^{16} は、ハロ好ましくはクロロ又はフルオロ、ハロアルキル好ましくは $-CF_3$ 又は $-CHF_2$ 、より好ましくは $-CF_3$ 、アルコキシ好ましくはメトキシから選択された一つ以上の基によって置換されたフェニル基であり、より好ましくは、 R^{16} はフェニルであり、且つ、

R^{17} はH、メチルであるか、又は R^{17} は R^{16} と共に、それらが付着するチアゾール基に縮合するシクロアルキル若しくはアリール部分を形成し、従って、縮合した環系を形成し、縮合した環系は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ若しくはヒドロキシから選択された一つ以上の基によって置換され、好ましくは、 R^{17} はHであるか、又は R^{17} は R^{16} と共に、それらが付着するチアゾール基に縮合するシクロヘキシル若しくはフェニル部分を形成し、より好ましくは、 R^{17} は R^{16} と共に、それらが付着するチアゾリル基に縮合するシクロヘキシル若しくはフェニル部分を形成し、

40

X^5 がO若しくはS、又は、式中、 R^{36} がH若しくはC1~C3アルキルであるN- R^{36} であり、好ましくは X^5 はO若しくはSであり、より好ましくは X^5 はOであり、且つ、

Ar^7 はヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール基であり、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシ、

50

アリーール又はヒドロキシから選択された一つ以上の基で置換され、好ましくは、 Ar^7 は、任意に、ハロ好ましくはクロロ若しくはフルオロ、ハロアルキル好ましくは $-CF_3$ 若しくは $-CHF_2$ より好ましくは $-CF_3$ 、又はアルコキシ好ましくはメトキシから選択された一つ以上の基によって置換され、より好ましくは、 Ar^7 は、フェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニルであり、

X^6 はO、S、又は、式中 $R^{3,6'}$ がH若しくはC1~C3アルキルであるN- $R^{3,6'}$ であり、好ましくは、 X^6 はO若しくはNHであり、より好ましくは X^6 はOであり、且つ、

$R^{1,4'}$ はH又はメチルであり、好ましくは $R^{1,4'}$ はHであり、

$R^{3,4}$ は、H、アルキル、アルコキシアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシカルボニルアミノアルキルであり、好ましくは、 $R^{3,4}$ は、H、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、tert-ブトキシカルボニルアミノエチルであり、より好ましくは、 $R^{3,4}$ はH、メチル、ヒドエオキシエチル、メトキシエチルであり、

$R^{3,5}$ はH、アルキル、アルコキシアリール、ヒドロキシアリール、アルコキシカルボニルアミノアルキルであり、好ましくは、 $R^{3,5}$ はH、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、tert-ブトキシカルボニルアミノエチルであり、より好ましくは $R^{3,5}$ はH、メチル、ヒドロキシエチルであり、

ここで、

化学式I f - 1中、

R^1 がHであり、

X^2 がNであり、

Ar^1 が任意に、ハロ、シアノ、C1~C3アルキル、C1-ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって置換された6-員アリーールであり、

$R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ 、及び $R^{1,3}$ が独立的に、H、ハロ、C1~C3アルキル、ヒドロキシル、メトキシから選択されるか、又は、 $R^{1,2}$ は $R^{1,1}$ 若しくは $R^{1,3}$ と共に、アリーール若しくはヘテロシクリル若しくはヘテロアリーール部分(それらが付着するピリジル基に縮合し、任意に、ハロ、C1~C3アルキル、メトキシ、若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換される)を形成する場合、

Ar^1 は、フェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,4,5-トリハロフェニル、4-シアノフェニル、4-(C1~C3アルキル)フェニル、4-(C1ハロアルキル)フェニルであり、好ましくは、 Ar^1 はフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、4-トリル、4-トリフルオロメチルフェニルであり、

$R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ 及び $R^{1,3}$ はHであるか、又は、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ はHであり、且つ、 $R^{1,3}$ はハロ、C1~C3アルキルであるか、又は、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2'}$ 、 $R^{1,3}$ はHであり、且つ、 $R^{1,2}$ はC1~C3アルキルであるか、又は、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ 、 $R^{1,3}$ はHであり、且つ、 $R^{1,1}$ はC1~C3アルキルであるか、又は、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ 及び $R^{1,3}$ はそれらが付着するピリジル基とともに、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、又は8-ハロキノリン-2-イル部分を形成し、好ましくは、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ 及び $R^{1,3}$ はHであるか、又は、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ はHであり、且つ、 $R^{1,3}$ はクロロ、メチルであるか、又は、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2'}$ 、 $R^{1,3}$ はHであり、且つ、 $R^{1,2}$ はメチルであるか、又は、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ 、 $R^{1,3}$ はHであり、且つ、 $R^{1,1}$ はメチルであるか、又は、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,2'}$ 及び $R^{1,3}$ は、それらが付着するピリジル基とともに、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、8-フルオロキノリン-2-イル、又は8-クロロキノリン-2-イル部分を形成し、

化学式I f - 4中、

R^1 はHであり、

10

20

30

40

50

X^2 は N であり、

Ar^1 は、任意に、ハロ、シアノ、C1～C3アルキル、C1-ハロアルキルから選択される一つ以上の基によって置換された6員アリアルであり、

R^{17} は、 R^{16} とともに、それらが付着するチアゾリル基に縮合したシクロアルキル又はアリアル部分を形成し、従って、縮合環系を形成し、縮合環系は、任意に、ハロ、C1～C3アルキル、メトキシ、若しくはヒドロキシから選択された一つ以上の基によって置換される場合、

Ar^1 はフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,4,5-トリハロフェニル、4-シアノフェニル、4-(C1～C3アルキル)フェニル、4-(C1ハロアルキル)フェニルであり、好ましくは、 Ar^1 はフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、4-トリル、4-トリフルオロメチルフェニルであり、

R^{17} 及び R^{16} は、それらが付着するチアゾリル基と共に、ベンゾリアゾール-2-イル、又は、4,5,6-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル部分を形成する。

【0036】

一実施形態において、化学式 If-1、If-2、If-3、If-4、If-5、If-6、If-7、及び If-8 の化合物は、式中 X^1 及び X^2 が N である化合物である。

【0037】

別の実施形態において、化学式 If-1、If-2、If-3、If-4、If-5、If-6、If-7、及び If-8 の化合物は、式中、結合 a は点線のくさびとして描かれ、 R^1 は、C1～C4アルキル、アリアル、又はアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリアル又はアラルキル基は、任意に、ハロ、ヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換される、及び / 又は X^1 及び X^2 は N である、化合物である。

【0038】

更に別の実施形態において、化学式 If-1、If-2、If-3、If-4、If-5、If-6、If-7 及び If-8 の化合物は、式中、結合 a は実線のくさびとして描かれ、 R^1 は、C1～C4アルキル、アリアル、又はアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリアル又はアラルキル基は、任意に、ハロ又はヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換されている、及び / 又は X^1 及び X^2 は N である、化合物である。

【0039】

化学式 If-1、If-2、If-3、If-4、If-5、If-6、If-7、及び If-8 の好ましい化合物は、それぞれ、化学式 Ig-1、Ig-2、Ig-3、Ig-4、Ig-5、Ig-6、Ig-7、及び Ig-8 の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩、又は溶媒和物であり、

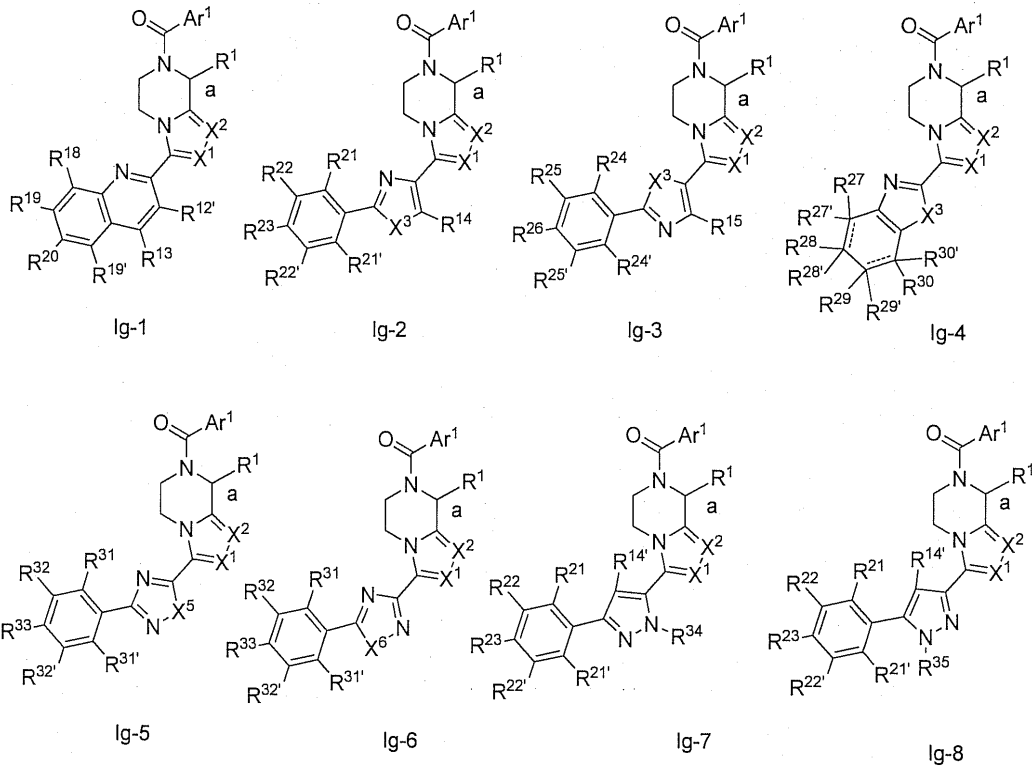
10

20

30

40

【化 8】



10

20

式中、

a は、R¹ をピペラジン部分へ結びつける結合を指し、
 Ar¹、R¹、X¹、及び X² は、化学式 I b について上記で規定した通りであり、
 R¹² 及び R¹³ は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキアルキル、
 ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコ
 キシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボ
 ニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカル
 バモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ
 、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモ
 イル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、又
 は、R¹³ は R¹² と共に、アルキレンジオキシ基若しくはハロアルキレンジオキシ基
 を形成し、各基は、任意に、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ
 アルコキシ、ヒドロキシル、又はオキソから選択された一つ以上の基によって置換され、
 好ましくは、R¹² 及び R¹³ は、独立的に、H、ハロ好ましくはクロロ又はフルオロ
 、アルキル好ましくはメチル、ハロアルキル好ましくは -CF₃ 又は -CHF₂、より好
 ましくは -CF₃ から選択され、より好ましくは、R¹² 及び R¹³ は H であり、
 X³ は、化学式 I f - 2 について上記で規定した通りであり、好ましくは X³ は S であり

30

40

R¹⁸、R¹⁹、R^{19'} 及び R²⁰ は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロ
 アルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択され、好ましくは、R¹⁹、
 R^{19'}、及び R²⁰ は、H であり、且つ、R¹⁸ は、H、フルオロ又はクロロか
 ら選択され、より好ましくは、R¹⁸、R¹⁹、R^{19'} 及び R²⁰ は H であり、
 R¹⁴ は、化学式 I f - 2 について上記で規定した通りであり、
 R²¹、R^{21'}、R²²、R^{22'}、及び R²³ は、独立的に H、ハロ好ましくはプロ
 モ、クロロ若しくはフルオロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル好ましくは -CF₃ 若し
 くは CHF₂、より好ましくは -CF₃、シクロプロピル、ヘテロシクリル（任意に、アル
 キル好ましくはピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル
 、4 - メチルピペリジン - 1 - イル、ヒドロキシル、アルコキシ好ましくはメトキシ、ハ

50

ロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ好ましくはヒドロキシエトキシ、アルキルアミノ好ましくはジメチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ好ましくはメチルスルホニルアミノ、アミノアルコキシ好ましくはアミノエトキシ、アルコキシカルボニルアミノアルコキシ好ましくは tert - ブチルオキシカルボニルアミノエトキシで置換されている) から選択され、好ましくは、 R^{21} 、 $R^{21'}$ 、 R^{22} は H であり、且つ、 R^{23} は、ブromo、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、 $-CF_3$ 、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、ジメチルアミノ若しくはメチルスルホニルアミノから選択されるか、又は、 R^{21} 、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 、及び R^{23} は H であり、且つ、 R^{22} は、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、 $-CF_3$ 、ジメチルアミノ若しくはメチルスルホニルアミノから選択されるか、又は、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 、 $R^{22'}$ 及び R^{23} は H であり、且つ、 R^{21} はフルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシエトキシ、ジメチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アミノエトキシ若しくは tert - ブトキシカルボニルアミノエトキシであるか、又は、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 、 $R^{22'}$ は H であり、且つ、 R^{21} 及び R^{23} は独立的に、H、クロロ若しくはフルオロから選択されるか、又は、 $R^{21'}$ 、 $R^{22'}$ 及び R^{23} は H であり、且つ、 R^{21} 及び R^{22} はクロロであるか、又は、 R^{21} 、 $R^{21'}$ 及び R^{23} は H であり、且つ、 R^{22} 及び $R^{22'}$ はクロロであり、より好ましくは、 R^{21} 、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 及び $R^{22'}$ は H であり、且つ、 R^{23} は、フルオロ若しくはクロロ、シアノから選択されるか、又は、 R^{21} 、 $R^{21'}$ 、 $R^{22'}$ 及び R^{23} は H であり、且つ、 R^{22} はクロロであるか、又は、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 、 $R^{22'}$ 及び R^{23} は H であり、且つ、 R^{21} はクロロであるか、又は、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 、 $R^{22'}$ は H であり、且つ、 R^{21} 及び R^{23} は独立的に、H、クロロ若しくはフルオロから選択され、更により好ましくは、 R^{21} 、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 及び $R^{22'}$ は H であり、且つ、 R^{23} は、H、フルオロ、クロロ、シアノから選択されるか、又は、 $R^{21'}$ 、 R^{22} 、 $R^{22'}$ は H であり、且つ、 R^{21} 及び R^{23} は独立的に、H、クロロ若しくはフルオロから選択され、 R^{15} は、化学式 I f - 3 について上記で規定した通りであり、好ましくは R^{15} はメチルであり、

R^{24} 、 $R^{24'}$ 、 R^{25} 、 $R^{25'}$ 及び R^{26} は独立的に、H、ハロ好ましくはクロロ若しくはフルオロ、ハロアルキル好ましくは $-CF_3$ 若しくは $-CHF_2$ 、より好ましくは $-CF_3$ 、シクロプロピルから選択され、好ましくは、 R^{24} 、 $R^{24'}$ 、 R^{25} 、 $R^{25'}$ は H であり、且つ、 R^{26} は H、クロロ若しくはフルオロから選択され、より好ましくは R^{24} 、 $R^{24'}$ 、 R^{25} 、 $R^{25'}$ 及び R^{26} は H であり、

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、独立的に、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロプロピル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択され、好ましくは、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は H であり、且つ R^{27} は、H、フルオロ若しくはクロロから選択され、より好ましくは、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は H であり、

$R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は非存在であるか、又は、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} が H であり、且つ、 R^{27} が H、クロロ若しくはフルオロから選択される条件下で $R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は H であり、好ましくは、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} が H である条件下で、 $R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は非存在であり、

化学式 I g - 4 中に点線で表されている二つの結合は、両方とも非存在であるか、又は、 $R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は非存在である条件下で両方とも存在し、 X^5 は化学式 I f - 5 について上記で規定した通りであり、好ましくは、 X^5 は O であり、

R^{31} 、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 、 $R^{32'}$ 及び R^{33} は独立的に、H、ハロ好ましくはクロロ若しくはフルオロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル好ましくは $-CF_3$ 若しくは $-CHF_2$ より好ましくは $-CF_3$ 、シクロプロピル、アルコキシ好ましくはメトキシ、ハロアルコキシ、より好ましくは、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、アルコキシ好ましくはメトキシ、ハロアルコキシから選択され、好ましくは、 R^{31} 、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 及び $R^{32'}$ は

10

20

30

40

50

Hであり、且つ、 R^{33} は、フルオロ、クロロ、シアノ、 $-CF_3$ 若しくはメトキシから選択されるか、又は、 R^{31} 、 $R^{31'}$ 、 $R^{32'}$ 及び R^{33} はHであり、且つ、 R^{32} は、クロロ若しくは $-CF_3$ から選択されるか、又は、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 、 $R^{32'}$ 及び R^{33} はHであり、且つ R^{31} はクロロであるか、又は $R^{31'}$ 、 R^{32} 、 $R^{32'}$ はHであり、且つ、 R^{31} 及び R^{33} は独立的に、H、クロロ若しくはフルオロから選択されるか、又は、 $R^{31'}$ 、 $R^{32'}$ 及び R^{33} はHであり、且つ、 R^{31} 及び R^{32} はクロロであるか、又は、 R^{31} 、 $R^{31'}$ 及び R^{33} はHであり、且つ、 R^{32} 及び $R^{32'}$ はクロロであり、より好ましくは、 R^{31} 、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 及び $R^{32'}$ はHであり、且つ、 R^{33} は、フルオロ、クロロ若しくはシアノから選択されるか、又は、 R^{31} 、 $R^{31'}$ 、 $R^{32'}$ 及び R^{33} はHであり、且つ、 R^{32} はクロロであるか、又は、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 、 $R^{32'}$ 及び R^{33} はHであり、且つ、 R^{31} はクロロであるか、又は、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 、 $R^{32'}$ はHであり、且つ、 R^{31} 及び R^{33} は独立的に、H、クロロ若しくはフルオロから選択され、更により好ましくは、 R^{31} 、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 及び $R^{32'}$ はHであり、且つ、 R^{33} はH、フルオロ若しくはクロロから選択されるか、又は、 $R^{31'}$ 、 R^{32} 、 $R^{32'}$ はHであり、且つ、 R^{31} 及び R^{33} はフルオロであり、 X^6 は化学式I f - 6について上記で規定した通りであり、 $R^{14'}$ は化学式I f - 7及びI f - 8について上記で規定した通りであり、好ましくは $R^{14'}$ はHであり、 R^{34} 及び R^{35} は、化学式I f - 7について上記で規定した通りであり、

10

ここで、

20

化学式I g - 1中、

R^1 はHであり、

X^2 はNであり、

Ar^1 は、任意に、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 C_1 -ハロアルキルから選択された一つ以上の基によって置換された、6員アリアルであり、

$R^{12'}$ 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は、独立的に、H、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、メトキシから選択される場合、

Ar^1 はフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,4,5-トリハロフェニル、4-シアノフェニル、4-($C_1 \sim C_3$ アルキル)フェニル、4-(C_1 ハロアルキル)フェニルであり、好ましくは、 Ar^1 は、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、4-トリル、4-トリフルオロメチルフェニルであり、

30

$R^{12'}$ 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 $R^{19'}$ 及び R^{20} はHであるか、又は、 $R^{12'}$ 、 R^{13} 、 R^{19} 、 $R^{19'}$ 及び R^{20} はHであり、且つ、 R^{18} はフルオロ、クロロであり、また、

化学式I g - 4中、

R^1 はHであり、

X^2 はNであり、

Ar^1 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 C_1 -ハロアルキルから選択される一つ以上の基によって任意に置換された、6員アリアルであり、

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} は、H、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、メトキシから独立的に選択され、

$R^{27'}$ 、 $R^{28'}$ 、 $R^{29'}$ 及び $R^{30'}$ は不存在であるか、又は、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} がHであり、且つ、 R^{27} がH、クロロ若しくはフルオロから選択される条件下でHである場合、

40

Ar^1 はフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,4,5-トリハロフェニル、4-シアノフェニル、

50

4 - (C1 ~ C3アルキル)フェニル、4 - (C1ハロアルキル)フェニルであり、好ましくは、Ar¹は、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、3 - フルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、3, 4, 5 - トリフルオロフェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - シアノフェニル、4 - トリル、4 - トリフルオロメチルフェニルであり、

R²⁷、R²⁸、R²⁹及びR³⁰はHであり、

R^{27'}、R^{28'}、R^{29'}及びR^{30'}は不存在であるか、又は、R²⁷、R²⁸、R²⁹及びR³⁰がHである条件下でHである。

【0040】

一実施形態において、化学式I g - 1、I g - 2、I g - 3、I g - 4、I g - 5、I g - 6、I g - 7及びI g - 8の化合物は、式中、X¹及びX²がNである化合物である。

【0041】

別の実施形態において、化学式I g - 1、I g - 2、I g - 3、I g - 4、I g - 5、I g - 6、I g - 7及びI g - 8の化合物は、式中、結合aは点線のくさびとして描かれており、R¹は、C1 ~ C4アルキル、アリール若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、任意に、ハロ若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって任意に置換されている、及び/又は、X¹及びX²はNである、化合物である。

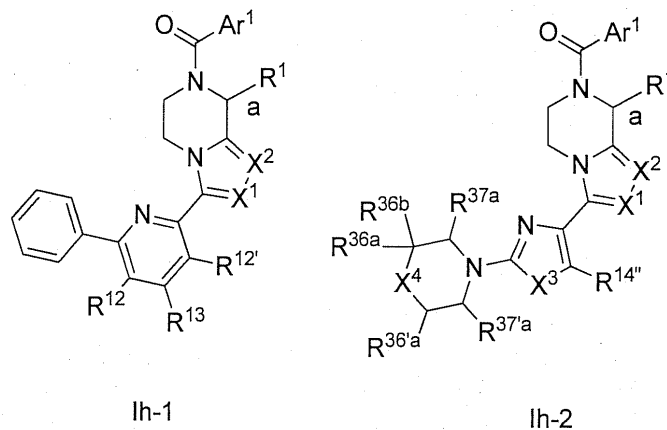
【0042】

更に別の実施形態において、化学式I g - 1、I g - 2、I g - 3、I g - 4、I g - 5、I g - 6、I g - 7及びI g - 8の化合物は、式中、結合aは実線のくさびとして描かれ、R^{1ha}、C1 ~ C4アルキル、アリール若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、任意に、ハロ若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって置換されている、及び/又は、X¹及びX²はNである、化合物である。

【0043】

化学式I f - 1及びI f - 2の他の好ましい化合物は、それぞれ、化学式I h - 1及びI h - 2の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化9】



式中、

aは、R¹をピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

Ar¹、R¹、X¹及びX²は、化学式I bについて上記で規定した通りであり、

R¹²、R^{12'}及びR¹³は、化学式I f - 1について上記で規定した通りであり、好ましくは、R¹²、R^{12'}及びR¹³はHであり、

R^{14''}はH又はメチルであり、

X³は、化学式I f - 2について上記で規定した通りであり、好ましくはX³はSであり

10

20

30

40

50

、
 X^4 は、 O 、 CH_2 、 CF_2 、 $C(CH_3)_2$ 、 $N-(C1 \sim C3 \text{アルキル})N$ -フェニルであり、好ましくは、 X^4 は O 、 CH_2 、 CF_2 、 N -メチル又は N -フェニルであり

、
 R^{36a} 、 R^{36b} 、 $R^{36'a}$ 、 R^{37a} 及び $R^{37'a}$ は、独立的に、 H 、 $C1 \sim C3$ アルキル、アルコキシ $C1 \sim C3$ アルキルから選択され、好ましくは、 R^{36a} 、 R^{36b} 、 R^{37a} 及び $R^{37'a}$ は H であり、且つ、 $R^{36'a}$ は H 、メチル、メトキシエチルであるか、又は、 R^{36a} 、 R^{36b} 、 $R^{37'a}$ は H であり、且つ、 R^{37a} 及び $R^{36'a}$ はメチルであるか、又は、 R^{36b} 、 R^{37a} 、 $R^{37'a}$ は H であり、且つ、 R^{36a} 及び $R^{36'a}$ はメチルであるか、又は、 $R^{36'a}$ 、 R^{37a} 、 $R^{37'a}$ は H であり、且つ、 R^{37a} 及び $R^{36'a}$ はメチルであるか、又は、 R^{36b} 、 R^{37a} 、 $R^{37'a}$ は H であり、且つ、 R^{36a} 及び $R^{36'a}$ はメチルであるか、又は、 $R^{36'a}$ 、 R^{37a} 、 $R^{37'a}$ は H であり、且つ、 R^{36a} 及び R^{36b} はメチルであるか、又は、 R^{36a} 、 R^{36b} 、 $R^{36'a}$ 、 R^{37a} は H であり、且つ、 $R^{37'a}$ はメトキシメチルである。

10

【0044】

一実施形態において、化学式 $Ih-1$ の化合物は、式中、 X^1 及び X^2 が N である化合物である。

【0045】

別の実施形態において、化学式 $Ih-1$ の化合物は、式中、結合 a が点線のくさびとして描かれており、及び/又は、 X^1 及び X^2 は N である化合物である。

20

【0046】

別の実施形態において、化学式 $Ih-1$ の化合物は、式中、結合 a が実線のくさびとして描かれており、及び/又は、 X^1 及び X^2 は N である化合物である。

【0047】

別の実施形態において、化学式 $Ih-2$ の化合物は、式中、 X^1 及び X^2 が N である化合物である。

【0048】

別の実施形態において、化学式 $Ih-2$ の化合物は、式中、結合 a は点線のくさびとして描かれており、及び/又は、 X^1 及び X^2 は N である化合物である。本実施形態の一変
 化形において、化学式 $Ih-2$ の化合物は、式中、結合 a が点線のくさびとして描かれて
 おり、 X^1 及び X^2 が N であり、且つ、 R^{36a} 、 R^{36b} 、 $R^{36'a}$ 、 R^{37a} 及び
 $R^{37'a}$ が H である、化合物である。

30

【0049】

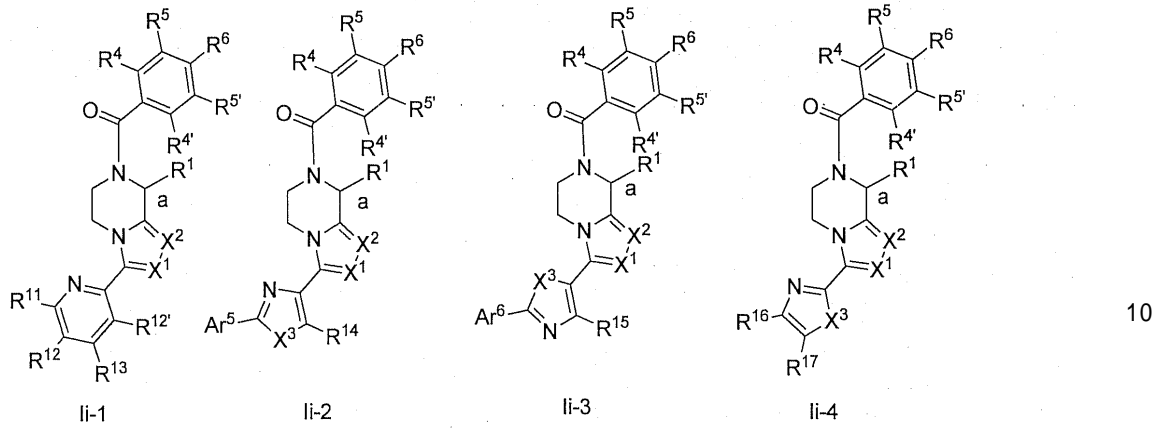
更に別の実施形態において、化学式 $Ih-2$ の化合物は、式中、結合 a は実線のくさびとして描かれており、及び/又は、 X^1 及び X^2 は N である化合物である。本実施形態の一
 変化形において、化学式 $Ih-2$ の化合物は、式中、結合 a が実線のくさびとして描か
 れており、 X^1 及び X^2 は N であり、且つ、 R^{36a} 、 R^{36b} 、 $R^{36'a}$ 、 R^{37a}
 及び $R^{37'a}$ が H である、化合物である。

【0050】

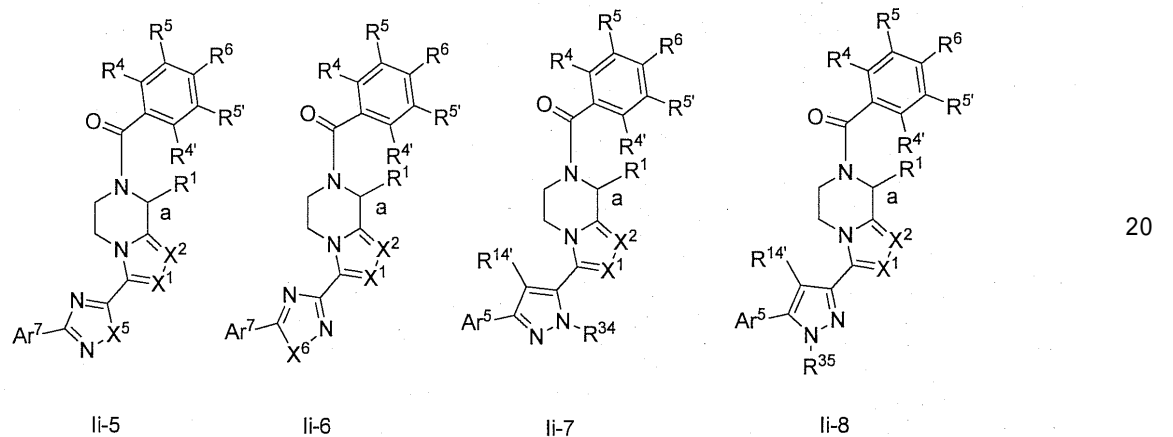
化学式 Ic の他の好ましい化合物は、化学式 $Ii-1$ 、 $Ii-2$ 、 $Ii-3$ 、 $Ii-4$ 、 $Ii-5$ 、 $Ii-6$ 、 $Ii-7$ 、 $Ii-8$ 、 $Ij-1$ 、 $Ij-2$ 、 $Ij-3$ 、 $Ij-4$ 、 $Ij-5$ 、 $Ij-6$ 、 $Ij-7$ 、 $Ij-8$ 、 $Ik-1$ 、 $Ik-2$ 、 $Ik-3$ 、 $Ik-4$ 、 $Ik-5$ 、 $Ik-6$ 、 $Ik-7$ 、 $Ik-8$ 、 $Ii'-1$ 、 $Ii'-2$ 、 $Ii'-3$ 、 $Ii'-4$ 、 $Ii'-5$ 、 $Ii'-6$ 、 $Ii'-7$ 、 $Ii'-8$ の化合物及びそれらの薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

40

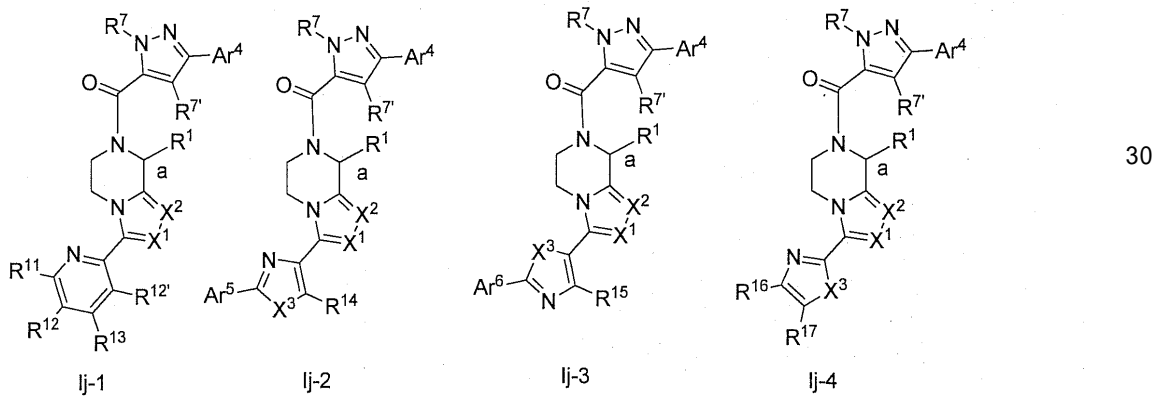
【化10】



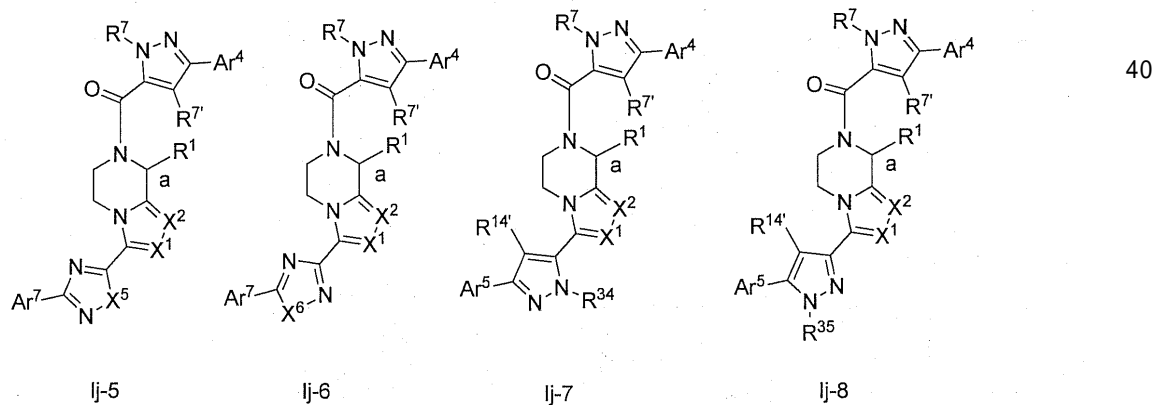
10



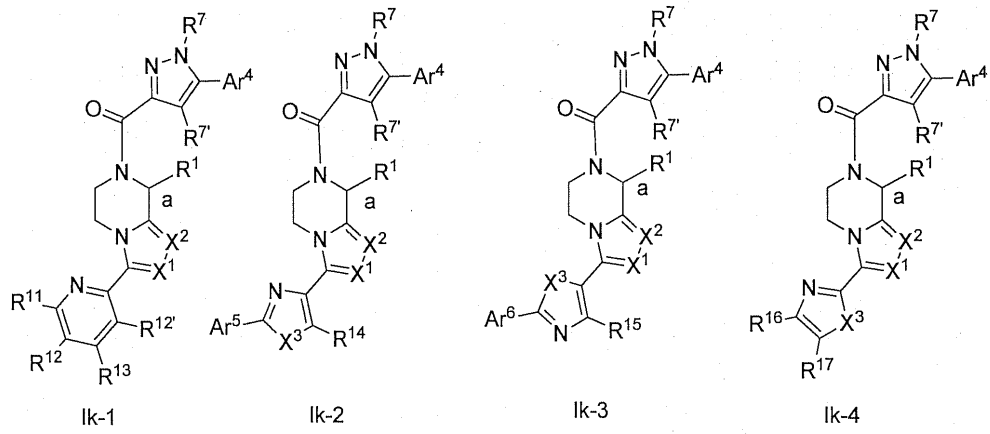
20



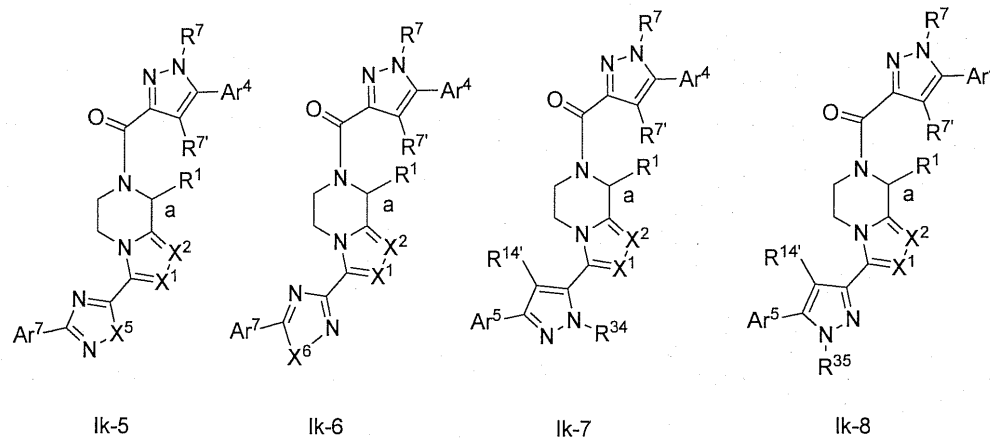
30



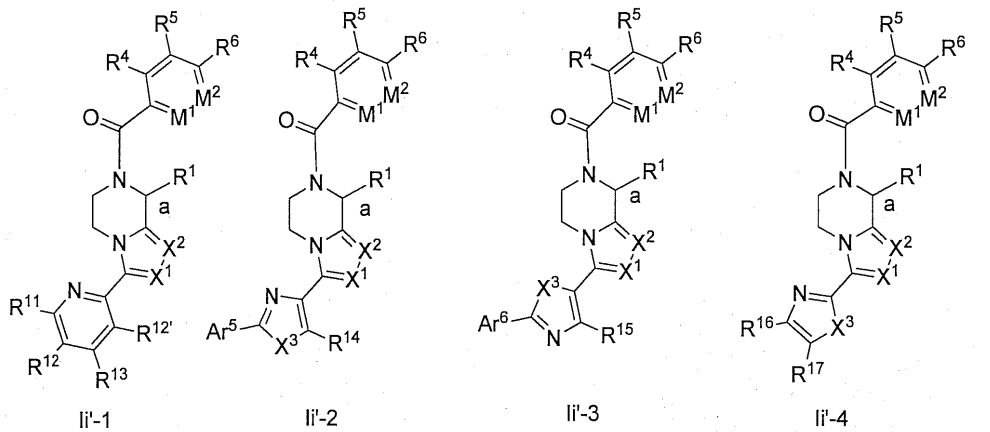
40



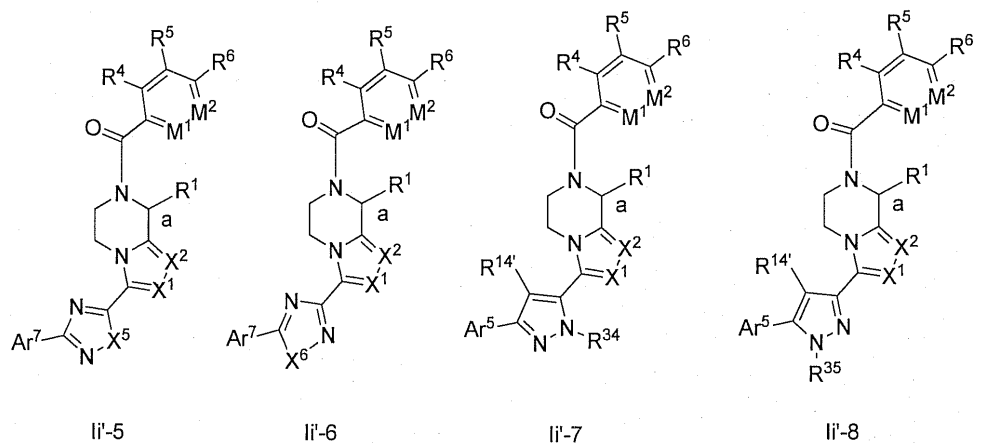
10



20



30



40

50

式中、

aは、R¹をピペラジン部分に結びつける結合を指し、
 R¹、X¹及びX²は、化学式I bについて上記で規定した通りであり、
 R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}及びR⁶は、化学式I d - 1について上記で規定した通りであり、
 Ar⁴、R⁷及びR^{7'}は、化学式I d - 2及びI d - 3について上記で規定した通りであり、
 M¹及びM²は、化学式I d - 4について上記で規定した通りであり、
 R¹¹、R¹²、R^{12'}及びR¹³は、化学式I f - 1について上記で規定した通りであり、
 Ar⁵、R¹⁴及びX³は、化学式I f - 2について上記で規定した通りであり、
 Ar⁶及びR¹⁵は、化学式I f - 3について上記で規定した通りであり、
 R¹⁶及びR¹⁷は、化学式I f - 4について上記で規定した通りであり、
 Ar⁷及びX⁵は、化学式I f - 5について上記で規定した通りであり、
 X⁶は、化学式I f - 6について上記で規定した通りであり、
 R^{14'}、R³⁴及びR³⁵は、化学式I f - 7及びI f - 8について上記で規定した通りである。

10

【0051】

化学式I i - 1、I i - 2、I i - 3、I i - 4、I i - 5、I i - 6、I i - 7、I i - 8、I j - 1、I j - 2、I j - 3、I j - 4、I j - 5、I j - 6、I j - 7、I j - 8、I k - 1、I k - 2、I k - 3、I k - 4、I k - 5、I k - 6、I k - 7、I k - 8、I i' - 1、I i' - 2、I i' - 3、I i' - 4、I i' - 5、I i' - 6、I i' - 7及びI i' - 8の化合物において、化学式I i - 1、I i - 2、I i - 3、I i - 4、I i - 5、I i - 6、I i - 7、I i - 8、I j - 1、I j - 2、I j - 3、I j - 4、I j - 5、I j - 6、I j - 7、I j - 8、I i' - 1、I i' - 2、I i' - 3、I i' - 4、I i' - 5、I i' - 6、I i' - 7及びI i' - 8の化合物が好ましい。

20

【0052】

一実施形態において、I i - 1、I i - 2、I i - 3、I i - 4、I i - 5、I i - 6、I i - 7、I i - 8、I j - 1、I j - 2、I j - 3、I j - 4、I j - 5、I j - 6、I j - 7、I j - 8、I i' - 1、I i' - 2、I i' - 3、I i' - 4、I i' - 5、I i' - 6、I i' - 7及びI i' - 8の化合物は、式中、X¹及びX²がNである化合物である。

30

【0053】

別の実施形態において、I i - 1、I i - 2、I i - 3、I i - 4、I i - 5、I i - 6、I i - 7、I i - 8、I j - 1、I j - 2、I j - 3、I j - 4、I j - 5、I j - 6、I j - 7、I j - 8、I i' - 1、I i' - 2、I i' - 3、I i' - 4、I i' - 5、I i' - 6、I i' - 7及びI i' - 8の化合物は、式中、結合aが点線のくさびとして描かれており、R¹はC₁~C₄アルキル、アリール、若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、八口、若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の置換基によって任意に置換される、及び/又はX¹及びX²がNである、化合物である。

40

【0054】

更に別の実施形態において、I i - 1、I i - 2、I i - 3、I i - 4、I i - 5、I i - 6、I i - 7、I i - 8、I j - 1、I j - 2、I j - 3、I j - 4、I j - 5、I j - 6、I j - 7、I j - 8、I i' - 1、I i' - 2、I i' - 3、I i' - 4、I i' - 5、I i' - 6、I i' - 7及びI i' - 8の化合物は、式中、結合aが実線のくさびとして描かれており、R¹はC₁~C₄アルキル、アリール、若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、八口、若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の置換基によって任意に置換される、及び/又はX

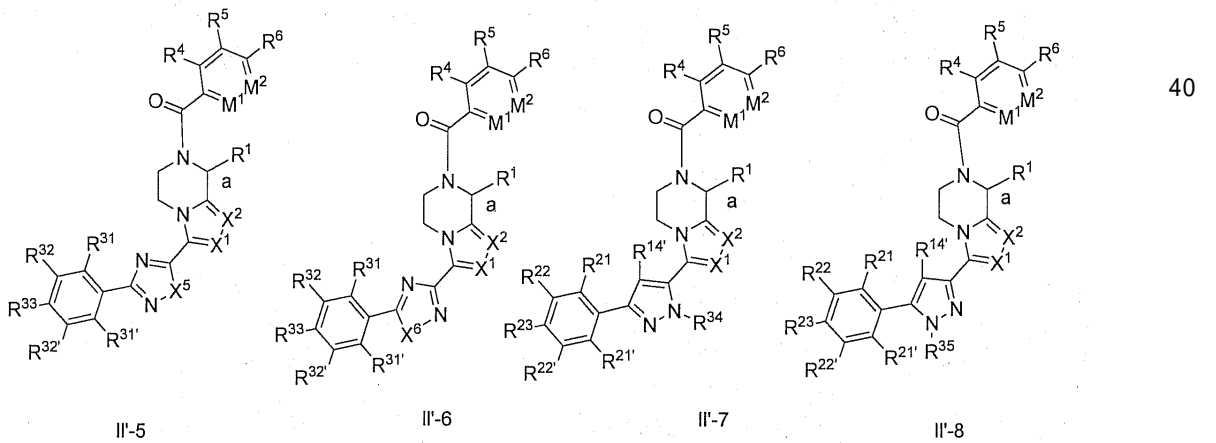
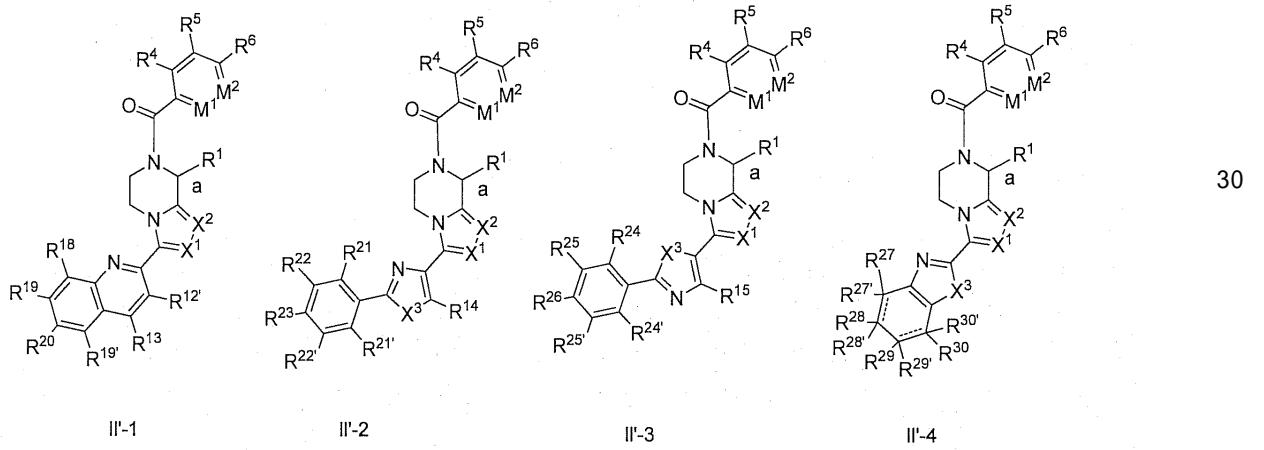
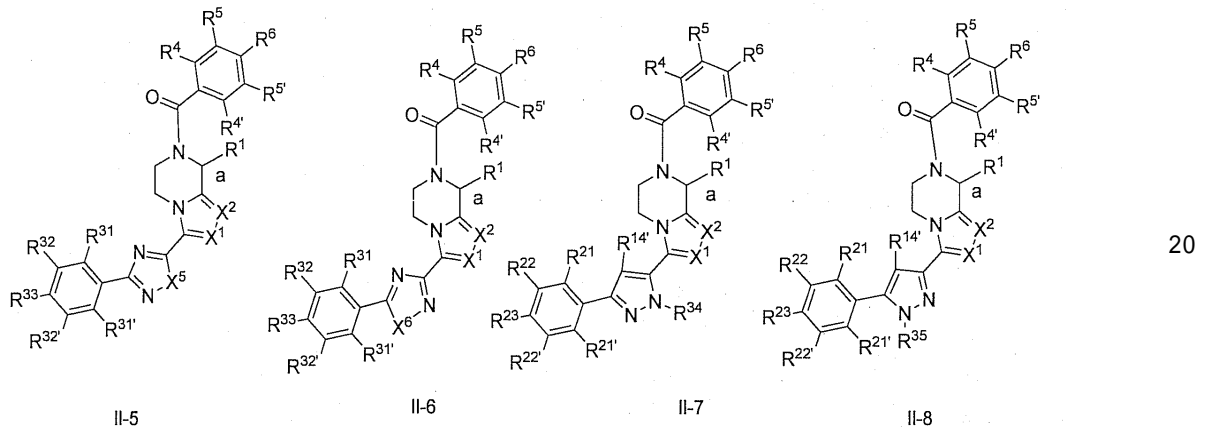
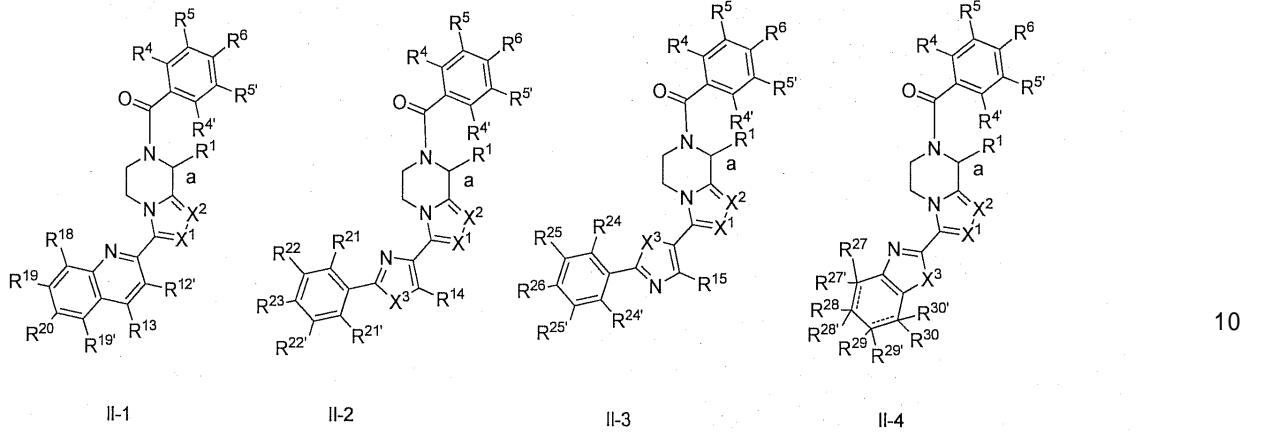
50

¹ 及び X² が N である、化合物である。

【 0 0 5 5 】

化学式 I i - 1、I i - 2、I i - 3、I i - 4、I i - 5、I i - 6、I i - 7、I i - 8、I j - 1、I j - 2、I j - 3、I j - 4、I j - 5、I j - 6、I j - 7、I j - 8、I i ' - 1、I i ' - 2、I i ' - 3、I i ' - 4、I i ' - 5、I i ' - 6、I i ' - 7 及び I i ' - 8 の好ましい化合物は、それぞれ、化学式 I l - 1、I l - 2、I l - 3、I l - 4、I l - 5、I l - 6、I l - 7、I l - 8、I l ' - 1、I l ' - 2、I l ' - 3、I l ' - 4、I l ' - 5、I l ' - 6、I l ' - 7、I l ' - 8 の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化 1 1】



10

20

30

40

50

式中、

aは、R¹をピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

R¹、X¹及びX²は、化学式I bについて上記で規定した通りであり、

R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}及びR⁶は、化学式I d - 1について上記で規定した通りであり、

M¹及びM²は、化学式I d - 4について上記で規定した通りであり、

R^{1 2'}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 4'}、R^{1 5}、R^{1 8}、R^{1 9}、R^{1 9'}、R^{2 0}、R^{2 1}、R^{2 1'}、R^{2 2}、R^{2 2'}、R^{2 3}、R^{2 4}、R^{2 4'}、R^{2 5}、R^{2 5'}、R^{2 6}、R^{2 7}、R^{2 7'}、R^{2 8}、R^{2 8'}、R^{2 9}、R^{2 9'}、R^{3 0}、R^{3 0'}、R^{3 1}、R^{3 1'}、R^{3 2}、R^{3 2'}、R^{3 3}、R^{3 4}、R^{3 5}、X³、X⁵、X⁶及び、
点線によって表されている二つの結合は、化学式I g - 1、I g - 2、I g - 3、I g - 4、I g - 5、I g - 6、I g - 7及びI g - 8について上記で規定した通りである。

10

【0056】

一実施形態において、化学式I l - 1、I l - 2、I l - 3、I l - 4、I l - 5、I l - 7、I l - 8、I l' - 1、I l' - 2、I l' - 3、I l' - 4、I l' - 5、I l' - 6、I l' - 7、及びI l' - 8の化合物は、式中、X¹及びX²がNである化合物である。

【0057】

別の実施形態において、化学式I l - 1、I l - 2、I l - 3、I l - 4、I l - 5、I l - 6、I l - 7、I l - 8、I l' - 1、I l' - 2、I l' - 3、I l' - 4、I l' - 5、I l' - 6、I l' - 7及びI l' - 8の化合物は、式中、結合aは点線のくさびとして描かれ、R¹は、C₁～C₄アルキル、アリール若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、ハロ若しくはヒドロキシから選択された一つ以上の基によって任意に置換され、及び/又は、X¹及びX²はNである化合物である。

20

【0058】

更に別の実施形態において、化学式I l - 1、I l - 2、I l - 3、I l - 4、I l - 5、I l - 6、I l - 7、I l - 8、I l' - 1、I l' - 2、I l' - 3、I l' - 4、I l' - 5、I l' - 6、I l' - 7及びI l' - 8の化合物は、式中、結合aは実線のくさびとして描かれ、R¹は、C₁～C₄アルキル、アリール若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、ハロ若しくはヒドロキシから選択された一つ以上の基によって任意に置換され、及び/又は、X¹及びX²はNである化合物である。

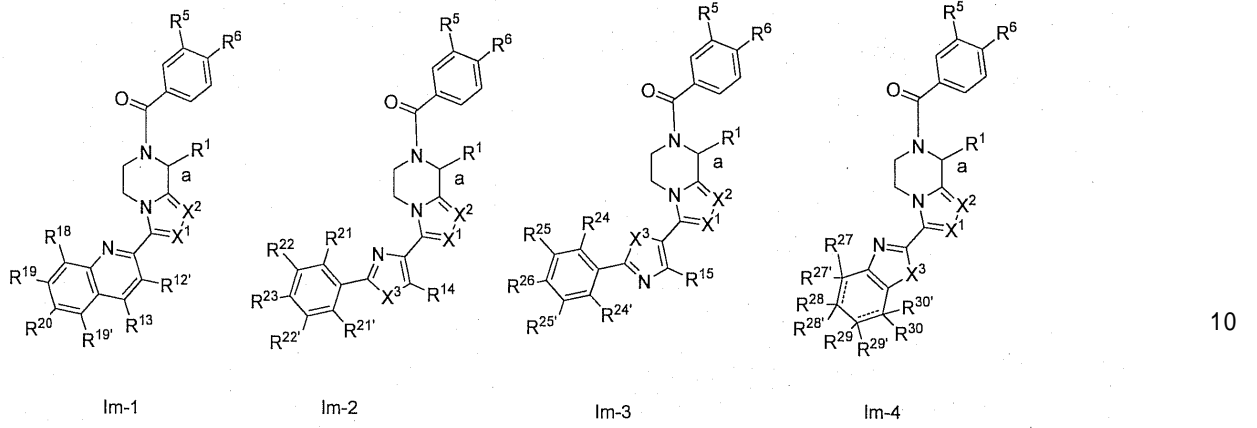
30

【0059】

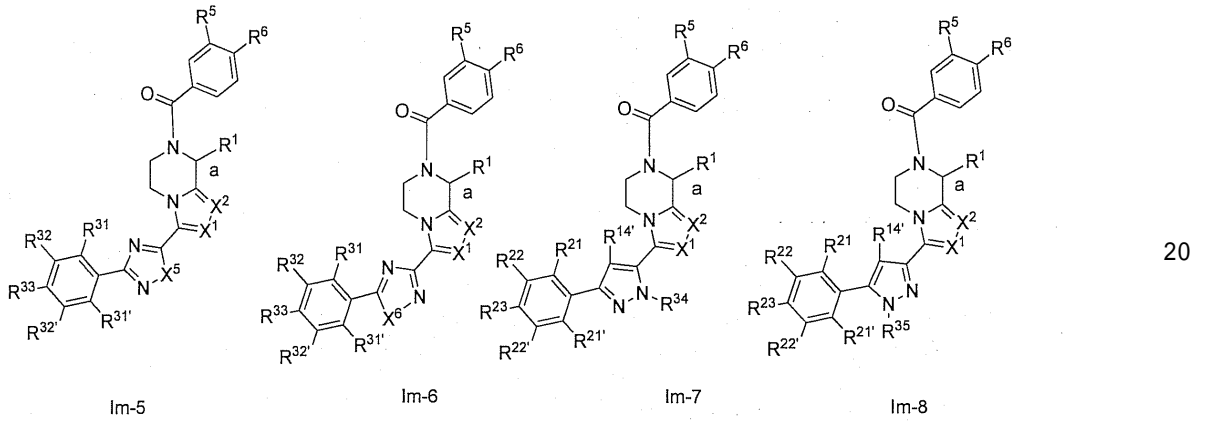
化学式I l - 1、I l - 2、I l - 3、I l - 4、I l - 5、I l - 6、I l - 7、I l - 8、I l' - 1、I l' - 2、I l' - 3、I l' - 4、I l' - 5、I l' - 6、I l' - 7及びI l' - 8の好ましい化合物は、それぞれ、化学式I m - 1、I m - 2、I m - 3、I m - 4、I m - 5、I m - 6、I m - 7、I m - 8、I m' - 1、I m' - 2、I m' - 3、I m' - 4、I m' - 5、I m' - 6、I m' - 7及びI m' - 8の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物であり、

40

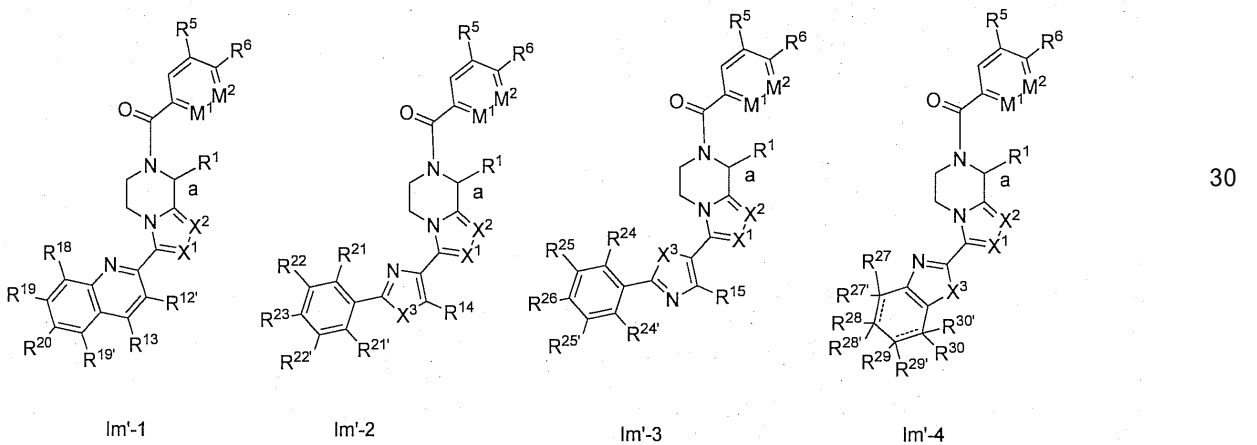
【化 1 2】



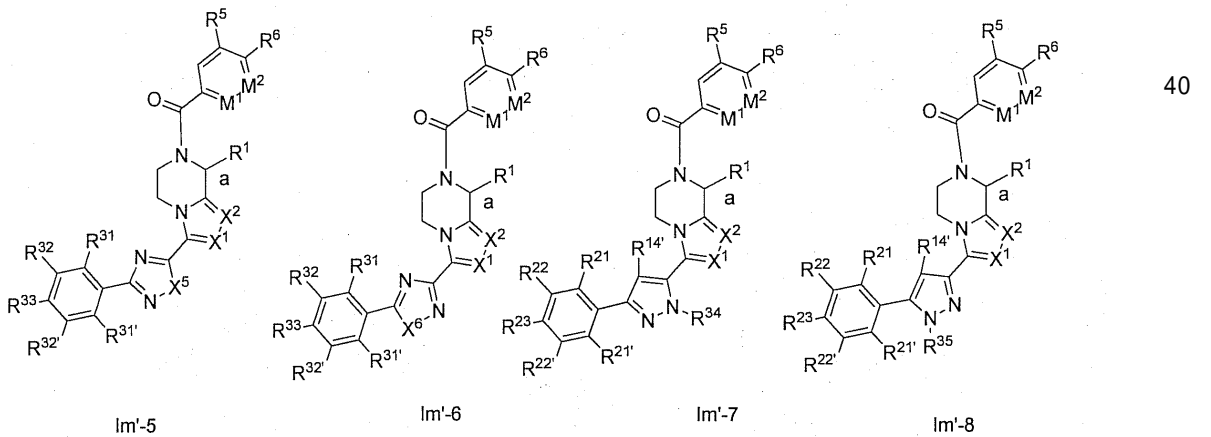
10



20



30



40

50

式中、

aはR¹をピペラジン部分へ結びつける結合を指し、

R¹、X¹及びX²は、化学式I bについて上記で規定した通りであり、

R⁵及びR⁶は、化学式I e - 1について上記で規定した通りであり、

M¹及びM²は、化学式I e - 3について上記で規定した通りであり、

R^{12'}、R¹³、R¹⁴、R^{14'}、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹、R^{19'}、R²⁰、R²¹、R^{21'}、R²²、R^{22'}、R²³、R²⁴、R^{24'}、R²⁵、R^{25'}、R²⁶、R²⁷、R^{27'}、R²⁸、R^{28'}、R²⁹、R^{29'}、R³⁰、R^{30'}、R³¹、R^{31'}、R³²、R^{32'}、R³³、R³⁴、R³⁵、X³、X⁵、X⁶及び点線
 線で表された二つの結合は、化学式I g - 1、I g - 2、I g - 3、I g - 4、I g - 5
 、I g - 6、I g - 7及びI g - 8について上記で規定した通りである。

10

【0060】

一実施形態において、化学式I m - 1、I m - 2、I m - 3、I m - 4、I m - 5、I m - 6、I m - 7、I m - 8、I m' - 1、I m' - 2、I m' - 3、I m' - 4、I m' - 5、I m' - 6、I m' - 7及びI m' - 8の化合物は、式中、X¹及びX²がNである化合物である。

【0061】

別の実施形態において、化学式I m - 1、I m - 2、I m - 3、I m - 4、I m - 5、I m - 6、I m - 7、I m - 8、I m' - 1、I m' - 2、I m' - 3、I m' - 4、I m' - 5、I m' - 6、I m' - 7及びI m' - 8の化合物は、式中、結合aが点線のくさびとして描かれ、R¹は、C1～C4アルキル、アリール若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、ハロ若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって任意に置換され、及び/又はX¹及びX²はNである化合物である。

20

【0062】

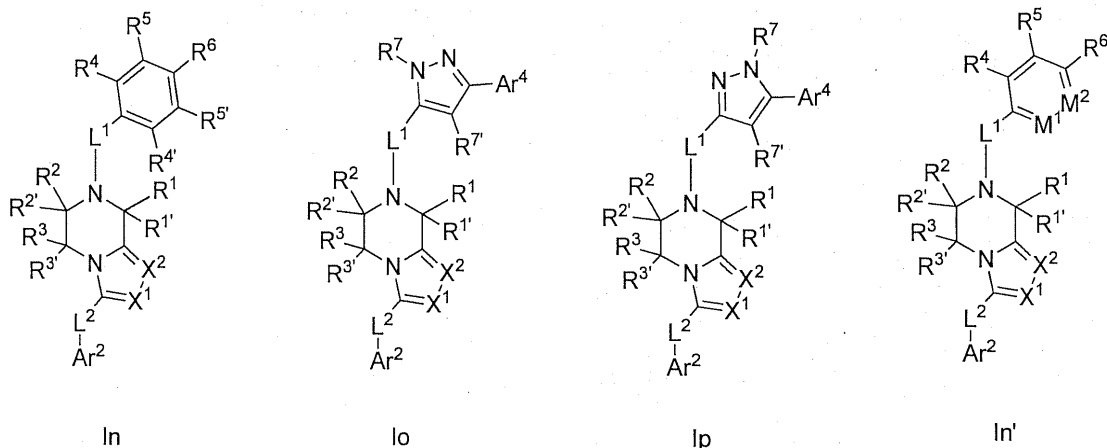
更に別の実施形態において、化学式I m - 1、I m - 2、I m - 3、I m - 4、I m - 5、I m - 6、I m - 7、I m - 8、I m' - 1、I m' - 2、I m' - 3、I m' - 4、I m' - 5、I m' - 6、I m' - 7及びI m' - 8の化合物は、式中、結合aが実線のくさびとして描かれ、R¹は、C1～C4アルキル、アリール若しくはアラルキル基から成る群から選択され、各アルキル、アリール若しくはアラルキル基は、ハロ若しくはヒドロキシルから選択された一つ以上の基によって任意に置換され、及び/又はX¹及びX²はNである化合物である。

30

【0063】

化学式Iの他の好ましい化合物は、化学式I n、I o、I p及びI n'の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化13】



40

式中、

Ar²、L¹、L²、R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、X¹及びX²は、化

50

学式 I について上記で規定した通りであり、

R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 及び R^6 は、化学式 I d - 1 について上記で規定した通りであり、

Ar^4 、 R^7 及び $R^{7'}$ は、化学式 I d - 2 及び I d - 3 について上記で規定した通りであり、

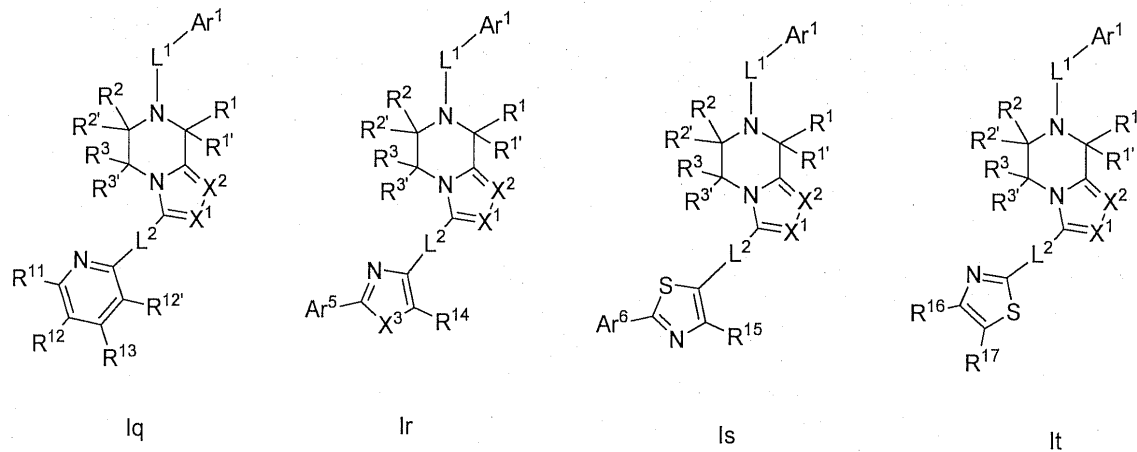
M^1 及び M^2 は、化学式 I d - 4 について上記で規定した通りであり、

化学式 I n、I o 及び I p の好ましい化合物は、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$ が H である化合物である。

【0064】

化学式 I の更に他の好ましい化合物は、化学式 I q、I r、I s 及び I t の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化14】



式中、

Ar^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 X^1 及び X^2 は、化学式 I について上記で規定した通りであり。

R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ 及び R^{13} は、化学式 I f - 1 について上記で規定した通りであり、

Ar^5 、 R^{14} 及び X^3 は、化学式 I f - 2 について上記で規定した通りであり、

Ar^6 及び R^{15} は、化学式 I f - 3 について上記で規定した通りであり、

R^{16} 及び R^{17} は、化学式 I f - 4 について上記で規定した通りである。

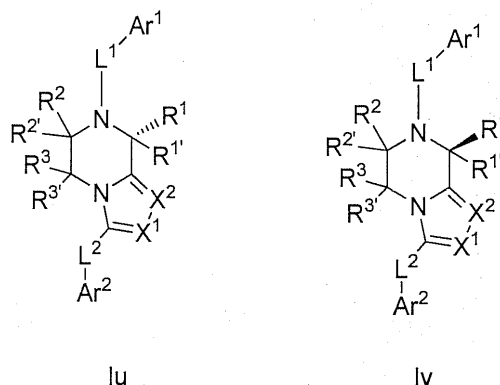
【0065】

化学式 I q、I r、I s 及び I t の好ましい化合物は、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$ が H である化合物である。

【0066】

化学式 I の他の好ましい化合物は、化学式 I u 及び I v の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化15】



式中、

10

20

30

40

50

Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 X^1 及び X^2 は、化学式 I について上記で規定した通りであり、且つ、 R^1 及び $R^{1'}$ は、異なっている。

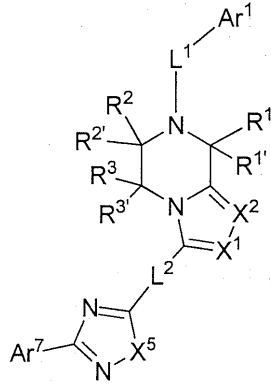
【0067】

化学式 I u 及び I v の好ましい化合物は、式中、 X^1 及び X^2 が両方 N である化合物である。

【0068】

化学式 I の更に他の好ましい化合物は、化学式 I w の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化16】



Iw

式中、

Ar^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 X^1 及び X^2 は、化学式 I について上記で規定した通りであり、

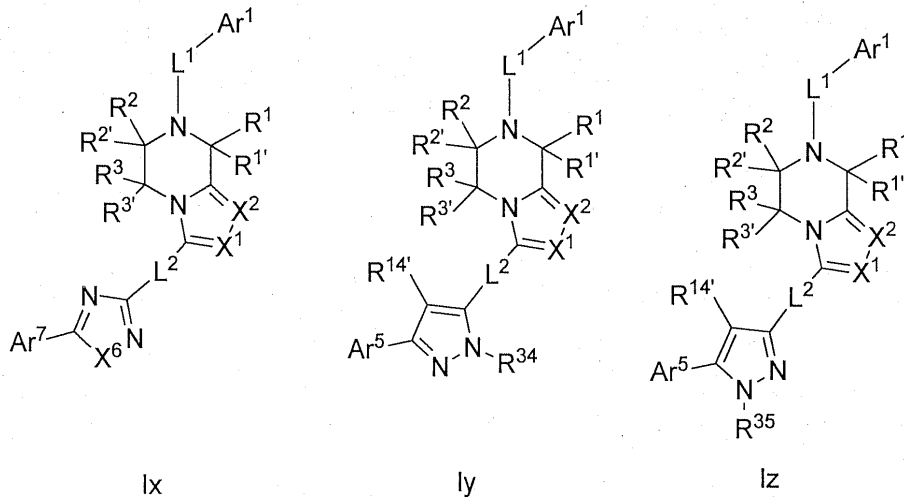
Ar^7 及び X^5 は、化学式 I f - 5 について上記で規定した通りであり、

化学式 I w の好ましい化合物は、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$ が H である化合物である。

【0069】

化学式 I の更に他の好ましい化合物は、化学式 I x、I y 及び I z の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物であり、

【化17】



Ix

Iy

Iz

式中、

Ar^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 X^1 及び X^2 は、化

10

20

30

40

50

学式 I について上記で規定した通りであり、
 Ar^5 、 Ar^7 、 $R^{1'4'}$ 、 $R^{3'4}$ 、 $R^{3'5}$ 及び X^6 は、化学式 I f - 6、I f - 7 及び
I f - 8 について上記で規定した通りである。

【0070】

化学式 I x、I y、及び I z の好ましい化合物は、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$
が H であり、及び / 又は $R^{1'4'}$ が H である、化合物である。

【0071】

本発明の特に好ましい化合物は、以下の表 1 中に記載された化合物である。

【表1】

表1

化合物	名前	(M+H) ⁺
1	(4-フルオロフェニル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	324.3
2	(4-クロロフェニル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	340.8
3	(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ -[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	406.8
4	(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒ ドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	441.3
5	(3,4-ジクロロフェニル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	375.2
6	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	382.4
7	(4-フルオロフェニル) (3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	374.4
8	(4-フルオロフェニル) (3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリ アゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	406.4
9	(4-フルオロフェニル) (3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]ト リアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	415.5
10	(3-(5-クロロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン -7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタノン	358.8
11	(4-フルオロフェニル) (3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	338.4
12	(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	338.4
13	(3-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒ ドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	441.3
14	(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イ ル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	455.3
15	(4-フルオロフェニル) (3-(イソキノリン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	374.4
16	(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ -[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	400.4
17	(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イ ル) (3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン	440.4
18	(3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル) (3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒ ドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	464.5

10

20

30

40

19	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(キノリン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	432.5
20	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	473.6
21	(3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	388.5
22	(4-フルオロフェニル)(3-(8-フルオロキノリン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	392.4
23	(3-(8-クロロキノリン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	408.8
24	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	474.4
25	(4-フルオロフェニル)(3-(6-フェニルピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	400.4
26	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	464.6
27	(4-フルオロフェニル)(3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	384.4
28	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	474.4
29	(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	442.4
30	(3-(2-(2, 3-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	475.3
31	(3-(2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	440.9
32	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	424.4
33	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	413.5
34	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	490.6
35	(3-(2-(2, 4-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	475.3
36	(3-(2-(3, 5-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	475.3

10

20

30

40

37	(4-フルオロフェニル) (3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	393.4	
38	(4-フルオロフェニル) (3-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	409.4	
39	(4-フルオロフェニル) (3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	392.3	
40	(3-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタノン	466.5	10
41	(4-フルオロフェニル) (8-(4-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	500.5	
42	(3-(2-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタノン	440.9	
43	(4-フルオロフェニル) (8-イソプロピル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	448.5	
44	(R)-(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	338.4	20
45	(R)-(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	420.5	
46	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	487.6	
47	(4-フルオロフェニル) (3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	390.4	
48	(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	404.4	
49	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	462.5	30
50	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	448.5	
51	(4-フルオロフェニル) (8-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	450.5	
52	(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	429.5	
53	(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	505.6	40
54	(3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	470.6	
55	(3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	479.6	

56	(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	493.6	
57	(4-フルオロフェニル)(3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	406.4	
58	(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	440.9	
59	(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン -7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	380.4	10
60	(8,8-ジメチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	434.5	
61	(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	388.4	
62	(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	484.6	20
63	(3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジ ン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)メタノン	470.6	
64	(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)メタノン	484.6	
65	(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン -7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	452.5	
66	(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	505.0	30
67	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒド ロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	499.0	
68	(R)-(3-(2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	454.9	
69	(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イ ル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	438.5	
70	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル -5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	438.5	40
71	(R)-(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル -5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	438.5	

72	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	492.6
73	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	488.6
74	(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	454.9
75	(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	434.5
76	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	496.6
77	(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	456.5
78	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	502.6
79	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	514.6
80	(3-(2-(2, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	520.6
81	ナフタレン-1-イル(3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	356.4
82	(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	420.9
83	(5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	420.9
84	(8-メチル-3-(5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	469.5
85	(8-メチル-3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	469.5
86	(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-4-イル)-8-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	486.5
87	2-(7-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)キノリン	410.4

10

20

30

40

89	2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)エタノン	388.4
90	(5-フェニルピリジン-2-イル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	433.5
91	(6-フェニルピリジン-3-イル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	433.5
92	(2-フェニルピリミジン-5-イル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	434.5
93	(4-フェニルシクロヘキシル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	438.5
94	シクロヘキシル(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	362.4
95	3-メチル-1-(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ブタン-1-オン	336.4
96	[1,1'-ビフェニル]-2-イル(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	432.5
97	(4-(フラン-3-イル)フェニル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	422.5
98	(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	434.5
99	(9-メチル-9H-カルバゾール-2-イル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	459.5
100	(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	434.5
101	(4-(ピラジン-2-イル)フェニル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	434.5
102	(4-(ピリダジン-3-イル)フェニル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	434.5
103	4'-(3-(キノリン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル	457.5
104	1-(4-(3-(キノリン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)フェニル)ピペリジン-2-オン	453.5
105	(4-モルホリノフェニル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	441.5
106	(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	450.5
107	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	502.6

10

20

30

40

108	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	502.6
109	(3,4-ジクロロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	489.4
110	(3,4-ジフルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	456.5
111	(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	472.9
112	(4-クロロ-3-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	472.9
113	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(3,4,5-トリフルオロフェニル)メタノン	474.4
114	(8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	468.5
115	(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	388.4
117	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	446.5
118	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	487.6
119	(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(6-フェニルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	414.4
120	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	478.6
121	(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	398.5
122	(R)-(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	456.5
123	(R)-(3-(2-(2,3-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	489.4

10

20

30

40

126	(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	504.6	
127	(R)-(3-(2-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	489.4	
128	(R)-(3-(2-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	454.9	
130	(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	404.4	10
131	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	462.5	
133	(R)-(4-フルオロフェニル)(8-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	450.5	
134	(R)-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	505.6	
135	(R)-(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	484.6	20
136	(R)-(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	493.6	
138	(R)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	420.5	
139	(R)-(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	454.9	
142	(R)-(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)メタノン	484.6	
144	(R)-(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	452.5	30
145	(R)-(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	519.1	
146	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	513.0	
149	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	492.6	
150	(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	502.6	40
152	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	496.6	

155	(R)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	514.6	
156	(R)-(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	520.6	
157	(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	483.6	
158	(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	483.6	10
159	(S)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	338.4	
160	(S)-(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	438.5	
161	(S)-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	505.6	
162	(S)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	388.4	20
163	(S)-(8-メチル-3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	452.5	
164	(S)-(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	438.5	
165	(S)-(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	520.6	
166	(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	420.5	30
167	(S)-(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	420.5	
168	(S)-(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	487.5	
169	(R)-(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	487.5	
170	(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	506.6	40
171	(3-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	455.5	
172	(4-フルオロフェニル)(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	391.4	

173	(4-フルオロフェニル) (3-(5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	391.4
174	(3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル) メタノン	455.5
175	(4-フルオロフェニル) (3-(3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	409.4
176	(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル) メタノン	473.5
177	(3-(3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル) メタノン	491.5
178	(4-フルオロフェニル) (3-(5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリazol-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	390.4
179	(3-(5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル) メタノン	454.5
180	(4-フルオロフェニル) (3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	424.4
181	(3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル) メタノン	488.6
182	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	482.5
183	(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) (3-(2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	500.5
185	(3-(3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル) メタノン	491.5
186	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-((4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾ1-1-イル)メチル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	537.4
187	(3-(2-((4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾ1-1-イル)メチル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) メタノン	555.4
188	(3-(2-(4-クロロベンジル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル) メタノン	454.9
189	(3-(2-(4-クロロベンジル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル) メタノン	519.1
190	(4-フルオロフェニル) (3-(2-(p-トリル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	420.5
191	(4-(チオフェン-2-イル)フェニル) (3-(2-(p-トリル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	484.6
192	[1, 1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(p-トリル)チアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノン	478.6

10

20

30

40

193	(4-フルオロフェニル) (3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	412.5
194	(4-(チオフェン-2-イル)フェニル) (3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	476.6
195	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	470.6
196	(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (3-(2-(チオフェン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	488.6
198	(3-(2-(((4-クロロフェニル)スルホニル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	583.1
199	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(((4-クロロフェニル)スルホニル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	577.1
200	(3-(2-(((4-クロロフェニル)スルホニル)メチル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタノン	595.1
201	(4-フルオロフェニル) (3-(2-(2-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	436.5
202	(3-(2-(2-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	500.6
203	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(2-(2-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	494.6
204	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	467.5
205	(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) (3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	485.5
206	(4-フルオロフェニル) (3-(2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	424.4
207	(3-(2-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	488.6
208	(4-フルオロフェニル) (3-(2-イソプロピルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	372.4
209	(3-(3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	487.5
211	(3-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	471.6
212	(4-フルオロフェニル) (3-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	407.4
213	(3-(2-(4-ブromoフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	549.5

10

20

30

40

214	(3-(2-(4-プロモフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	485.3
215	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(5-メチルチオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	516.6
216	4-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-カルボニル)ベンゾニトリル	445.5
217	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	449.5
218	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	407.4
219	(3-(2-(キノリン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	521.6
220	(3-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	467.6
221	(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	449.5
222	(3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	467.6
223	(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	467.5
224	(3-(2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	471.6
225	(4-フルオロフェニル)(3-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	403.4
226	(3-(2-(ピリミジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	472.6
227	(5)-(8-メチル-3-(2-モルホリノチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	493.6
228	(3-(2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	471.6
229	(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	513.6
230	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	407.4
231	フェニル(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	306.3
232	(3-(ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(p-トリル)メタノン	320.4
233	(5)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(2-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)メタノン	516.6

10

20

30

40

234	(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(2-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)メタノン	516.6
235	(3-(2-(ピラジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	472.6
236	4-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)ベンゾニトリル	495.6
237	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピラジン-2-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	408.4
238	(4-フルオロフェニル)(3-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	403.4
239	(3-(2-(4-モルホリノフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	555.7
240	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-モルホリノフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	491.6
241	(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	568.7
242	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	504.6
243	(3-(2-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	553.7
244	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	489.6
245	(3-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	539.7
246	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	475.6
247	(3-(2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	477.6
248	(3-(2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	463.6
249	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	399.5
250	(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	492.6
251	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	428.5
252	(3-(1-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	467.6
253	(4-(ジメチルアミノ)フェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	449.5

10

20

30

40

254	(3-(1-(2-メトキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	511.6
255	(4-フルオロフェニル)(3-(1-(2-メトキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	447.5
256	(3-(2-イソブチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	450.6
257	(3-(2-(2-(2-メトキシエチル)モルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	537.7
258	(3-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン	449.5
259	(4-フルオロフェニル)(3-(2-イソブチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	386.5
260	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	423.5
261	(3-(2-(2,5-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	507.6
262	(3-(2-(2-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	486.6
263	(3-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	513.6
265	(3-(2-(2,6-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	507.6
266	(3-(2-(2,2-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	507.6
267	(3-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	453.5
268	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(3-メチルチオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	516.6
269	(4-フルオロフェニル)(3-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	389.4
270	(R)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(3-メチルチオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	516.6
271	(4-フルオロフェニル)(3-(2-(2-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	422.4
272	(S)-(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(3-メチルチオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	516.6
273	(3-(2-(2-メチルモルホリノ)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン	493.6

10

20

30

40

274	(3-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	505.7
275	(3-(5-メチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	408.5
276	(3-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタノン	441.5
277	(4-フルオロフェニル) (3-(2-(2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	457.5
278	(4-フルオロフェニル) (8-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	352.4
279	(3-(2-(2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	521.7
280	tert-ブチル (2-(2-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート	629.8
281	(3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	530.6
282	(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	529.6
283	N-(4-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	563.7
284	(3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	497.6
285	(3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	497.6
286	[1,1'-ビフェニル]-4-イル(8-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	410.5
287	(8-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	416.5
288	(3-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	520.6
289	(3-(2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	513.6
290	(3-(2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル) (4-フルオロフェニル)メタノン	449.5
291	N-(3-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	563.7
292	N-(2-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	563.7

10

20

30

40

293	(3-(キノリン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	437.5	
294	(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	507.0	
295	(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	521.0	
296	(3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	555.4	10
297	(5-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン	521.0	
298	tert-ブチル(2-(3-フェニル-5-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメート	596.7	
299	tert-ブチル(2-(5-フェニル-3-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメート	596.7	
300	(3-(2-(2-ブロモフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	549.5	20
301	(3-(2-(3-ブロモフェニル)チアゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン	549.5	
302	2-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)ベンゾニトリル	495.6	
303	3-(4-(7-(4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)ベンゾニトリル	495.6	
304	(3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)(4-(2-メチルチオフェン-3-イル)フェニル)メタノン	516.6	30

【0072】

表1の化合物は、CambridgeSoft(Cambridge, MA, USA)から購入した、ChemDrawUltra12を使用して名付けた。

【0073】

化学式Iの化合物は、当業者に既知である他の反応を用いた異なる方法によって調製することができる。実施例部分中に記載の反応スキームは、様々な可能性の有るアプローチ方法の例示の方法によって示している。

【0074】

本発明は、更に、本発明の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物の、NK-3受容体のアンタゴニストとしての使用を提供する。

【0075】

従って、特に好ましい実施形態において、本発明は、化学式Iの化合物及び特に、上記の表1の化合物に付随する化合物、及びそれらの薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物の、NK-3受容体アンタゴニストとしての使用に関する。

〔用途〕

【0076】

本発明の化合物は、従って、特に、うつ病、不安、精神異常、統合失調症、精神病性障害、双極性障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害(ADHD)、痛み、痙攣、肥満、過敏性腸症候群並びに炎症性腸疾患を含む炎症性疾患、

10

20

30

40

50

嘔吐、子癇前症、及び、慢性閉塞性肺疾患並びに喘息並びに気道過敏性並びに気管支収縮並びに咳を含む気道の関連疾患、及び、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）並びに転移性前立腺癌腫並びに精巣がん並びに乳がん並びにアンドロゲン依存性のざ瘡並びに男性型脱毛症並びに子宮内膜症並びに異常な思春期並びに子宮繊維症並びにホルモン依存性癌並びに高アンドロゲン血症並びに多毛症並びに男性化並びに多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）並びにＨＡＩＲ－ＡＮ症候群（高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性および黒色表皮腫）、卵巣卵胞膜細胞増殖症（卵巣間質における黄体化卵胞膜細胞の過形成を含むＨＡＩＲ－ＡＮ）並びに高い卵巣内のアンドロゲン濃度（例えば卵胞の成熟停止、閉鎖症、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症）並びにアンドロゲン産生腫瘍（卵巣または男性化副腎腫瘍）の他の症状を含むがそれらに限定されない、生殖障害及び性ホルモン依存性疾患の予防及び／又は治療において、医薬として有用である。

10

【 0 0 7 7 】

本発明は、治療上有効量の化学式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者へ投与することを含む、うつ病、不安、精神病、統合失調症、精神病性障害、双極性障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、痛み、痙攣、肥満、及び、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、嘔吐、子癇前症を含む炎症性疾患、及び、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、気管支や咳、生殖障害を含む気道関連疾患、及び、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）、転移性前立腺癌種、精巣がん、乳がん、アンドロゲン依存性ざ瘡、男性型脱毛症、子宮内膜症、異常な思春期、子宮線維症、ホルモン依存性癌、高アンドロゲン血症、多毛症、男性化、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、ＨＡＩＲ－ＡＮ症候群（高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性と黒色表皮腫）、卵巣卵胞膜細胞増殖症（卵巣間質の黄体化卵胞膜細胞の過形成を含むＨＡＩＲ－ＡＮ）、高い卵巣内のアンドロゲン濃度（例えば卵胞の成熟停止、閉鎖、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症）の他の症状を含むがそれらには限定されない性ホルモン依存性疾患、及び、アンドロゲン産生腫瘍（卵巣または男性化副腎腫瘍）の患者における発症を遅らせるための方法を提供する。

20

【 0 0 7 8 】

好ましくは、患者は温血動物、より好ましくはヒトである。

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物はまた、婦人科疾患及び不妊症の治療に有用である。特に、本発明は、補助受胎におけるＬＨサージを抑制する方法を提供する。

30

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物はまた、男性の去勢を生じさせ、男性の性欲を減退させるのに有用である。これは、男性の性的犯罪者の治療に特に関心がある。

【 0 0 8 1 】

本発明は更に、化学式（Ⅰ）の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物の、うつ病、不安、精神病、統合失調症、精神病性障害、双極性障害、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、痛み、痙攣、肥満、及び、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、嘔吐、子癇前症を含む炎症性疾患、及び、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道過敏性、気管支や咳、生殖障害を含む気道関連疾患、及び、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）、転移性前立腺癌種、精巣がん、乳がん、アンドロゲン依存性ざ瘡、男性型脱毛症、子宮内膜症、異常な思春期、子宮線維症、ホルモン依存性癌、高アンドロゲン血症、多毛症、男性化、多嚢胞性卵巣症候群（ＰＣＯＳ）、ＨＡＩＲ－ＡＮ症候群（高アンドロゲン血症、インスリン抵抗性と黒色表皮腫）、卵巣卵胞膜細胞増殖症（卵巣間質の黄体化卵胞膜細胞の過形成を含むＨＡＩＲ－ＡＮ）、高い卵巣内のアンドロゲン濃度（例えば卵胞の成熟停止、閉鎖、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症）の他の症状を含むがそれらには限定されない性ホルモン依存性疾患、及び、アンドロゲン産生腫瘍（卵巣または男性化副腎腫瘍）の治療及び／又は予防のための医薬の製造のための使用を提供する。

40

【 0 0 8 2 】

50

好ましくは、患者は温血動物、より好ましくはヒトである。

【0083】

本発明は、更に、患者の補助受胎におけるLHサージを抑制するための医薬の製造のための、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物の使用を提供する。好ましくは、患者は温血動物であり、より好ましくは女性である。

【0084】

本発明は、更に、男性の去勢を生じさせ、男性の性欲を減少させる医薬の製造のための、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物の使用を提供する。これは、男性の性的犯罪者の治療に特に重要である。

【0085】

本発明の更なる特徴によると、そのような治療を必要とする患者、好ましくは温血動物、より好ましくはヒトにおける、変調NK-3受容体活性のための方法を提供し、これは、前述の患者へ、有効量の本発明の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を投与することを含む。

【0086】

一実施形態によると、本発明の化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物は、複合治療の一部として投与され得る。従って、本発明の実施形態の範囲は、本発明の化合物に加えて、有効成分としてその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物、追加の治療薬及び/又は活性成分を含む、組成物及び医薬を同時投与することを含む。このような複数の薬物療法は、しばしば、併用療法と呼ばれ、NK-3受容体調製に媒介される、又は関連する、任意の疾病又は状態の治療、及び/又は予防において使用され得る。治療薬のそのような併用使用は、特に、治療を必要とする患者か、又は、そのような患者になる危険性のある者において、上述した疾病の治療について適切である。

【0087】

治療効果の要件に加えて、化学式IのNK-3受容体モジュレータ化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物に加えて、活性剤の使用を必要とするかもしれず、補助的治療、即ち、本発明のNK-3受容体モジュレータ化合物によって実行される機能の補完及び補足を表す活性成分を含む、剤の組み合わせの使用を、強要又は強く勧める論理的な根拠があり得る。補助治療の目的のために使用される、適切な補助的治療薬は、NK-3受容体変調による、又は伴う疾患又は状態の、直接的な治療又は予防の変わりに、基礎または基礎的NK-3受容体の変調疾患又は状態に直接的に起因する、又は間接的に付随する、疾患又は状態を治療する剤を含む。

【0088】

本発明の更なる特徴によると、化学式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩又はその溶媒和物は、ドーパミン2/3及び5-HT2受容体アンタゴニストを含むがそれらに限定されない、APDに関連する有効性を改善し、二次的効果を最小限に抑えるために、抗精神病薬との併用療法(APD)において使用され得る。より具体的には、化学式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩又はその溶媒和物は、リスペリドン、クロザピン、オランザピンを含むがそれらに限定されない非定型抗精神病薬と組み合わせる補助療法として使用され得、NK-3受容体モジュレータは、非定型抗精神病薬の用量制限としての役割を果たし得、従って、これらの非定型抗精神病薬の副作用の一部から患者を助ける。

【0089】

従って、治療方法及び本発明の薬学的組成物は、単剤両方の形態で、化学式Iの化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を採用し得るが、しかし、該方法及び化合物は、一つ以上の化学式Iの化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物が、一つ以上の他の治療剤と組み合わせる場合、多重療法の形態においても、使用し得る。

【0090】

本発明の上述の実施形態の組み合わせにおいて、化学式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物、及び他の治療活性剤を、剤形の面では、別々又はお互いに組み合

10

20

30

40

50

わせてのいずれかで、及び、投与時間の面では、連続的又は同時にのいずれかで、投与することができる。従って、一化合物剤の投与は、他の化合物剤の投与の、前、同時に、又は後であり得る。

【0091】

本発明はまた、化学式 I の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物及び、少なくとも一つの、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバントを含む、医薬組成物を提供する。上述のように、本発明は、本発明の化合物に加えて、その薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を、活性成分、追加の治療剤、及び/又は活性成分として含む、医薬組成物もカバーする。

【0092】

本発明の別の目的は、活性成分として、少なくとも一つの、本発明の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物を含む薬剤である。

【0093】

本発明の更なる特徴によると、化学式 I の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物の、そのような治療を必要とする患者において、患者中の NK - 3 受容体活性を調製するための薬剤の製造のための使用を提供し、該患者へ本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、又はその溶媒和物の、有効量を投与することを含む。

【0094】

好ましくは、患者は、温血動物、より好ましくはヒトである。

【0095】

上述したように、本発明の化合物、それらの薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物は、単剤療法または併用療法で使用することができる。従って、一実施形態によると、本発明は、少なくとも一つの上述の目的のための薬剤を製造するための、本発明の化合物の使用を提供し、該薬剤は、それを必要とする患者、好ましくは温血動物、より好ましくはヒトへ、少なくとも一つの追加の治療剤及び/又は活性成分と組み合わせて、投与する。そのような多剤用法の利益及び利点、可能な投与計画及び適切な追加の治療剤、及び/又は活性成分は、上記に説明したものである。

【0096】

一般的に、医薬使用のために、本発明の化合物は、少なくとも一つの本発明の化合物、及び少なくとも一つの希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバント、及び、任意に、一つ以上の更なる薬学的活性化合物を含む、医薬製剤として処方することができる。

【0097】

非限定的な手段の例によって、そのような処方は、経口投与のために、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内又は皮下注射又は点滴静注など）のために、局所麻酔（眼を含む）のために、吸入、皮膚パッチ、インプラント、座薬などによる投与のために適した形態でなされ得る。そのような適切な投与形態、- 投与方法によって、固形、半固形又は液体であり得る - は、その処方における使用のための方法及び、担体、希釈剤及び賦形剤と同様に、当業者にとって明らかであり、参照は、Remington's Pharmaceutical Sciences についてなされる。

【0098】

そのような処方のいくつかの好ましいが、非限定的な例は、ポーラス投与及び/又は連続的な投与のための、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤、軟膏、クリーム、ローション、軟及び硬ゼラチンカプセル、坐剤、点滴剤、滅菌注射液及び滅菌包装散剤（これらは、通常使用前に水を加えて戻す）を含み、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（無菌）水、メチルセルロース、メチルおよびプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、鉱物油又は、それらの適切な混合物などの、そのような処方自体に適している、担体、賦形剤及び希釈剤とともに処方

10

20

30

40

50

され得る。処方は、任意に、潤滑剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、分散剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、防腐剤、甘味剤、香味剤、流動調整剤、離型剤などの、一般的に医薬製剤に使用されている他の基質を含むことが可能である。組成物は、また、本明細書中に含まれる活性化化合物の、急速な、持続的な、又は遅延された放出を提供するように、処方され得る。

【0099】

本発明の医薬製剤は、好ましくは、単位投薬形態であり、例えば、箱、プリスター、バイアル瓶、瓶、小袋、アンプル、又は、任意の他の単一用量又は複数用量のホルダー又は容器（適切に標識され得る）などの中に、適切に詰めることができ、任意に、製品情報及び/又は使用方法が含まれる一つ以上のリーフレットを付けてもよい。一般的に、そのような単位投薬は、0.05 ~ 1000 mg の間で、通常は、1 ~ 500 mg、少なくとも一つの本発明の化合物を含み、例えば、単位投薬当たり、10、25、50、100、200、300又は400 mg である。

10

【0100】

通常、予防又は治療されるべき状態及び投与経路に依存して、本発明の活性成分は、1キログラム当たり、0.01 ~ 100 mg、より頻繁には、1 ~ 25 mg のような0.1 ~ 50 mg 投与され、例えば、1日あたり、患者の体重1キログラムごとに、約0.5、1、5、10、15、20又は25 mg であり、一日一回の投与、一日一回以上に分けて投与、又は、例えば点滴を使用するなどの本質的に継続的な投与として、投与し得る。

20

【0101】

〔定義〕

以下の定義及び説明は、明細書及び特許請求の範囲の両方を含む、出願全体を通して使用される用語についてである。

【0102】

本発明の化合物を説明する場合、使用される用語は、特に断りの無い限りは、以下の定義に基づいて解釈されるべきである。

【0103】

基が置換されている場合、そのような基は、一つ以上の置換基、好ましくは、一つ、二つ、又は三つの置換基で置換され得る。置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、アミノ、シアノ、ハロアルコキシ及びハロアルキルから成る群から選択され得る。

30

【0104】

本明細書で使用する、「アルキル、アリアル又はシクロアルキルのそれぞれは、...で任意に置換され」又は、「任意に...で置換されたアルキル、アリアル、又はシクロアルキル」は、「任意に...で置換されたアルキル」、「任意に...で置換されたアリアル」及び、「任意に...で置換されたシクロアルキル」を包含する。

【0105】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを意味する。好ましいハロ基は、フルオロ又はクロロである。

【0106】

用語「アルキル」それ自身、又は、他の置換基の一部として、式中のnが1以上である、化学式 $C_n H_{2n+1}$ のヒドロカルビルラジカルを指す。一般的に、本発明のアルキル基は、1 ~ 6個の炭素原子、好ましくは1 ~ 4個の炭素原子、より好ましくは1 ~ 3個の炭素原子、更により好ましくは、1 ~ 2個の炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖状または分枝状であってもよく、本明細書中に記載されているように置換されていてもよい。

40

【0107】

適切なアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル及びt-ブチル、ペンチル及びその異性体（例えば、n-ペンチル、iso-ペンチル）及びヘキシル及びその異性体（例えば、n-ヘキシル、iso-ヘキシル）を含む。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル

50

、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル及びt - ブチルを含む。C_x - y アルキル及び、C_x - C_y アルキルは、x ~ y 個の炭素原子を含む、アルキル基を指す。

【0108】

接尾辞「ene (エン)」(例えば「alkylene (アルキレン)」を、アルキル基と組み合わせて使用する場合、これは、本明細書で規定するところの、二つの単結合を他の基への付着点として有する、アルキル基を意味することを意図している。用語「アルキレン」は、メチレン、エチレン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレン、及び、1, 2 - ジメチルエチレンを含む。

【0109】

用語「ハロアルキル」は単独で、又は、組み合わせて、上記で規定する意味を有し、その中で、一つ以上の水素が、上記で規定したハロゲンと置換されている、アルキルラジカルを指す。そのようなハロアルキルラジカルの非限定的な例は、クロロメチル、1 - ブロモメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチルなどを含む。C_x - y - ハロアルキル及びC_x - C_y - アルキルは、x ~ y 個の炭素原子を含む、アルキル基を指す。好ましいハロアルキル基は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルである。

10

【0110】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、環状のアルキル基であり、即ち、1 ~ 2 個の環状構造を有する、1 価の、飽和又は不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルは、単環又は二環のヒドロカルビル基を含む。シクロアルキル基は、3 個以上の炭素原子を環中に含み、一般的に、本発明によると、3 ~ 10 個を含み、より好ましくは、3 ~ 8 個の炭素原子を含み、更により好ましくは、3 ~ 6 個の炭素原子を含み得る。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含むがそれらに限定されず、シクロプロピルが、特に好ましい。

20

【0111】

接尾辞「ene (エン)」を、環状基と共に使用する場合、これは、本明細書で規定するところの、二つの単結合を他の基とも付着点として有する、環状基を意味することを意図している。

【0112】

従って、「シクロアルキレン」は、本明細書においては、化学式C_nH_{2n-2}の飽和同素環ヒドロカルビルピラジカルを指す。好ましいシクロアルキレン基は、C₃ ~ 6 シクロアルキレン基、好ましくは、C₃ ~ 5 シクロアルキレン(即ち、1, 2 - シクロプロピレン、1, 1 - シクロプロピレン、1, 1 - シクロブチレン、1, 2 - シクロブチレン、1, 3 - シクロブチレン、1, 3 - シクロペンチレン、又は、1, 1 - シクロペンチレン)、より好ましくは、C₃ ~ 4 シクロアルキレン(即ち、1, 2 - シクロプロピレン、1, 1 - シクロプロピレン、1, 1 - シクロブチレン、1, 2 - シクロブチレン)である。

30

【0113】

シクロアルキル基中の少なくとも1個の炭素原子は、ヘテロ原子で置換されており、得られた環は、本明細書中では、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」を指す。

40

【0114】

本明細書中で使用される、用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクロ」は、それ自身で、又は、他の基の一部として、非芳香族、完全飽和又は部分飽和環状基(例えば、3 ~ 7 員単環、7 ~ 11 員二環、又は全部で4 ~ 10 の環状炭素を含む)を指し、少なくとも一つのヘテロ原子を、環を含む少なくとも一つの炭素中に有する。ヘテロ原子を含むヘテロ環基の各環は、窒素、酸素、及び/又は硫黄原子から選択される、1, 2, 3 又は4 個のヘテロ原子を有し得、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化されていてもよい。ヘテロ環基は、オキソ(たとえば、ピペリドン、ピロリジノン)によって置換されていてもよい。ヘ

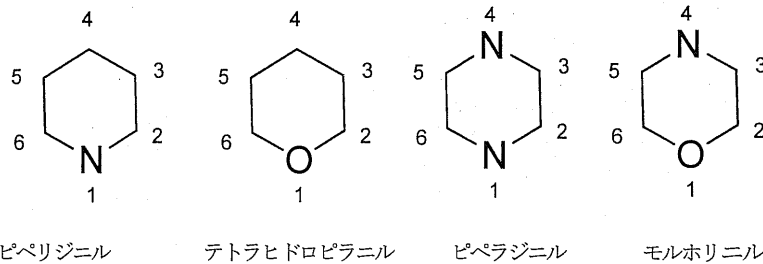
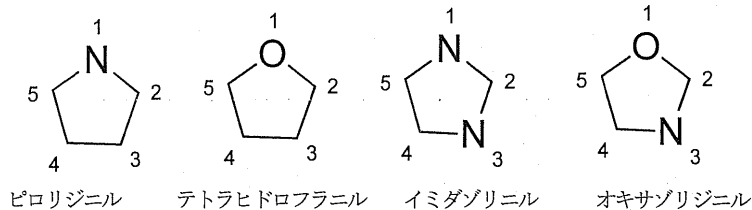
50

テロ環基は、価が許す限りで、環系の任意のヘテロ原子又は炭素原子へ付着していてもよい。複環ヘテロ環の環は、一つ以上のスピロ原子を介して、縮合、架橋、及びノ又は、結合していてもよい。ヘテロ環基の非限定例は、オキセタニル、ピペリジニル、アゼチジニル、2-イミダゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、イソキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、3H-インドリル、インドリニル、イソインドリニル、2-オキソピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、3-ジオキサラニル、1,4-ジオキサニル、2,5-ジオクソイミダゾリジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピロロジニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-2-イル、テトラヒドロイソキノリン-3-イル、テトラヒドロイソキノリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イルスルホキシド、チオモルホリン-4-イルスルホン、1,3-ジオキサラニル、1,4-オキサチアニル、1H-ピロリジニル、テトラヒドロ-1,1-ジオクソチオフェニル、N-ホルミルピペラジニル、及びモルホリン-4-イルを含む。

【0115】

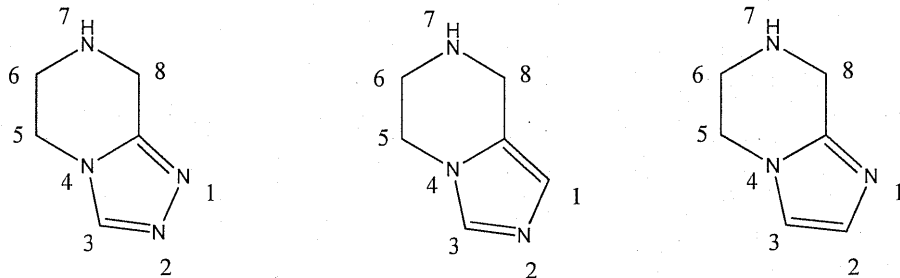
選択されたヘテロシクリル及びヘテロシクリレン部分は、以下のスキームに基づく。

【化18】



本発明の縮合ピペラジンの環状原子は、以下のスキームに基づいて番号付けする。

【化19】



5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-olo 5, 6, 7, 8-テトラヒ 5, 6, 7, 8-テトラヒ
 [1, 2, 4]チアゾロ [4, 3 ドロイミダゾ [1, 5-a] ドロイミダゾ [1, 2-a]
 -a]ピラジン ピラジン ピラジン

【0116】

本明細書で使用する、用語「アリール」は、単環（即ち、フェニル）を有する多価不飽和、芳香族ヒドロカルビル基、又は、互いに縮合（例えば、ナフチル）若しくは共有結合した複素芳香環は、典型的には、5～12個の原子、好ましくは、6～10個の原子を含

10

20

30

40

50

み、少なくとも一つの環は、芳香環である。芳香環は、任意に、そこに縮合する一個～二個の更なる環（シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリーのいずれか）を含んでいてもよい。アリールはまた、本明細書に列挙された炭素環システムの部分的に水素化された誘導体を含むことを意図している。アリーの非限定的な例は、フェニル、ピフェニル、ピフェニレン、5 - 又は 6 - テトラリル、ナフタレン - 1 - 又は 2 - イル、4 - 、5 - 、6 - 、又は 7 - インデニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 又は 5 - アセナフチレニル、3 - 、4 - 、又は 5 - アセナフテニル、1 - 又は 2 - ペンタレニル、4 - 又は 5 - インダニル、5 - 、6 - 、7 - 又は 8 - テトラヒドロナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 4 - ジヒドロナフチル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 又は 5 - ピレニルを含む。

10

【0117】

本明細書で使用する用語「アリーレン」は、フェニレン、ピフェニレン、ナフチレン、インデニレン、ペンタレニレン、アスレニレンなどの、二価炭素環式芳香族環系を含むことを意図している。アリーレンはまた、上に列挙した炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むことを意図する。

【0118】

アリール基中の少なくとも一つの炭素原子が、ヘテロ原子と置換されている場合、得られた環は、本明細書中のヘテロアリール環を指す。

【0119】

本明細書で使用される、用語「ヘテロアリール」は、それ自身で又は他の基の一部として、5 ~ 12 炭素原子芳香環又は、共に縮合するか、又は共有結合で結合する 1 ~ 2 個の環を含む環系であり、典型的には 5 ~ 6 個の原子を含み、少なくともその内の一つは芳香族であり、一つ以上のこれらの環中の一つ以上の炭素原子は、酸素、窒素及び / 又は硫黄原子（窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意に、酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子 h あ、任意に四級化されていてもよい）によって、置換されている。そのような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクリル環に縮合し得る。そのようなヘテロアリールの非限定的な例は、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラニジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ〔2, 1 - b〕〔1, 3〕チアゾリル、チエノ〔3, 2 - b〕フラニル、チエノ〔3, 2 - b〕チオフェニル、チエノ〔2, 3 - d〕〔1, 3〕チアゾリル、チエノ〔2, 3 - d〕イミダゾリル、テトラゾロ〔1, 5 - a〕ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、1, 3 - ベンゾオキサゾリル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、2, 1 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾチアゾリル、1, 2 - ベンゾイソチアゾリル、2, 1 - ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 2, 3 - ベンゾオキサジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾリル、1, 2, 3 - ベンゾチアアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾチアアジアゾリル、チエノピリジニル、プリニル、イミダゾ〔1, 2 - a〕ピリジニル、6 - オキソ - ピリダジン - 1 (6 H) - イル、2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル、6 - オキソ - ピリダジン - 1 (6 H) - イル、2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル、1, 3 - ベンゾジオキサリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルに縮合し得る。

20

30

40

【0120】

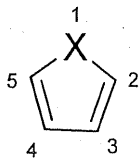
本明細書で使用される、用語「ヘテロアリーレン」は、ピリジニレンなどを含む、二価炭素環式芳香族環系を意味する。

【0121】

選択されたヘテロアリール又はヘテロアリーレン部分の環状原子は、以下のスキームに基づいて番号付けされる：

50

【化20】

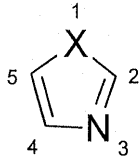


Xは、以下から選択される：

C, O又はS

例

ピロリル
フラニル
チオフェニル

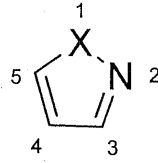


Xは、以下から選択される：

C, O又はS

例

イミダゾリル
オキサゾリル
チアゾリル

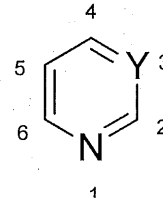


Xは、以下から選択される：

C, O又はS

例

ピラゾリル
イソオキサゾリル
イソチアゾリル



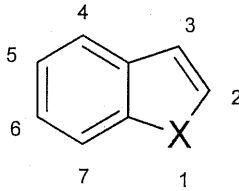
Yは、以下から選択される：

C, N

例

ピリジル
ピリミジニル

10

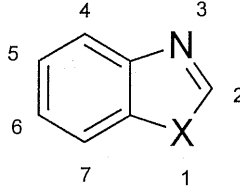


Xは、以下から選択される：

C, O又はS

例

インドリル
ベンゾフラニル
ベンゾチオフェニル



Xは、以下から選択される：

C, O又はS

例

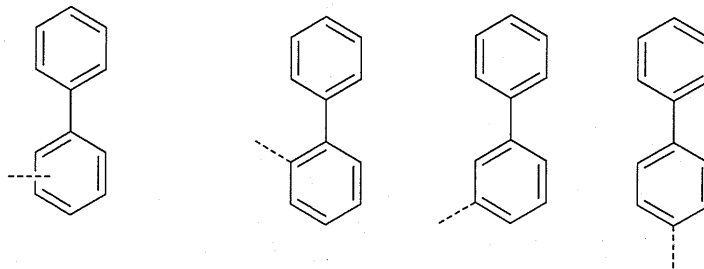
ベンズイミダゾリル
ベンズオキサゾリル
ベンゾチアゾリル

20

【0122】

本明細書で使用される、用語「ビアリール」は、単結合を介して結合される、本明細書で規定する二つのアリール部分を指す。そのようなビアリール部分の非限定的な例は、全てのビフェニル異性体、2-ビフェニル、3-ビフェニル及び4-ビフェニルを含む。

【化21】



ビフェニル 2-ビフェニル 3-ビフェニル 4-ビフェニル

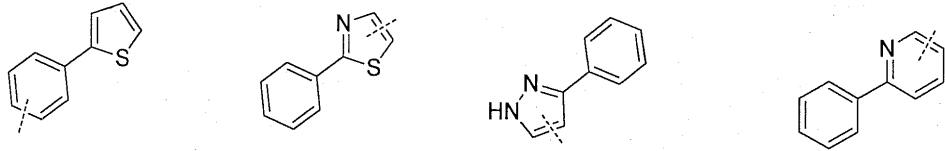
30

【0123】

本明細書で使用する用語「ヘテロビアリール」は、単結合を介して結合される、本明細書で規定する二つのヘテロアリール部分又は、本明細書で規定されるヘテロアリール部分及びアリール部分を指す。そのようなヘテロビアリール部分の非限定的な例は、以下の通りである：

40

【化22】



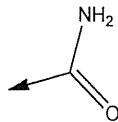
(チオフェン-2-イル) (2-フェニル) yl (3-フェニル) (2-フェニル) ピリジ
 イル) チアゾリル ピラゾリル ル又は(2-フェニル)
 ピリジニル

【0124】

10

本明細書で使用する、用語「カルバモイル」は、化学式

【化23】



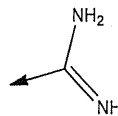
(式中、矢印は付着点を指す)の基を意味する。

【0125】

本明細書で使用する、用語「カルバムイミドイル」は、化学式

【化24】

20



(式中、矢印は付着点を指す)の基を意味する。

【0126】

化学式I及びその付属式の化合物は、少なくとも一個の不斉中心を含み、従って、異なる立体異性体形態として存在し得る。従って、本発明は、全ての可能性のある立体異性体を含み、ラセミ化合物のみではなく、個々の鏡像異性体及びそれらの非ラセミ混合物もまた、含む。化合物が、単一エナンチオマーとして所望される場合、それぞれが当業者に既知である、立体特異的合成により、又は、最終生成物若しくは任意の適切な中間体の分解により、又は、キラルクロマトグラフィ法によって、得られる。最終生成物、中間体又は開始物質の分解は、当業者に既知である任意の適切な方法によって行うことができる。例えば、Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照されたく、立体化学について、参照により本明細書に組み込まれる。

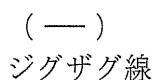
30

【0127】

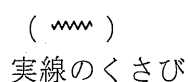
本発明の化合物における不斉炭素からの結合は、実線

【数1】

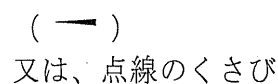
40



【数2】



【数3】



50

【数4】

(……)

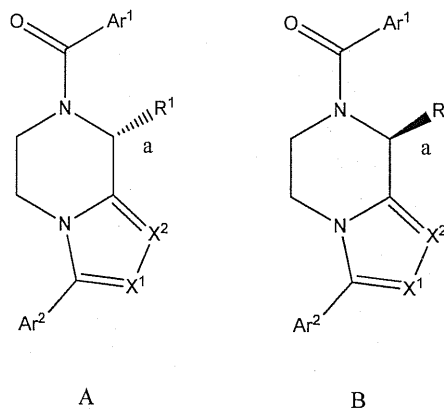
を用いて、表すことができる。不斉炭素からの結合を表すための実線の使用は、特定の立体異性体が意図されていることが文脈から明らかな場合を除き、任意の相対比率での全ての可能な立体異性体を含むことを意図することを意味している。非限定的な例として、一個の不斉炭素を含む化合物中の不斉炭素からの結合を示す実線は、両方の鏡像異性体のラセミ混合物を包含する。本明細書で使用される用語ラセミは、二つの鏡像異性体間の比1/1を示す。不斉炭素からの結合を示すための、実線又は点線のいずれかの使用は、示されている立体異性体のみが含まれていることを意図することを意味する。

10

【0128】

非限定的な例として、式中R1'がHであり、R1がHではなく、結合a(R1をピペラジン部分へ結びつける結合を指す)が点線のくさびとして描かれている、化学式Icの化合物は、化学式Aの立体異性体である。式中、R1'がHであり、R1がHではなく、結合aが実線のくさびとして描かれている化学式Icの化合物は、化学式Bの立体異性体である。

【化25】



20

【0129】

本発明の化合物はまた、一つ以上の不斉炭素を含み得る。それらの化合物において、不斉炭素原子からの結合を表すための実線の使用は、特定の立体異性体が意図されていることが文脈から明らかな場合を除き、任意の相対比率での全ての可能な立体異性体を含むことを意図することを意味している。

30

【0130】

本発明の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態であり得る。化学式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩は、その酸添加塩及び塩基塩を含む。適切な酸添加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、チクロ、エジシル酸塩、エシレート、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、チペピジン、塩酸/塩化、臭化水素酸塩/臭化物、ヨウ化水素/ヨウ化物、セチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸/リン酸水素/リン酸二水素、ピログルタミン酸、サッカリン、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸及び、キノホエート(xinofate)塩を含む。適切な塩基塩は、非毒性の塩を形成する塩基から形成される。例は、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、及び垂鉛塩を含む。酸及び塩基のヘミ塩はもまた

40

50

、形成され得、例えば、ヘミ硫酸塩及びヘミカルシウム塩などがある。好ましくは、薬学的に許容可能な塩は、塩酸塩/塩化物、臭化水素酸塩/臭化物、重硫酸塩/硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、及び、酢酸塩を含む。

【0131】

本発明の化合物が、酸性基及び塩基性基を含む場合、本発明の化合物はまた、分子内塩を形成し得、そのような化合物は、本発明の範囲に存在する。本発明の化合物は、水素供与性ヘテロ原子（例えば、NH）を含む場合、本発明は、該水素原子から塩基性基又は分子内原子への移動によって形成された、塩及び/又は異性体も、カバーする。

【0132】

化学式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩は、一つ以上のこれらの方法によって処方され得る：

(i) 化学式 I の化合物と、所望の酸との反応による

(ii) 化学式 I の化合物と、任意の塩基との反応による

(iii) 化学式 I の化合物の適切な前駆体からの、酸又は塩基不安定性保護基を取り除くことにより、又は、所望の酸を使用して、例えば、ラクトン、又はラクタムなどの適当な環状前駆体を開環することによる、又は、

(iv) 化学式 I の化合物の一つの塩を、適切な酸を用いた反応により、又は、適切なイオン交換カラムの手法により、別の化合物へ変換することによる。

【0133】

これらの全ての反応は、典型的には、溶液中で実行される。塩は、溶液から沈殿することがあり、これを濾過によって収集することができるか、又は、溶液の蒸発によって回収することができる。塩のイオン化度は、完全にイオン化された、から、ほとんどイオン化されていないまで、変化させることができる。

【0134】

本明細書中で、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物及び、例えばエタノールなどの一つ以上の薬学的に許容可能な溶媒分子を含む、分子複合体を説明するのに使用される。用語「水和物」は、該溶媒が水である場合に採用される。

【0135】

化学式 I の化合物への全ての参照は、その塩、溶媒和物、多成分複合体及び液晶への参照を含む。

【0136】

本発明の化合物は、全てのその多形体と晶癖、プロドラッグ及び異性体（光学的、幾何学的、及び互換異性体を含む）及び化学式 I の同位体標識された化合物を含む、以下で規定する化学式 I の化合物を含む。

【0137】

更に、一般的にはあるが、本発明の化合物の塩に於いて、薬学的に許容可能な塩が好ましく、その最も広い意味において、本発明はまた、非薬学的に許容される塩が含まれていることに留意すべきであり、それは、例えば、本発明の化合物の分離及び/又は精製において、使用され得る。例えば、光学的に活性な酸又は塩基を用いて形成された塩は、上記の化学式 I の化合物の光学的に活性な異性体の分離を促進することが可能である、ジアステレオマー塩を形成するために用いることができる。

【0138】

発明はまた、一般的に、化学式 I の化合物の全ての薬学的に許容可能なプロドラッグ (pre drug) 及びプロドラッグをカバーする。

【0139】

本明細書で使用する、用語「プロドラッグ」は、その生体内における生体内変化生成物が活性薬である、エステルなどの、化学式 I の化合物の、薬学的に許容可能な誘導体を意味する。プロドラッグは、生体内における、生物学的利用性を増加させ、容易に活性な化合物に変換されることによって特徴付けられる。

【0140】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する、用語「プレドラッグ」は、薬剤類を形成するために変換される任意の化合物を意味し、変換は、体外又は体内のいずれかで、薬剤が投与される体の領域に、プレドラッグが到達する前又は後のいずれかにおいて、生じる。

【0141】

用語「患者」は、医療を待っているか受けている、又は、医療処置の対象となるであろう、温血動物、より好ましくはヒトを指す。

【0142】

用語「ヒト」は、両方の性別の任意の成長段階（即ち、新生児、幼児、少年、青年、成人）における、被験者を指す。

【0143】

本明細書で使用する、用語「治療する (treat)」、「治療している (treating)」及び「治療 (treatment)」は、疾患及び/又はそれに付随する症状の、緩和又は抑止状態を含むことを意図している。

【0144】

本明細書で使用する、用語「予防する (prevent)」、「予防している (preventing)」及び「予防 (prevention)」は、状態又は疾患及び/又はその付随する症状の発症を遅延する又は排除する方法を指し、患者が状態又は疾患に罹患することを防ぐ、又は、状態又は疾患に罹患する患者のリスクを軽減させる。

【0145】

本明細書で使用する、用語「治療上有効量」（又はより単純には「有効量」）は、それを投与した個人において、所望の治療又は予防効果を達成するのに十分な、活性剤又は活性成分（例えば、NK-3アンタゴニスト）の量を意味する。

【0146】

用語「投与 (administration)」又はその変化形（例えば「投与する (administering)」）は、単独又は薬学的に許容可能な組成物の一部として、状態、症状又は疾患が、治療又は予防されるべき患者へ、活性な薬剤又は活性な成分（例えば、NK-3アンタゴニスト）を提供することを意味する。

【0147】

「薬学的に許容可能な」は、薬学的組成物の成分が互いに適合し、その患者に有害でないことを意味する。

【0148】

本明細書で使用する、用語「アンタゴニスト」は、作用薬（例えば、内因性リガンド）と同じ部位で受容体と、競合的に又は非競合的に結合するが、活性形態の受容体によって開始される、細胞内反応を活性化しない化合物を意味する。アンタゴニストは、それによって、作用薬によって開始される細胞内反応を阻害する。

【0149】

本明細書で使用する、用語「性ホルモン依存性疾患」は、過度の、不適切な、又は、不安定な性ホルモンの生産によって悪化する、又は引き起こされる疾患を意味する。男性におけるそのような疾患の例は、前立腺肥大症 (BPH)、転移性前立腺癌、精巣癌、乳癌、アンドロゲン依存性ざ瘡、男性型脱毛症を含むが、それらに限定されない。女性におけるそのような疾患の例は、子宮内膜症、異常な思春期 (abnormal puberty)、子宮線維症、ホルモン依存性癌（卵巣癌、乳癌）、アンドロゲン過多症、男性型多毛、男性化現象、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、HAIR-AN症候群（アンドロゲン過多症、インスリン耐性、及び黒色表皮腫）、卵巣卵胞膜細胞増殖症（卵巣間質における黄体化卵胞膜細胞の過形成を伴うHAIR-AN）、高い卵巣内のアンドロゲン濃度の他の症状（例えば、卵胞の成熟停止、閉鎖症、無排卵、月経困難症、機能不全性子宮出血、不妊症）、及びアンドロゲン産生腫瘍（卵巣または男性化副腎腫瘍）を含むが、それらに限定されない。

【0150】

本明細書で使用する「精神病性障害」は、精神に影響を与える病気の群を意味する。こ

10

20

30

40

50

これらの病気は、明確に考え、良い判断を下し、感情的に反応し、効果的に意思疎通をし、現実を理解し、適切に振る舞うための、患者の能力を変更する。症状が重度である場合、精神病性障害の患者は、現実 접촉し続けることが困難になり、しばしば、日常生活の普通の要求を満たすことができない。精神病性障害は、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、単純精神病性障害、共有精神病性障害、一般的な病状に起因する精神障害、物質誘発性精神病性障害又は誘発性でない精神病性障害を含むがそれらに限定されない(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. 4th, American Psychiatric Association, Washington, D.C. 1994)。

【0151】

本明細書で使用する、用語「薬学的に許容可能なビヒクル」は、薬学的に活性な剤が形成される、及び/又は投与される、溶媒又は希釈剤として使用される、担体又は不活性媒体を意味する。薬学的なビヒクルの非限定的な例は、クリーム、ゲル、ローション、溶液、及びリポソームを含む。

【0152】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、より良く理解されるであろう。これらの実施例は、本発明の代表的な特定の実施形態を意図し、本発明の範囲を何ら制限することを意図するものではない。

【0153】

化学実施例

全ての温度は で表され、全ての反応は、特に断りの無い限り室温で実施した。

【0154】

分析薄層クロマトグラフィ(TLC)は、反応を監視し、フラッシュクロマトグラフィ条件を確立し、中間体又は最終生成物の純度を評価するために使用した。使用したTLCプレートは、Merk TLCアルミニウムシートシリカゲル60F254である。TLCプレートは、室温で紫外線照射(波長=254nm)を用いて、又は、160 で加熱しながらVWR Internationalから購入したプロパン-2-オール中0.1%のプロモクレゾールグリーンスプレー試薬を用いて、又は、160 で加熱しながらKMnO₄レベレータ(revelator)を用いて、炙り出した。KMnO₄ TLC炙り出し剤は、3gの過マンガン酸カリウム、2gの炭酸ナトリウム、0.5gの水酸化ナトリウムを、100mLの蒸留水中に溶解することによって調製した。

【0155】

HPLC-MSスペクトルは、エレクトロスプレーイオン化(ESI)を用いて、Agilent LCMS上に得た。Agilentの分析機器は、オートサンプラー1200、バイナリポンプ1100、5波長検出器1100及び6100シングル四重極を含む。使用したカラムは、XBridgeC18、4.6x50nm、3.5µmであった。

【0156】

溶離剤は、溶液A(H₂O中0.1%TFA)及び溶液B(ACN中0.1%TFA)の混合物であった。グラジエントは、流速2mL毎分で、以下の通りである：グラジエントA：1分間溶液B5%の初期状態を維持し、4分間で溶液B95%まで直線的に増加させ、1分間95%で維持し、0.5分で初期状態に戻し、1分間維持する；グラジエントB：1分間溶液B5%の初期状態を維持し、10分間で溶液B60%まで直線的に増加させ、0.5分間で95%まで増加させ、3分間95%で維持し、0.5分間で初期状態に戻し、1分間維持する。

【0157】

eeの決定は、Agilent1100(バイナリポンプ及び5波長検出器)上で、手動又は自動(オートサンプラー1100)注入を用いて実施された。カラムは、アイソクラティックモードで、CHIRALPAK IA CHIRALPAK IB又はCHIRALPAK ICを使用した。溶離剤の混合物は、エナンチオマー又はジアステレオマーを得た分離に基づいて選択した。通常の混合物は：

10

20

30

40

50

- ヘキサン及びエタノール (0 . 1 % D E A)
- ヘキサン及びイソプロパノール (0 . 1 % D E A)
- ヘキサン及び酢酸エチル (0 . 1 % D E A)
- ヘキサン及びジクロロメタン (0 . 1 % D E A)
- ヘプタン及び T H F (0 . 1 % D E A)

【 0 1 5 8 】

分取 H P L C 精製は、W a t e r s からの F r a c t i o n l y n x 機器を用いて実行した。この機器は、フラクションコレクタ、2767 サンプルマネージャ、ポンプ制御モジュール I I、515 H P L C ポンプ、2525 バイナリグラジエントモジュール、スイッチングバルブ、2996 フォトダイオードアレイ検出器及びマイクロマス Z Q から成る。使用したカラムは、W a t e r s S u n f i r e であった。溶離剤は、溶液 A (H 2 O 中 0 . 1 % T F A) 及び溶液 B (A C N 中 0 . 1 % T F A) の混合物であった。グラジエントは、試料中に存在する不純物によって適用し、不純物及び標的化合物の十分な分離を可能にした。

10

【 0 1 5 9 】

キラル分取 H P L C 精製は、手動注入の A g i l e n t 1 1 0 0 機器 (バイナリポンプ及び 5 波長検出器) で、アイソクラティックモードで C H I R A L P A K I A 又は C H I R A L P A K I B カラムを使用して行った。溶離剤の混合物は、分析方法を用いて得られるエナンチオマー及びジアステレオマーの分離によって選択した。通常の混合物は、e e の決定に使用したものと同一であった。

20

【 0 1 6 0 】

^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルは、B r u k e r A v e n c e D R X 3 0 0 M H z 上に記録した。化学シフトは、百万分立単位 (p p m、 単位) で表す。結合定数はヘルツ単位 (H z) で表す。分裂パターンは見かけの多重度を説明し、s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、m (多重項) 又は b r (ブロード) として印す。

【 0 1 6 1 】

溶媒、試薬及び出発物質は、S i g m a A l d r i c h、A c r o s O r g a n i c s、F l u o r o c h e m、E u r i s o t o p、V W R I n t e r n a t i o n a l、S o p a c h e m 及び P o l y m a e r l a b s などの有名な化学メーカーから今日乳し、以下の略語を使用する：

30

A C N : アセトニトリル,

D C M : ジクロロメタン,

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド,

E t O A c : 酢酸エチル,

E t O H : エタノール,

M e O H : メタノール,

I P A : イソプロパノール

R T : 室温,

Y : 収率,

g : グラム,

m g : ミリグラム,

L : リットル,

m L : ミリリットル,

μ L : マイクロリットル,

m o l : モル,

m m o l : ミリモル,

h : 時間,

m n 又は m i n : 分,

T L C : 薄膜クロマトグラフィ,

M W : 分子量,

40

50

eq : 当量 ,
 μW 又は μwave : マイクロ波 ,
 THF : テトラヒドロフラン ,
 Ac : アセチル ,
 ee : エナンチオマー過剰 ,
 tBu : tert - ブチル
 P : HPLC - MS によって決定された、254 nm 又は 215 nm での UV 純度 ,
 SPE : 固相抽出 ,
 rt : 保持時間 .
 DEA : ジエチルアミン ,
 HATU : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テト
 ラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
 TFA : トリフルオロ酢酸 ,
 DBU : 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデス - 7 - エン
 TMS : トリメチルシリル ,
 CDI : カルボニルジイミダゾール ,
 rm 又は RM : 反応混合物
 dba : ジベンジリデンアセトン ,
 X - Phos : 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピル
 ビフェニル ,
 THP : テトラヒドロピラン ,
 Boc : tert - ブトキシカルボニル ,
 DPPF : ジフェニルホスフィノフェロセン
 【 0 1 6 2 】

10

20

以下に説明する中間体及び化合物は、CambridgeSoft (Cambridge
 e、MA、USA) から購入した ChemDraw Ultra 12 を使用して名付けた。

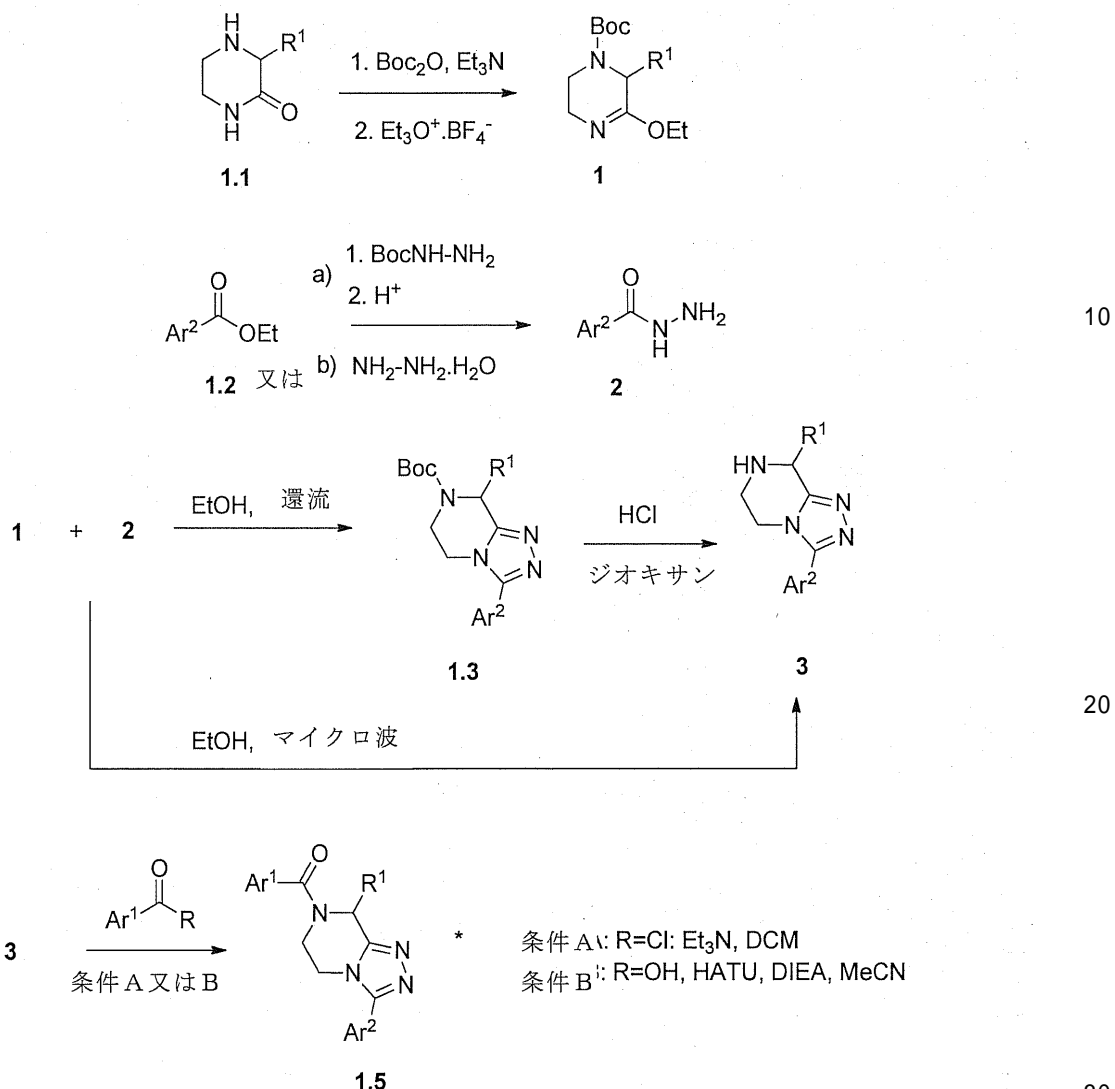
【 0 1 6 3 】

一般的な合成スキーム

本発明のほとんどの化合物は、スキーム 1 に記載の方法を用いて合成した。キラル化合
 物は、キラル HPLC を使用して精製するか、又は、キラルケトピペラジンビルディング
 ブロックを採用することによって得た。

30

【化26】



スキーム I : 本発明の大部分の化合物の調製のための一般的な合成スキーム

【0164】

ケトピペラジン 1.1 が、Boc 基によって保護され、Meerwein 試薬（即ち、Et₃OBF₄）を用いて、イミノエーテル 1 に変換した。エステル 1.2 は、その後、ヒドラジンとの反応によって、どちらかが N-Boc-保護された形態（即ち、1.2 2、条件 a）、又は、保護していない状態（即ち、1.2 2、条件 b）で、アシルヒドラジン 2 へ変換した。そのようにして生成したアシルヒドラジド及び以下言及するイミノエーテルの間の縮合反応は、熱的還流条件下又は、マイクロ波照射を適用することによって実施した。マイクロ波照射を用いて実施した反応において、N-Boc 脱保護は、縮合反応の間に生じ、従って、脱保護のステップは、実施する必要はなかった（即ち、1 + 2

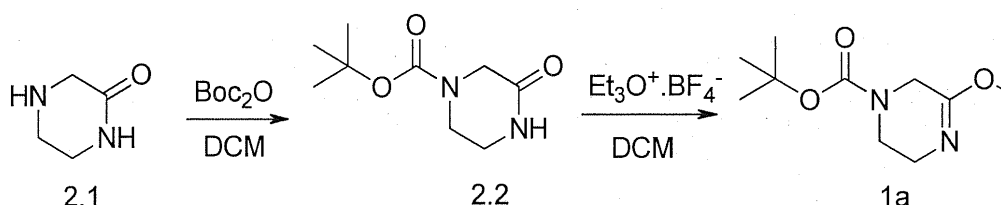
【0165】

一般法 A

一般法 A は、イミノエーテル中間体 1（スキーム 1 を参照）の合成について使用される一般的な方法であり、以下に、tert-ブチル 3-エトキシ-5,6-ジヒドロピラジ

ン - 1 (2 H) - カルボキシレート 1 a の例を使用して詳述する。

【化 2 7】



スキーム 2 : tert - ブチル - 3 - エトキシ - 5 , 6 - ジヒドロピラジン - 1 (2 H) - カルボキシレートの合成

【 0 1 6 6】

ステップ 1 : tert - ブチル 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート 2 . 2 の合成

Boc₂O (1 0 . 9 g , 0 . 0 5 m o l) を、攪拌下、且つ氷浴内で冷却しながら、複数回に分けて、無水ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中のピペラジン - 2 - オン 2 . 1 (5 g , 0 . 0 5 m o l) 懸濁液へ添加した。反応混合物を 2 0 °C で一晩攪拌し (反応の開始時に、気体の蒸発が観察された)、その間、均一な溶液が形成された。溶媒は蒸発させ、固体残渣は一定重量まで、4 0 ~ 5 0 °C で真空乾燥 (1 0 ~ 1 5 m m H g) させ、2 . 2 を得た。収率 : 1 0 0 g (1 0 0 %) 。

【 0 1 6 7】

ステップ 2 : tert - ブチル 5 エトキシ - 3 , 6 - ジヒドロピラジン - 1 (2 H) - カルボキシレート 1 a

固体トリエチルオキソニウムテトラフルオロオロホウ酸塩 (2 . 3 g , 0 . 0 0 1 2 m o l) を、攪拌下、且つ氷浴内で冷却しながら、複数回に分けて、無水ジクロロメタン (2 0 m L) 中の 2 . 2 の溶液 (2 g , 0 . 0 1 m o l) へ添加した。添加が完了した後、冷却を取り除き、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、2 0 % の K₂CO₃ 水溶液を、氷浴内で冷却しながら、得られた僅かに濁った溶液へ複数回に分けて添加し、pH 8 ~ 9 を得た。カリウムテトラフルオロオロホウ酸塩の形成した沈殿を、ろ過によって取り除き、ジクロロメタンを用いてフィルタ上で洗浄した。ろ液を分液ロートへ入れ、有機層を分離した。水層は、ジクロロメタン (3 x 1 0 m L) で抽出し、結合した有機抽出物を水 (2 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ロータリーエバポレータで濃縮した。ヘキサンを残渣へ添加し、得られた混合物を、約 4 時間冷蔵庫で放置した。形成した沈殿を、セライト c の薄いパッドを使用して、ろ過で除去し、ろ液を蒸発させた。結合した粘性の黄味がかかった油状物を、4 0 ~ 5 0 °C で ~ 6 時間、真空乾燥 (1 ~ 1 5 m m H g) させ、標題の中間体 1 a を得た。Yield : 2 . 0 3 g (8 8 %) . ¹H NMR (CDCl₃) : 4 . 1 p p m (q , 2 H) , 3 . 8 5 (s , 2 H) , 3 . 5 p p m (m , 1 H) , 3 . 3 5 p p m (t , 2 H) , 1 . 4 5 p p m (s , 9 H) , 1 . 3 p p m (t , 3 H) 。

【 0 1 6 8】

代替的に、一般法 A を以下のように実施した :

ステップ 1 : tert - ブチル 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート 2 . 2 の合成

市販の無水 CH₂Cl₂ 溶液 (1 0 0 m L) 中のピペラジン - 2 - オン 2 . 1 (5 . 0 g , 3 3 . 2 m m o l) 溶液へ、N₂ 下で室温で、NEt₃ (5 . 1 m L , 3 5 . 5 m m o l) を添加した。1 0 分間の攪拌後、RM を氷浴で 0 °C まで冷却し、Boc₂O (8 . 3 3 g , 3 8 . 2 m m o l) を一回で添加した。その RM を、次に、室温で 1 時間攪拌した。混合物を、5 0 m L の CH₂Cl₂ で希釈し、ろ過及び一定重量まで濃縮して、黄色油状物として最終的に 2 . 2 を得た。Yield : 7 . 1 g (1 0 0 %) . LCMS 及び ¹H NMR データは、上述したものと同一。

【 0 1 6 9】

10

20

30

40

50

ステップ2: tert-ブチル 5-エトキシ-3,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート 1a

無水ジクロロメタン(20 mL)中のトリエチルオキソニウムテトラフルオロオロホウ酸塩(2.3 g、0.012 mol)の事前に作成した溶液へ、2.2(2 g、0.01 mol)を0 で添加した。添加が完了した後、氷浴を取り除き、反応混合物を室温まで温めて、追加の時間攪拌した(反応の進行は、LC-MSによって監視した)。反応が完了すると、NaHCO₃の飽和溶液(500 mL)を、ゆっくりと反応混合物へ添加し、5時間攪拌した。有機層は分離し、水層を更に、ジクロロメタンを用いて抽出した。結合した有機層を、その後飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、更に真空下で乾燥させ、粘性の黄色油状物として標題の中間体1aを得た。Yield: 2.03 g (88%)。¹H NMR(CDC13): : 4.1 ppm(q, 2H), 3.85(s, 2H), 3.5 ppm(m, 1H), 3.35 ppm(t, 2H), 1.45 ppm(s, 9H), 1.3 ppm(t, 3H)。

10

【0170】

以下の中間体はまた、アドホック試薬から、一般方法Aを用いて調製した。

中間体1b: (R)-tert-ブチル3-エトキシ-2-メチル-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

中間体1c: (S)-tert-ブチル3-エトキシ-2-メチル-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

中間体1d: tert-ブチル3-エトキシ-2-メチル-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

20

中間体1e: tert-ブチル3-エトキシ-2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

中間体1f: tert-ブチル3-エトキシ-2-イソプロピル-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

中間体1g: tert-ブチル3-エトキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

中間体1h: tert-ブチル3-エトキシ-2,2-ジメチル-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

中間体1i: tert-ブチル3-エトキシ-6-メチル-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

30

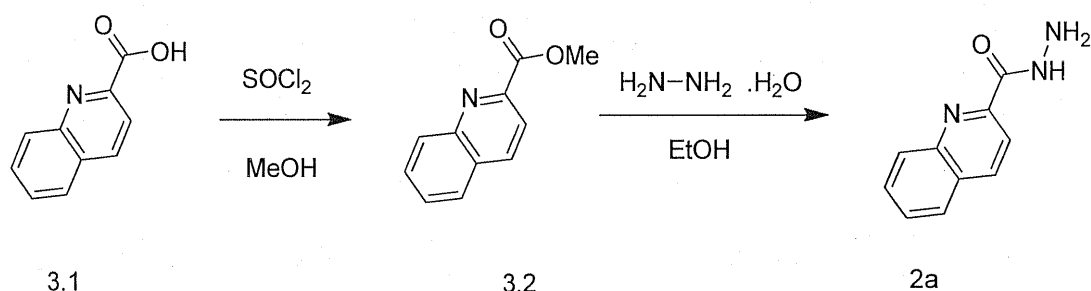
中間体1j: tert-ブチル3-エトキシ-5-メチル-5,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレート

【0171】

一般法B

一般法Bは、ヒドラジン中間体2の合成のために使用する一般手順であり、以下にキノリン-2-カルボヒドラジン2aの例を使用して詳述する。

【化28】



40

スキーム3: キノリン-2-カルボヒドラジン2aの合成

【0172】

ステップ1: メチルキノリン-2-カルボキシレート3.2の合成

50

100 mLの無水メタノール中のキノリン-2-カルボン酸3.1の氷冷溶液(10 g、0.0578 mol)へ、塩化チオニル(20 g、0.173 mol)を滴下で添加した。添加が完了した後、混合物を2時間で還流まで過熱した。溶媒は、次に、減圧下で乾燥まで蒸発させ、K₂CO₃の10%水溶液100 mLを用いて処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、結合した有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで蒸発させ、メチルキノリン-2-カルボキシレートを得た。収率：10.1 g (93%)。

【0173】

ステップ2：キノリン-2-カルボヒドラジン2aの合成

メチルキノリン-2-カルボキシレート3.2(10.1 g、0.054 mol)を、50 mLのエタノール中に溶かし、ヒドラジン水和物(8.1 g、0.16 mol)を添加した。混合物を還流まで1時間過熱し、室温まで冷却し、その時点で沈殿を形成した。混合物を、約1/3の体積まで濃縮し、沈殿をろ過し、少量のエタノールで洗浄し、1/2等量のエタノールの溶媒分子と組み合わせた状態の中間体を得た。Yield 10 g (99%)。¹H NMR (DMSO-d₆): : 9.95 ppm (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.1 ppm (d, 2H), 8.05 ppm (d, 1H), 8.85 ppm (t, 1H), 7.65 ppm (t, 1H), 4.6 ppm (s, 2H), 4.3 ppm (t, 0.5H), 4.4 ppm (q, 1H), 1.05 ppm (q, 1.5H)。

【0174】

一実施形態において、ヒドラジン水和物の5~20当量を、本反応を実行するために使用した。

【0175】

以下の中間体はまた、一般法Bを使用して、アドホック試薬から調製した。

中間体2b：6-クロロピコリニルヒドラジド

中間体2c：6-メチルピコリニルヒドラジド

中間体2d：イソキノリン-3-カルボヒドラジド

中間体2e：8-フルオロキノリン-2-カルボヒドラジド

中間体2f：8-クロロキノリン-2-カルボヒドラジド

中間体2g：2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2h：6-フェニルピコリノヒドラジド

中間体2i：4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボヒドラジド

中間体2k：2-(2,4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2l：2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2m：2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2n：2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2o：2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2p：2-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2q：2-(3,5-ジクロロフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2r：6-(ピロリジン-1-イル)ピコリノヒドラジド

中間体2s：6-モルホリノピコリノヒドラジド

中間体2t：6-(トリフルオロメチル)ピコリニルヒドラジド

中間体2u：2-(3,4-ジメトキシフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2v：2-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2w：2-フェニルオキサゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2x：2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2y：5-メチル-2-フェニルチアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2z：3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボヒドラジド

中間体2a1：5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボヒドラジド

- 中間体 2 b 1 : 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 c 1 : 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボヒドラジドは、一般法 E を用いて得られた中間体 5 a から合成した。
- 中間体 2 d 1 : 5 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 3 - カルボヒドラジドは、その調製が、*J. Med. Chem.* 1995, 38, 2196 に開示されている、メチル 5 フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - チアゾール - 3 - カルボキシレートから合成した。
- 中間体 2 e 1 : 2 - ((4 , 5 - ジクロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 f 1 : 2 - (4 - クロロベンジル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド 10
- 中間体 2 g 1 : 2 - (p - トリル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 h 1 : 2 - (2 - メトキシフェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 i 1 : 2 - (3 - フルオロフェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 j 1 : 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 k 1 : 3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 l 1 : 2 - (4 - プロモフェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 m 1 : 2 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 F を使用して得た中間体 6 b から合成した。
- 中間体 2 n 1 : 2 - (キノリン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド 20
- 中間体 2 o 1 : 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 p 1 : 2 - (4 - ジメチルアミノ) フェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 q 1 : 1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 r 1 : 2 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 s 1 : 2 - (ピリミジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 F を使用して得た中間体 6 d から合成した。
- 中間体 2 t 1 : 2 - (ピラジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 F を使用して得た中間体 6 e から合成した。
- 中間体 6 e : 一般法 F を使用して得た。 30
- 中間体 2 u 1 : 2 - (4 - モルホリノフェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 G を用いて得た中間体 7 b から合成した。
- 中間体 2 v 1 : 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 w 1 : 2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 G を用いて得た中間体 7 c から合成した。
- 中間体 2 x 1 : 2 - (4 - ピロロジン - 1 - イル) フェニル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 G を用いて得た中間体 7 d から合成した。
- 中間体 2 y 1 : 2 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 G を用いて得た中間体 7 e から合成した。 40
- 中間体 2 z 1 : 2 - (ピロリジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 G を用いて得た中間体 7 f から合成した。
- 中間体 2 a 2 : 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、一般法 G を用いて得た中間体 7 g から合成した。
- 中間体 2 b 2 : 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボヒドラジド
- 中間体 2 c 2 : 1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジドは、一般法 H を用いて得た中間体 8 a から合成した。
- 中間体 2 d 2 : 2 - イソブチルチアゾール - 4 - カルボヒドラジドは、*Journal of Organic Chemistry*, 1997, vol. 62, issue 12, p. 3804 - 3805 において、Ciufolini らによって報告された方法を用 50

いて、3-メチルブタンチオアミドから得た、エチル2-イソブチルチアゾールから合成した。

中間体2e2: 2-(2-(2-メトキシフェニル)モルホリノ9チアゾール-4-カルボヒドラジンは、一般法G2を用いて得た中間体7fから合成した。

中間体2f2: 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、一般法Gを持ちいて得た中間体7iから合成した。

中間体2g2: 2-(2,5-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、一般法Gを用いて得た中間体7iから合成した。

中間体2h2: 2-(2-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、*Journal of Organic Chemistry*, 1997, vol. 62, issue 12, p. 3804-3805においてCiufoliniらによって報告された方法を用いて、2-ヒドロキシベンゾチオアミンから合成した。

中間体2i2: 2-(2,6-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、一般法Gを用いて得た中間体7kから合成した。

中間体2j2: 2-(2,2-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、一般法Gを用いて得た中間体7lから合成した。

中間体2j2: 2-(2-メチルモルホリノ)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、一般法Gを用いて得た中間体7mから合成した。

中間体2m2: 2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、一般法Gを用いて得た中間体7nから合成した。

中間体2n2: 5-メチルチアゾール-4-カルボヒドラジド

中間体2o2: 2-(2-メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、一般法Gを用いて得た中間体7oから合成した。

中間体2p2: 2-(2-プロモフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、エチル2-(2-プロモフェニル)チアゾール-4-カルボキシレートから合成し、*Journal of Organic Chemistry*, 1997, vol. 62, issue 12, p. 3804-3805においてCiufoliniらによって報告された方法を用いて、2-プロモベンゾチオアミドから得た。

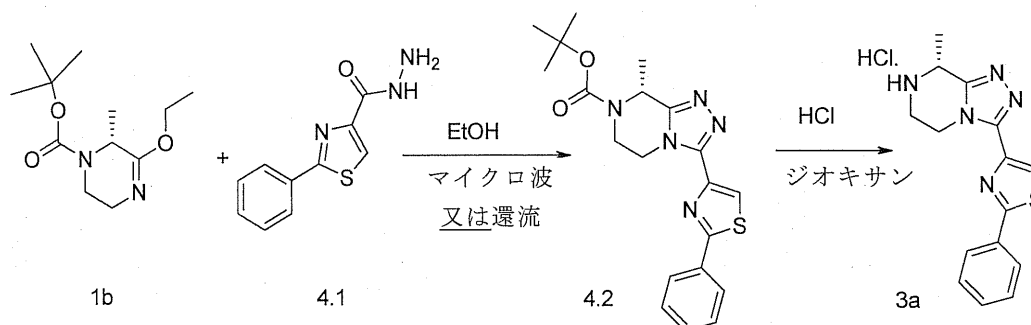
中間体2q2: 2-(3-プロモフェニル)チアゾール-4-カルボヒドラジドは、エチル2-(3-プロモフェニル)チアゾール-4-カルボキシレートから合成し、*Journal of Organic Chemistry*, 1997, vol. 62, issue 12, p. 3804-3805においてCiufoliniらによって報告された方法を用いて、3-プロモベンゾチオアミドから得た。

【0176】

一般法C

一般法Cは、トリアゾロピペラジン中間体3を合成するために使用される一般的な手順であり、(R)-4-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]チアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-2-フェニルチアゾールヒドロクロリド3aの合成を用いて以下に詳述する。

【化29】



スキーム4: (R)-4-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,

10

20

30

40

50

4) チアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン-3-イル)-2-フェニルチアゾールヒドロクロリド塩の合成

ステップ1: (R)-tert-ブチル-8-メチル-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン-7(8H)-カルボキシレート4.2の合成

【0177】

エタノール(7ml)中のヒドラジド-2-フェニルチアゾール-4-カルボヒドラジド-4.1(100mg、0.04mol)溶液へ、(2R)-tert-ブチル3-エトキシ-2-メチル-5, 6-ジヒドロピラジン-1(2H)カルボキシレート1b(75mg、0.34mmol)を添加した。この反応混合物へ、電磁波放射(110、220psi)を25時間供した。溶媒は、次に、乾燥するまで蒸発させ、残渣をシリカゲル上で、CH₂Cl₂-エチルアセテート(5:1 5:2+MeOH1%~5%)を用いて精製した。Yield: 50mg of 4.2 + 40mg of de-Boc product 3a. Combined yield: 76%. LCMS: P=96%, rt=1.86mn, m/z=398, 298.

10

【0178】

ステップ2: (R)-4-(8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-〔1, 2, 4〕チアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン-3-イル)-2-フェニルチアゾールヒドロクロリド3aの合成

前述のステップにおいて得た化合物4.2(50mg、0.125mmol)を、イソプロピルアルコール(10mL)へ溶かし、そこへ、0.3mLのジオキサン中4MのHClを添加した。混合物を、一晩中、50で攪拌した。室温まで冷却した後、10mLのジエチルエーテルを添加した。沈殿をろ過し、標題の中間体を得た。Yield: 42mg, 99%. LCMS: P=100%, rt=1.08mn, m/z=298. ¹H NMR(DMSO-d₆): : 8.3ppm(s, 1H), 8.05ppm(m, 2H), 7.55ppm(m, 3H), 4.5ppm(m, 1H), 4.25-4.05ppm(m, 2H), 3.3ppm(m, 1H), 2.95-3.1ppm(m, 1H), 2.8ppm(brs, 1H), 1.95ppm(d, 3H)

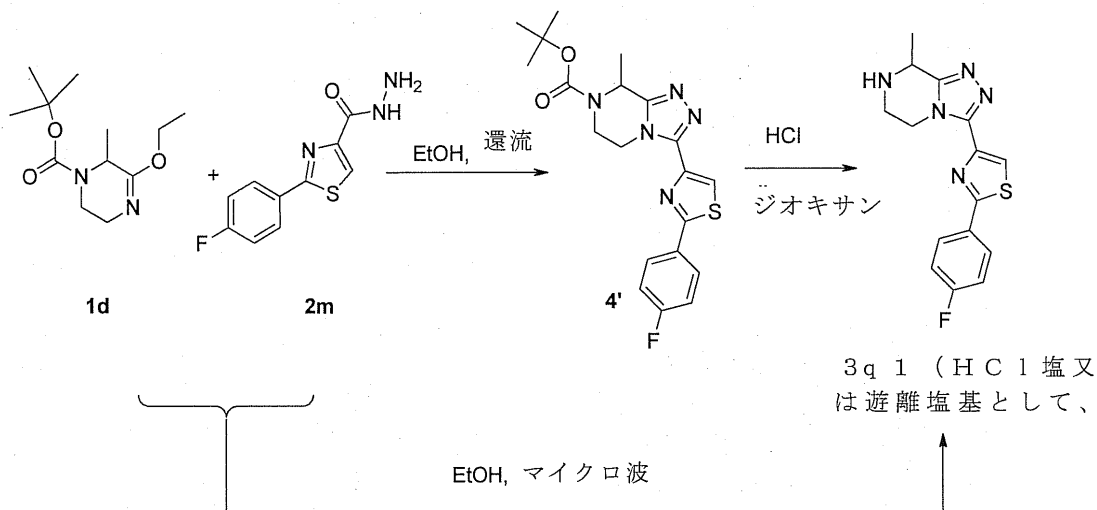
20

【0179】

一般法Cの変化形を以下に、2-(4-フルオロフェニル)-4-(8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-〔1, 2, 4〕チアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン-3-イル)チアゾール3q1の実施例を使用して詳述する。

30

【化30】



10

NB: HCl/ジオキサン脱保護を適用した場合、3q1をHCl塩として得た。マイクロ波条件を使用した場合、Boc脱保護が環化の間に生じ、HCl脱保護ステップは必要なかった；従って、3q1は、後者の条件下で遊離塩基の形態で得た。

スキーム4': 2-(4-フルオロフェニル)-4-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]チアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールの合成

20

ステップ1; tert-ブチル-3-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)-8-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]チアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート4の合成

無水エタノール(15 mL、~0.5 M)中のヒドラジド2m(1.65 g、6.95 mmol)溶液へ、イミノエーテル1d(1.69 g、6.95 mmol)を一回で添加した。反応混合物を次に、還流下で攪拌した。45時間後(LC-MSによる、ほぼ完全な変換)、溶媒を乾燥するまで蒸発させ、残渣をシリカゲル上で、CH₂Cl₂/MeOH混合物(0%~4%、MeOH)を溶離液として使用して精製し、黄色の固体として4'を得た。Yield: 2.1 g (73%)。LCMS: P = 92%, rt = 4.4 min, m/z = 416. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.11 ppm (s, 1H), 7.97 ppm (t, 2H), 7.20 ppm (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.23 (dt, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.48 (dt, 1H), 1.64 ppm (d, 3H), 1.51 ppm (s, 9H)。

30

【0180】

ステップ2: 2-(4-フルオロフェニル)-4-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]チアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール3q1の合成

イソプロパノール(150 mL)中のBoc-トリアゾロ-ピペラジン4'(2.17 g、5.22 mmol)溶液へ、1,4-ジオキサン(26.1 mL、104 mmol)中の4 MのHCl溶液を一回で添加した。反応混合物を、60 °Cで攪拌し、反応の進行を、LC-MSによって監視した。

40

1時間後(LC-MSによると、完全な変換)、反応混合物を室温まで冷却し、次に、更に、氷浴をもちいて0 °Cまで冷却した。その後すぐに、150 mLのEt₂Oを添加した。15分の攪拌後、沈殿をろ過し、真空下で乾燥させ、オフホワイトの固体として3q1を得た。Yield: 1.313 g (72%)。LCMS: P = 98%, rt = 3.3 min, m/z = 316. ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.57 ppm (s, 1H), 8.15 ppm (t, 2H), 7.30 ppm (t, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.08 (q, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.12 (m, 1H)

50

), 1.94 ppm (d, 3H).

【0181】

上記のスキーム4'に記したように、トリアゾロピペラジン中間体を形成するための縮合ステップをもたらすための熱還流した代替手順は、マイクロ波照射の使用を伴った。そのような反応は、無水エタノール中で実施し、以下の条件を典型的に適用した(CEM Discover): 空気冷却しながら、300W、マイクロ波(143)。

以下の中間体はまた、一般法Cを使用して、アドホック試薬から調製した。

中間体3b: 3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンジヒドロクロリド塩,

中間体3c: 4-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾール-2-イル)モルホリンジヒドロクロリド塩,

中間体3d: 3-(5-クロロピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンジヒドロクロリド塩,

中間体3e: 3-(6-メチルピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンジヒドロクロリド塩,

中間体3f: 8-メチル-3-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンジヒドロクロリド塩,

中間体3g: 3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)イソキノリンヒドロクロリド塩,

中間体3h: 2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)キノリンヒドロクロリド塩,

中間体3i: 8-フルオロ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)キノリンヒドロクロリド塩,

中間体3j: 8-クロロ-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)キノリンヒドロクロリド塩,

中間体3k: 4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体3l: 3-(6-フェニルピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンジヒドロクロリド塩,

中間体3m: 2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体3n: 2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体3o: 2-フェニル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体3p: 4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体3q: 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体3r: 2-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体3s: 2-(4-クロロフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,

,

10

20

30

40

50

- 中間体 3 t : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 u : 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールジヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 v : 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールジヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 w : 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 , 10
- 中間体 3 x : 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 y : 3 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンジヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 z : 4 - (6 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) モルホリンジヒドロクロリド塩 20
- 中間体 3 a 1 : 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンジヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 b 1 : 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 c 1 : 4 - (8 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - フェニルチアゾールヒドロクロリド塩 , 30
- 中間体 3 d 1 : 2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 e 1 : 4 - (8 - イソプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - フェニルチアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 f 1 : (R) - 8 - メチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンジヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 g 1 : 4 - (4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) モルホリンジヒドロクロリド塩 , 40
- 中間体 3 h 1 : 2 - フェニル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) オキサゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 i 1 : 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - フェニルオキサゾール ,
- 中間体 3 j 1 : 2 - (3 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 8 - イル) エタノールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 k 1 : 4 - フェニル - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 , 50

- 中間体 3 l 1 : 2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 m 1 : 4 - (8 , 8 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - フェニルチアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 n 1 : 2 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) キノリンヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 o 1 : 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - フェニルチアゾールヒドロクロリド塩 10
- ,
- 中間体 3 p 1 : (R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 q 1 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 r 1 : (R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 , 20
- 中間体 3 s 1 : 5 - メチル - 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - フェニルチアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 t 1 : 2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 u 1 : 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 v 1 : 5 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールヒドロクロリド塩 , 30
- 中間体 3 w 1 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 x 1 : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (5 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 y 1 : (S) - 8 - メチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン , 40
- 中間体 3 z 1 : (S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール ,
- 中間体 3 a 2 : (S) - 4 - (4 - (8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) モルホリン ,
- 中間体 3 b 2 : 5 - フェニル - 3 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールヒドロクロリド塩 ,
- 中間体 3 c 2 : 3 - フェニル - 5 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] ト 50

- リアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 d 2 3 - (4-フルオロフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 e 2 : 3 - (2, 4-ジフルオロフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 f 2 : 3 - (5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジンヒドロクロリド塩, 10
- 中間体 3 g 2 : 2 - (2-フルオロフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 h 2 : 2 - ((4, 5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールジヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 i 2 : 2 - (4-クロロベンジル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩, 20
- 中間体 3 j 2 : 4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)-2-(p-トリル)チアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 k 2 : 4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)-2-(チオフェン-2-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 l 2 : 2 - ((4-クロロフェニル)スルホニル)メチル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 m 2 : 2 - (2-メトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩, 30
- 中間体 3 n 2 : 2 - (3-フルオロフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 o 2 : 2-イソプロピル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 p 2 : 3 - (4-フルオロフェニル)-5-(8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 q 2 : 3-フェニル-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)-1, 2, 4-チアジアゾールヒドロクロリド塩, 40
- 中間体 3 r 2 : 2 - (4-プロモフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 s 2 : 2 - (ピリジン-4-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールジヒドロクロリド塩,
- 中間体 3 t 2 : 2 - (キノリン-2-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)チアゾールジヒドロクロリ 50

ド塩，

中間体 3 u 2 : 3 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンヒドロクロリド塩，

中間体 3 v 2 : N , N - ジメチル - 4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) アニリンジヒドロクロリド塩，

中間体 3 w 2 : 3 - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンヒドロクロリド塩，

10

中間体 3 y 2 : 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールジヒドロクロリド塩，

中間体 3 z 2 : 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールジヒドロクロリド塩，

中間体 3 a 3 : 2 - (ピラジン - 2 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールジヒドロクロリド塩，

中間体 3 b 3 : 4 - (4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) フェニル) モルホリンヒドロクロリド塩，

20

中間体 3 c 3 : 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールジヒドロクロリド塩，

中間体 3 d 3 : 2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩，

中間体 3 e 3 : 2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩，

30

中間体 3 f 3 : 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩，

中間体 3 g 3 : 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩，

中間体 3 h 3 : 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールジヒドロクロリド塩，

40

中間体 3 i 3 : 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンジヒドロクロリド塩，

中間体 3 j 3 : 3 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンヒドロクロリド塩，

中間体 3 k 3 : 2 - イソブチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩，

中間体 3 l 3 : 2 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イ

50

ル) モルホリンヒドロクロリド塩,

中間体 3 m 3 : 2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体 3 n 3 : 2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) モルホリンヒドロクロリド塩,

中間体 3 o 3 : 2 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) フェノールヒドロクロリド塩,

10

中間体 3 p 3 : 2 , 6 - ジメチル - 4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) モルホリンヒドロクロリド塩,

中間体 3 q 3 : 2 , 2 - ジメチル - 4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) モルホリンヒドロクロリド塩,

中間体 3 r 3 : 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンジヒドロクロリド塩,

中間体 3 s 3 : 2 - メチル - 4 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル) モルホリンヒドロクロリド塩,

20

中間体 3 t 3 : 2 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体 3 u 3 5 - メチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体 3 v 3 2 - (2 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾールヒドロクロリド塩,

中間体 3 w 3 : 8 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンジヒドロクロリド塩,

30

中間体 3 x 3 : 2 - (2 - プロモフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール,

中間体 3 y 3 : 2 - (3 - プロモフェニル) - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 3 - イル) チアゾール,

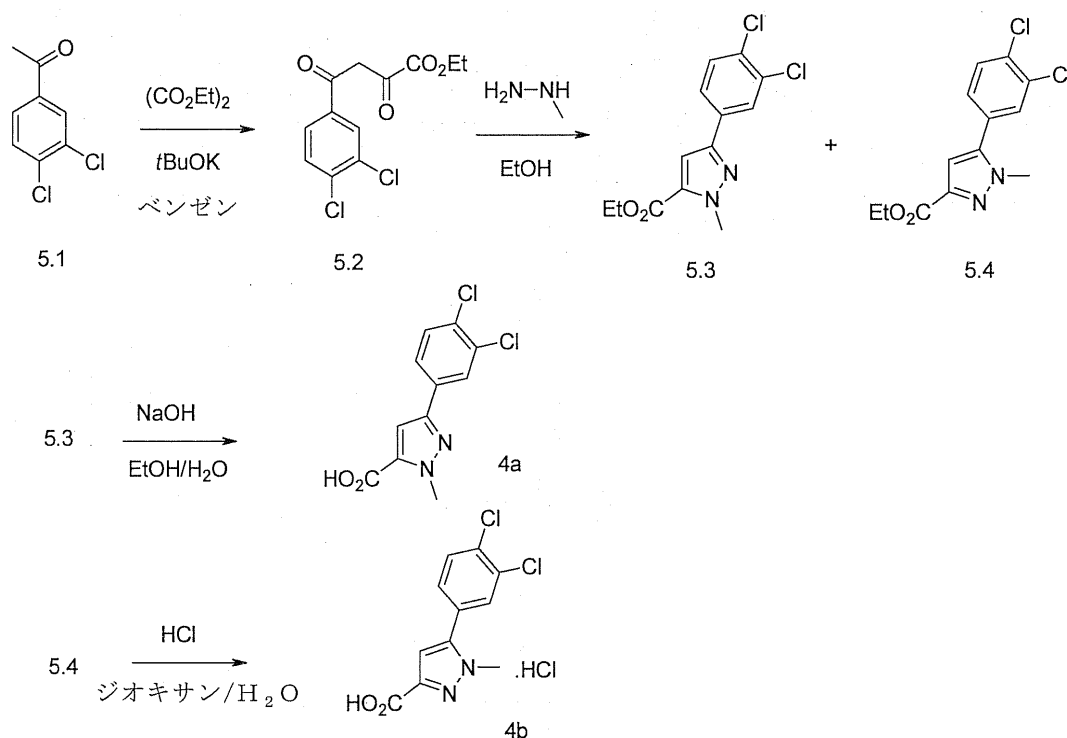
【 0 1 8 2 】

一般法 D

一般法 D は、3 - フェニル - ピラゾール - 5 - カルボン酸中間体 4 の合成について使用される一般的な手順であり、3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 4 a 及び 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 4 b を用いて、以下に例示する。

40

【化 3 1】



10

20

スキーム 5 : 4 a 及び 4 b の中間体の合成

【 0 1 8 3 】

ステップ 1 : エチル 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタノエート 5 . 2 の合成

ベンゼン (2 0 0 m L) 中の t - B u O K 溶液 (0 . 0 5 m o l , 5 , 6 g) へ、 3 , 4 - ジクロロアセトフェノン 5 . 1 (0 . 0 5 m o l , 9 . 4 5 g) 及びシユウ酸ジエチル (0 . 0 5 5 m o l , 8 . 1 g) のベンゼン溶液 (5 0 m L) を滴下で添加した。得られた混合物を、室温で 8 時間攪拌し、次に、 1 0 % の H C l 水溶液 (1 0 0 m L) を、混合物へ添加した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離剤としてジクロロメタンを用いたカラムクロマトグラフィによって精製し、標題の化合物を得た。収率 : 7 . 5 g (5 2 %) 。

30

【 0 1 8 4 】

ステップ 2 : エチル 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート 5 . 3 及びエチル 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 5 . 4 の合成。

エタノール (1 0 0 m L) 中の化合物 5 . 2 (0 . 0 3 5 m o l , 1 0 . 2 g) 溶液へ、モノメチルヒドラジン (0 . 3 5 3 m o l , 1 . 6 3 g) を添加し、得られた混合物を 2 時間還流し、その後、室温で一晩攪拌した。混合物を次に、乾燥するまで蒸発させ、得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (溶離剤 : 酢酸エチル / ヘキサン 2 : 3) へ供した。これによって、 3 . 6 8 g の化合物 5 . 3 (R f = 0 . 8) 及び、 3 . 2 8 g の化合物 5 . 4 (R f = 0 . 6) を得た。このようにして得られた位置異性体の構造の割り当ては、ピラゾール環中の N - メチルプロトン及び第四級炭素間の、 2 D - N O E S Y スペクトルにおける N O E 及び 2 D - ¹H - ¹³C - H M B C 中に存在する ¹H - ¹³C クロスカップリング定数に基づいて遂行した。

40

【 0 1 8 5 】

ステップ 3 : 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 4 a 及び 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩酸塩 4 b の合成

3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

50

4 a の合成。

化合物 5.3 (0.0123 mol, 3.68 g) 及び水酸化ナトリウム (2 g) を、水-エタノール (1:1 容積/容積、300 mL) 溶液中に溶解した。混合物を 3 時間還流し、次に、エタノールのほとんどを蒸発させた。そのようにして得られた混合物の pH を、10% HCl を添加して pH 3 に調製すると、すぐに沈殿が形成され、それをろ過し、水で洗浄し、空気で乾燥させて、化合物 5.5 を得た。Yield: 3.05 g (91.6%)。LCMS: P = 97.5%, rt = 1.86 mn, m/z = 271.1 HNM R (DMSO-d6): : 13.5 ppm (brs, 1H), 8.05 ppm (s, 1H), 7.8 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 1H), 7.4 ppm (s, 1H), 4.15 ppm (s, 3H)。

10

【0186】

5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 4 b の合成

化合物 5.4 (10.08 mol, 3.24 g) を、濃 HCl 50 mL / 水 75 mL / ジオキサン 125 mL の混合物中で 3 時間還流した。揮発性物質を沈殿が形成するまで蒸発させ、ろ過し、水で洗浄し、空気で乾燥させて、HCl 塩として生成物 5.6 を得た。Yield: 2.79 g (90%)。LCMS: P = 95%, rt = 1.67 mn, m/z = 271.1 HNM R (DMSO-d6): : 7.9 ppm (s, 1H), 7.75 ppm (d, 1H), 7.6 ppm (d, 1H), 6.95 ppm (s, 1H), 3.9 ppm (s, 3H)。

20

【0187】

以下の中間体はまた、アドホック試薬及び中間体から一般法 D を用いて調製した。

中間体 4 c : 3 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸、

中間体 4 d : 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸、

中間体 4 e : 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸、

中間体 4 f : 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸、

中間体 4 g : 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸、

中間体 4 h : 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸、

30

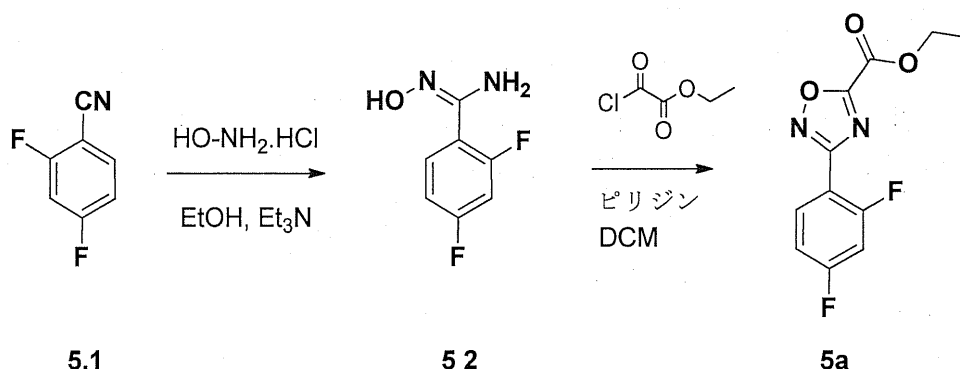
中間体 4 i : 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸。

【0188】

一般法 E :

一般法 E は、エチル 3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート中間体 1.2 の合成に使用される一般的な手順であり、以下に、エチル 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシレート 5 a を用いて例示する。

【化 3 2】



40

スキーム 6 : 中間体 5 a の合成

50

ステップ1：2,4-ジフルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド5.2の合成

市販の乾燥EtOH(5mL)中の2,4-ジフルオロベンズニトリル5.1(1g、7.2mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(1g、14.4mmol)溶液へ、N₂下で、NEt₃(2mL、14.4mmol)を室温で2時間以上滴下で添加した。混合物を、還流下で一晩攪拌した。混合物を次に、室温まで冷却し、濃縮した。得られた白色個体は、次のステップでの粗生成物に使用した。Yield: 3.52g(定量的)。LCMS: P=33%, rt=0.84mn, m/z=173.

【0189】

ステップ2：エチル3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシレート5aの合成

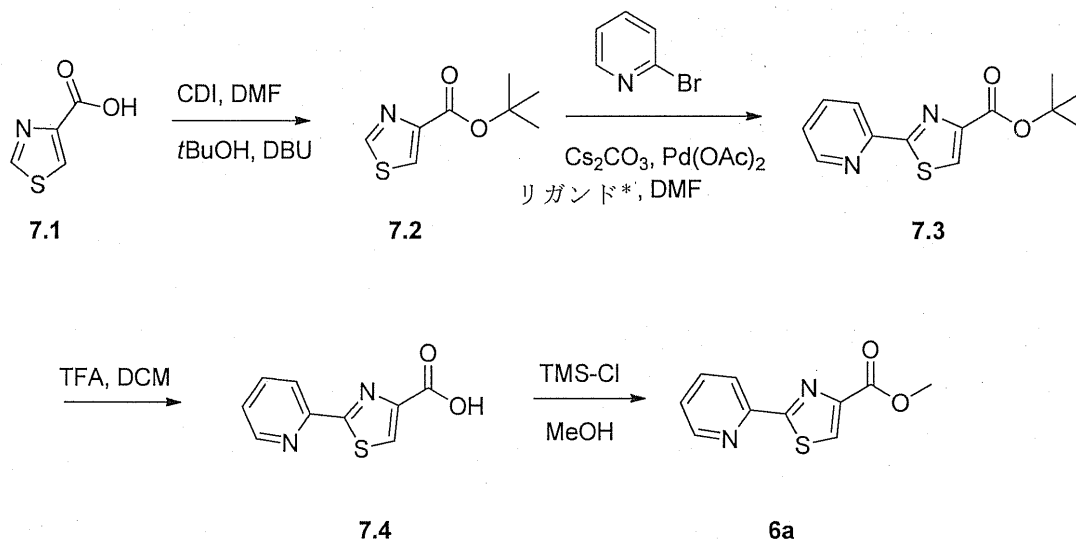
無水CH₂Cl₂中の2,4-ジフルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド5.2(3.52g、33%純度、最大7.2mmol)溶液へ、N₂下で、エチルクロロオキソアセテート(1.27g、9.32mmol)を室温で5時間以上滴下で添加した。混合物を還流下で攪拌した。1時間30分後、混合物を濃縮し、CH₂Cl₂を用いてシリカゲル上で精製し、最終的に、無色の油状物として標題の生成物5aを1.414g得た。Yield: 1.414g(78%)。LCMS: P=94%, rt=4.21mn, m/z=255, 277(M+Na).

【0190】

一般法F:

一般法Fは、メチル2-ピリジル-チアゾール-4-カルボキシレート中間体1.2の合成に使用される一般的な手順であり、以下に、メチル-2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート6aの合成を用いて例示する。

【化33】



* (2-ピフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン

スキーム7：中間体6aの合成

【0191】

ステップ1：tert-ブチルチアゾール-4-カルボキシレート7.2の合成

市販の乾燥DMF(50mL)中の、チアゾール-4-カルボン酸7.1(1g、7.2mmol)及びカルボニルジイミダゾール(6.3g、38.7mmol)溶液へ、N₂下で、20分間50℃で攪拌した。tert-ブタノール(8.6g、116.0mmol)及びDBU(5.8mL、38.7mmol)を次に、連続的に、一度に添加し、反応物を60℃で48時間温めた。RMを次に、室温まで冷却し、pHをHCl(“M、~80mL)を用いて4へ調製した。混合物を水(250mL)で希釈し、Et₂O(3×100mL)を用いて抽出した。結合した有機層を飽和食塩水(250mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、DCMを用いてシリカゲル上で精製し、黄色固体として標題の化合物を得た(47%)。Yield: 3.37g(47%)。LCMS: P=

10

20

30

40

50

98%, $r_t = 3.65 \text{ mn}$, $m/z = 186$.

【0192】

ステップ2: tert-ブチル2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート7.3の合成

tert-ブチルチアゾール-4-カルボキシレート7.2 (256 mg, 1.62 mmol)、無水セシウム炭酸塩 (1 g, 3.24 mmol) 及び2-ブロモ-ピリジン (300 mg, 1.62 mmol) を連続的に、室温で、N₂下で市販無水DMF (6 mL) 中へ添加した溶液へ、Pd(OAc)₂ (18 mg, 0.08 mmol) 及び(2-ピフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン (57 mg, 0.16 mmol) を添加した。RMを110 で一晩加熱した。RMを次に、室温まで冷却し、セライトパッド上でろ過し、濃出した。残渣を、シクロヘキサン/EtOAc (5%~20%のEtOAc) を使用して、シリカゲル上で精製し、最終的に、黄色油状物として7.3を得た。Yield: 340 mg (80%)。LCMS: P = 96%, $r_t = 4.28 \text{ mn}$, $m/z = 263$.

10

【0193】

ステップ3: 2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボン酸7.4の合成

市販の無水CH₂Cl₂中のtert-ブチル2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート7.3 (340 mg, 1.3 mmol) 溶液へ、室温、N₂下で、TFA (0.93 mL, 13 mmol) を添加した。混合物を一晩室温で攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (25 mL) を用いて希釈し、NaHSO₃ 10% (5 × 25 mL) 溶液、飽和食塩水 (25 mL)、次に水 (25 mL) で洗浄した。有機層は、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させて、黄色油状物として標題の生成物を得た。Yield: 250 mg (94%)。LCMS: P = 93%, $r_t = 3.03 \text{ mn}$, $m/z = 207$.

20

【0194】

ステップ4: メチル2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート6aの合成

市販の無水メタノール (10 mL) 中の2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボン酸7.4 (500 mg, 2.425 mmol) 溶液へ、TMS-Cl (0.77 mL, 6.06 mmol) を一度に添加した。RMを一晩50 で加熱した。RMを減圧下で濃縮し、残渣を次のステップにおいて粗生成物として使用した。Yield: 649 mg (定量的)。LCMS: P = 94%, $r_t = 4.07 \text{ mn}$, $m/z = 221$.

30

【0195】

以下の中間体はまた、一般法Fを用いて、アドホック試薬及び中間体から調製した。

中間体6b: メチル2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体6c: メチル2-(キノリン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体6d: メチル2-(ピリミジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体6e: メチル2-(ピラジン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート。

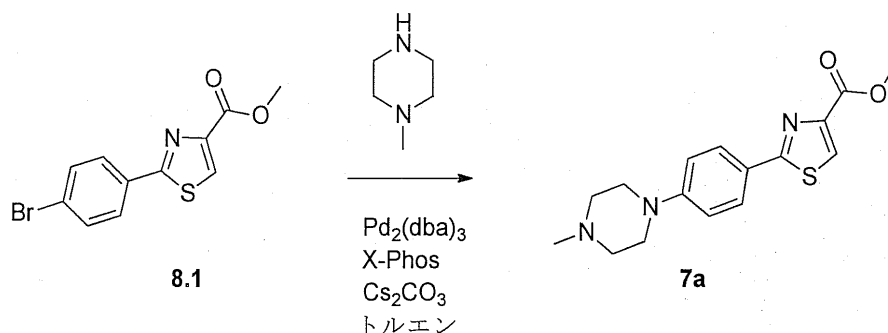
【0196】

一般法G:

一般法Gは、メチル2-(4-ヘテロシクリルフェニル)チアゾール-4-カルボキシレート中間体1.2の合成についての一般的な手順であり、以下に、メチル2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキシレート7aを用いて例示する。

40

【化34】



スキーム 8：中間体 7 a の合成

【0197】

予め 113 に加熱したオープンで一晩乾燥させた管へ、連続的に、2-(4-ブロモフェニル)チアゾール 4-カルボキシレート 8.1 (500 mg、1.6 mmol)、1-メチルピペラジン (0.21 mL、1.9 mmol) 及び無水セシウム炭酸塩 (1.04 g、3.0 mmol) を N₂ 下で、導入した。違反の無水トルエン (10 mL) を次に添加し、RM を脱気した (アルゴンバブリング ~ 5 分間)。

【0198】

Pd₂(dba)₃ (73 mg、0.08 mmol) 及び X-Phos (76 mg、0.16 mmol) を、急速に、連続的に添加し、混合物を還流下で一晩過熱した。反応混合物を次に室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) を添加した。混合物を飽和食塩水 (30 mL) 洗浄し、水層を更に二回 EtOAc (30 mL) で抽出した。結合した有機層は、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (2% の MeOH) を用いてシリカゲル上で精製し、黄色固体として標題の生成物を得た。Yield: 374 mg (71%)。LCMS: P = 92%, rt = 3.31 min, m/z = 332。

【0199】

この一般法は、また、メチル 2-ヘテロシクリルチアゾール-4-カルボキシレート中間体の、メチル 2-プロモチアゾール-4-カルボキシレートから出発する合成にも適用した。

【0200】

以下の中間体もまた、一般法 G を用いてアドホック試薬及び中間体から調製した。

中間体 7b: メチル 2-(4-モルホリノフェニル)チアゾール-4-カルボキシレート

中間体 7c: メチル 2-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体 7d: メチル 2-(4-ピロリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体 7e: メチル 2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体 7f: メチル 2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体 7g: メチル 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

中間体 7h: メチル 2-(2-(2-メトキシエチル)モルホリノ)チアゾール-4-カルボキシレート

中間体 7i: メチル 2-(4,4-ジフルオロピペラジン-1-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

中間体 7j: メチル 2-(2,5-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-カルボキシレート

中間体 7k: メチル 2-(2,6-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-カルボキシレート、

中間体 7l: メチル 2-(2,2-ジメチルモルホリノ)チアゾール-4-カルボキシレート

10

20

30

40

50

ート、

中間体 7 m : メチル 2 - (2 - メチルモルホリノ) チアゾール - 4 - カルボキシレート、
 中間体 7 n : メチル 2 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 4 - カ
 ルボキシレート

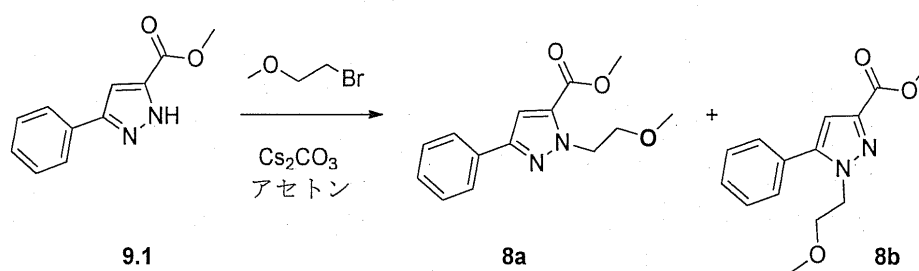
中間体 7 o : メチル 2 - (2 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール -
 4 - カルボキシレート

【 0 2 0 1 】

一般法 H :

一般法 H は、メチル 3 - フェニルピラゾール - 5 - カルボキシレート及びメチル 5 - フェ
 ニルピラゾール - 3 - カルボキシレート中間体 1 . 2 の合成について使用される一般的
 な手順であり、メチル 1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール -
 5 - カルボキシレート 8 a 及びメチル 1 - (2 - メトキシエチル) - 5 - フェニル - 1 H
 - ピラゾール - 3 - カルボキシレート 8 b の合成を用いて以下に例示する。

【 化 3 5 】



スキーム 9 : 中間体 8 a 及び 8 b の合成

【 0 2 0 2 】

市販の無水アセトン (3 0 m L) 中のメチル 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カ
 ルボキシレート 9 . 1 (2 5 0 m g 、 1 . 2 4 m m o l) 溶液へ、室温、N₂下で、セシ
 ウム炭酸塩を一度に添加した (8 0 6 m g 、 2 4 7 m m o l) 。 1 0 分間の攪拌後、2 -
 プロモエチル - メチルエーテル (2 5 8 m g 、 1 . 8 5 m m o l) を一度に添加した。反
 応混合物を 2 時間還流し、次に、冷却し、濃縮し、CH₂Cl₂ (5 0 m L) で希釈し、
 水 (5 0 m L) で洗浄した。有機層を、次に、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、乾燥する
 まで蒸発させた。残渣を、CH₂Cl₂ / MeOHを使用してシリカゲル上で精製し、淡
 黄色油状物として 8 a 並びに 8 b (~ 1 0 %) の混合物を得た。Yield : 3 5 9 m g
 (7 1 %) . LCMS : P = 1 0 0 % , r a t i o 8 a / 8 b = 9 / 1 , 8 a : r t = 4
 . 4 1 m n , m / z = 2 6 1 ; 8 b . r t = 3 . 9 5 m n , m / z = 2 6 1 .

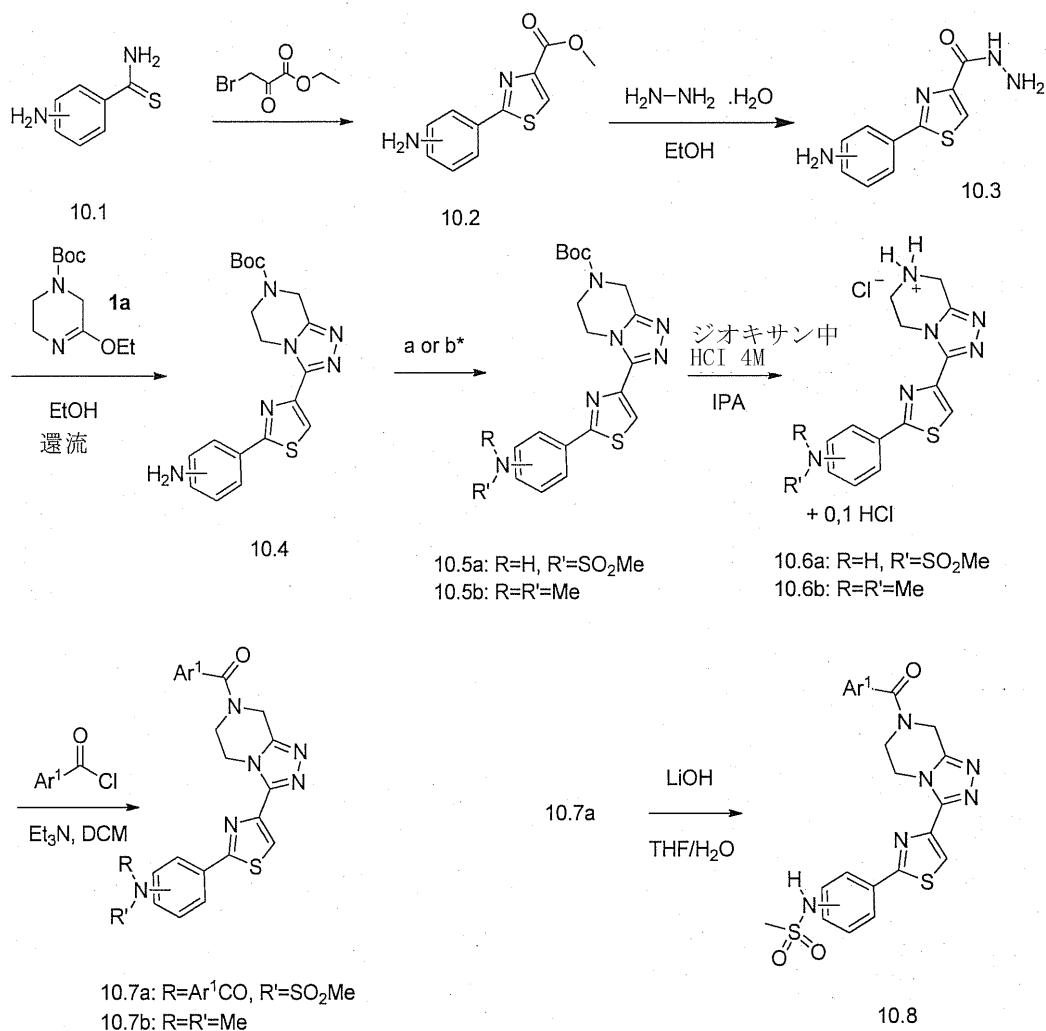
【 0 2 0 3 】

追加合成スキーム

化合物番号 2 8 3 、 2 8 9 、 2 9 0 、 2 9 1 、 2 9 2 の合成は、スキーム 1 0 に従って
 実行した。

【 0 2 0 4 】

【化 3 6】



10

20

スキーム 10 : 化合物番号 283、289、290、291、292 の合成

30

【 0 2 0 5】

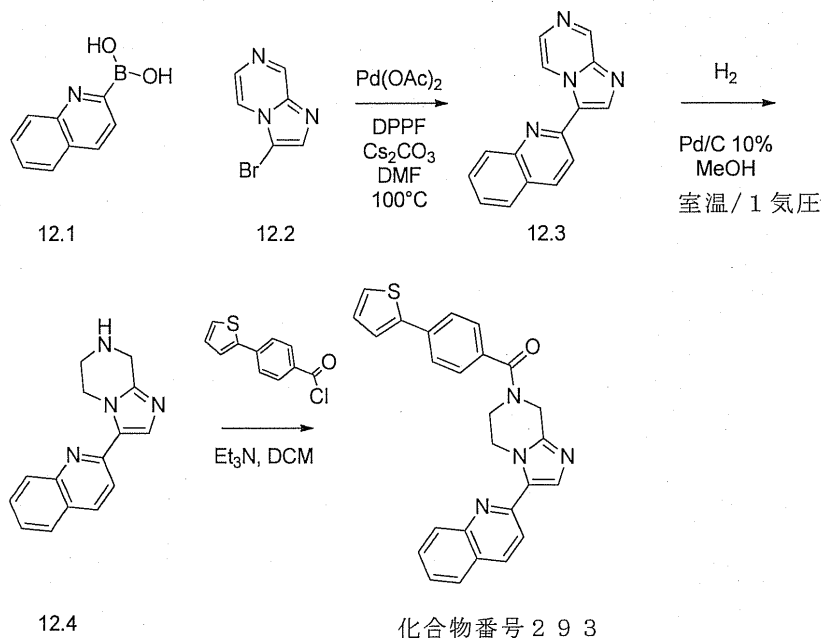
チオアミド 10.1 を、エチル 3 - プロモ - 2 - オキソプロパノエートを用いて濃縮し、チアゾールエステル中間体 10.2 を得て、それを更に、チアゾリルヒドラジド 10.3 へ変換した。イミノエーテル 1 を用いた 10.3 の縮合は、更に、N - メチルスルホニルアニリン 10.5 a 又はジメチルアニリン 10.5 b へ変換することができるアニリン 10.4 を提供した。Boc 脱保護の後のアシル化により、化合物 10.7 a 及び 10.7 b を得た。ジアシル化生成物 10.7 a は、アニリン部分の脱アシル化をし、標的化合物 10.8 を提供することができる。

【 0 2 0 6】

化合物番号 293 の合成は、スキーム 11 に従って実行した。

40

【化 3 7】



10

スキーム 1 1 : 化合物番号 2 9 3 の合成

ボロン酸 1 2 . 1 は、スズキカップリングを用いて 1 2 . 2 と反応させて、1 2 . 3 を得た。この後者は、Pd / C 存在下で水素化によって還元され、最終的に 1 2 . 4 となり、更に、アシル化されて、所望の化合物番号 2 9 3 を得た。

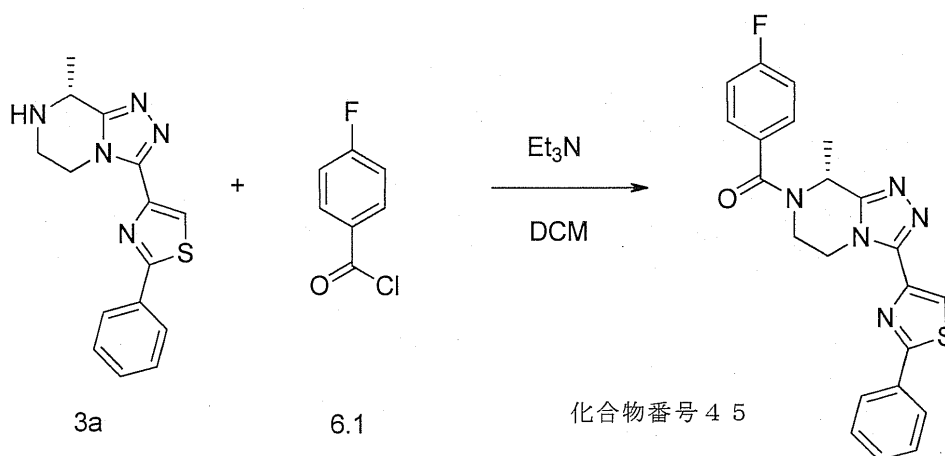
20

【 0 2 0 7 】

実施例 1 : 化合物番号 4 5 番の合成

本発明のトリアゾロピペラジン化合物の合成のために使用される一般的手順を、以下に、化合物番号 4 5 : (R) - (4 - フルオロフェニル) (8 - メチル - 3 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノンの合成を用いて以下に詳述する。

【化 3 8】



30

40

スキーム 1 2 : (R) - (4 - フルオロフェニル) (8 - メチル - 3 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] チアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン (化合物番号 4 5) の合成

【 0 2 0 8 】

7 mL の CDM 中の中間体 3 a (8 0 mg 、 0 . 2 7 mmol) の溶液へ、Et₃N (6 8 mg 、 0 . 6 7 mmol) を添加し、次に、DCM 中の 4 - フルオロベンゾイルクロリド 6 . 1 を添加した (4 3 mg 、 0 . 2 7 mmol) 。水溶液は、2 時間室温で攪拌したままにした。反応混合物を、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、

50

約 3 / 4 の揮発性物質を蒸発させた。ジエチルエーテルを添加し、沈殿物をろ過し、乾燥させて、標題の化合物を得た。Yield : 68 mg , 60 % . LCMS : P = 100 % , rt = 1.96 mn , (M+H)⁺ : 420.1 ; chiral : 7.22 mn , ee = 91 % . ¹H NMR (DMSO - d₆) : : 8.4 ppm (s , 1H) , 8.05 ppm (m , 2H) , 7.6 ppm (m , 2H) , 7.5 ppm (m , 3H) , 7.35 ppm (t , 2H) , 5.7 ppm (br m , 1H) , 4.8 ppm (dd , 1H) , 4.3 ppm (m , 1H) , 4.1 ppm (br m , 1H) , 3.7 ppm (m , 1H) , 1.6 ppm (d , 3H) .

【0209】

実施例 2 ~ 84 :

実施例 1 に詳述した一般的な手順は、実施例 2 ~ 84 中の化合物の、適切な中間体又は市販の試薬から始まる、調製に使用した。実施例番号、化合物番号、化合物名、トリアゾロピペリジン中間体 3 及び塩化アシル中間体 4 を、以下の表 2 A に記した。

【表 2】

表2A

実施例番号	化合物番号	トリアゾロピペラジン 中間体 3	塩化アシル中間体4
2	1	3b	4-フルオロベンゾイルクロリド
3	2	3b	4-クロロベンゾイルクロリド
4	3	3b	4c
5	4	3b	4d
6	5	3b	3,4-ジクロロベンゾイルクロリド
7	6	3b	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
8	7	3h	4-フルオロベンゾイルクロリド
9	8	3o	4-フルオロベンゾイルクロリド
10	9	3c	4-フルオロベンゾイルクロリド
11	10	3d	4-フルオロベンゾイルクロリド
12	11	3e	4-フルオロベンゾイルクロリド
13	12	3f	4-フルオロベンゾイルクロリド
14	13	3b	4e
15	14	3b	4a
16	15	3g	4-フルオロベンゾイルクロリド
17	16	3b	4(4-フルオロフェニル)ベンゾイルクロリド
18	17	3b	4f
19	18	3b	4g
20	19	3h	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
21	20	3c	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
22	21	3b	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
23	22	3i	4-フルオロベンゾイルクロリド
24	23	3j	4-フルオロベンゾイルクロリド
25	24	3k	4-フルオロベンゾイルクロリド
26	25	3l	4-フルオロベンゾイルクロリド
27	26	3o	3,4-フェニルベンゾイルクロリド

10

20

30

40

28	27	3m	4-フルオロベンゾイルクロリド
29	28	3p	4-フルオロベンゾイルクロリド
30	29	3q	4-フルオロベンゾイルクロリド
31	30	3r	4-フルオロベンゾイルクロリド
32	31	3s	4-フルオロベンゾイルクロリド
33	32	3t	4-フルオロベンゾイルクロリド
34	33	3u	4-フルオロベンゾイルクロリド
35	34	3v	4-フルオロベンゾイルクロリド
36	35	3w	4-フルオロベンゾイルクロリド
37	36	3x	4-フルオロベンゾイルクロリド
38	37	3y	4-フルオロベンゾイルクロリド
39	38	3z	4-フルオロベンゾイルクロリド
40	39	3a1	4-フルオロベンゾイルクロリド
41	40	3b1	4-フルオロベンゾイルクロリド
42	41	3c1	4-フルオロベンゾイルクロリド
43	42	3d1	4-フルオロベンゾイルクロリド
44	43	3e1	4-フルオロベンゾイルクロリド
45	44	3f1	4-フルオロベンゾイルクロリド
46	46	3g1	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
47	47	3h1	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
48	48	3i1	4-フルオロベンゾイルクロリド
49	49	3i1	4-フルオロベンゾイルクロリド
50	50	3h1	4-フルオロベンゾイルクロリド
51	51	3j1	4-フルオロベンゾイルクロリド
52	52	3g1	4-フルオロベンゾイルクロリド
53	53	3g1	4(4-フルオロフェニル)ベンゾイルクロリド
54	54	3o	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
55	55	3c	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
56	56	3g1	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド

10

20

30

40

57	57	3kl	4-フルオロベンゾイルクロリド
58	58	3ll	4-フルオロベンゾイルクロリド
59	59	3n	4-フルオロベンゾイルクロリド
60	60	3ml	4-フルオロベンゾイルクロリド
61	61	3nl	4-フルオロベンゾイルクロリド
62	62	3ol	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
63	63	3o	4(チオフェン-3-イル)ベンゾイルクロリド
64	64	3ol	4(チオフェン-3-イル)ベンゾイルクロリド
65	65	3nl	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
66	66	3ll	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
67	67	3ll	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
68	68	3pl	4-フルオロベンゾイルクロリド
69	69	3h	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
70	70	3ql	4-フルオロベンゾイルクロリド
71	71	3rl	4-フルオロベンゾイルクロリド
72	72	3sl	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
73	73	3t	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
74	74	3tl	4-フルオロベンゾイルクロリド
75	75	3sl	4-フルオロベンゾイルクロリド
76	76	3ql	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
77	77	3ul	4-フルオロベンゾイルクロリド
78	78	3ql	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
79	79	3ul	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
80	80	3ul	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
81	81	3b	1-ナフトイルクロリド
82	82	3b	アシル塩化物に変換した4h
83	83	3b	アシル塩化物に変換した4h
84	85	3vl	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド

10

20

30

40

実施例 85 : 化合物番号 87 は、周知のスルホニル化条件を用いて、中間体 3h 及び 4-フルオロフェニルスルホニルクロリドの反応によって合成した。

実施例 87 ~ 111 :

実施例で詳述した一般的な手順は、実施例 87 ~ 111 の化合物の、適切な中間体又は市販の試薬から始まる、調製に使用した。実施例番号、化合物番号、化合物名、トリアゾロピペラジン中間体 3、及びカルボン酸塩化アシル中間体 4 を、以下の表 2B に示す。

50

【表 3】

表 2 B

実施例番号	化合物番号	トリアゾピペラジン 中間体 3	塩化アシル中間体 4
87	89	3h	4-フルオロフェニルアセチルクロリド
88	90	3h	5-フェニルピコニルクロリド
89	91	3h	6-フェニルニコチニルクロリド
90	92	3h	2-フェニルピリミジン-5-カルボニルクロリド
91	93	3h	4-フェニルシクロヘキサンカルボニルクロリド
92	95	3h	3-メチルプタノイルクロリド
93	96	3h	2-フェニルベンゾイルクロリド
94	98	3h	4(ピリミジン-5-イル)ベンゾイルクロリド
95	100	3h	4(ピリミジン-5-イル)ベンゾイルクロリド
96	101	3h	塩化4(ピラジン-2-yl)安息香酸
97	102	3h	4(ピリダジン-3-イル)ベンゾイルクロリド
98	103	3h	4-シアノ-[1,1'-ピフェニル]4-カルボニルクロリド
99	104	3h	4(2-オキシピペリジン-1-イル)ベンゾイルクロリド
100	105	3h	4-モルホリノベンゾイルクロリド
101	106	3h	4(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイルクロリド
102	107	3w1	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
103	108	3x1	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
104	109	3q1	3,4-ジクロロベンゾイルクロリド
105	110	3q1	3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド
106	111	3q1	3-クロロ4-フルオロベンゾイルクロリド
107	112	3q1	3-フルオロ4-クロロベンゾイルクロリド
108	113	3q1	3,4,5-トリフルオロベンゾイルクロリド
109	114	3il	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
110	135	3a	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
111	136	3g1	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド

キラル中間体 3 からの合成は、低い鏡像異性体過剰の化合物を導き得ることに注意されたい。したがって、有利に、ラセミ体ビルディングブロック 3 から本発明の化合物の合成をすることができ、更に、キラル分取 HPLC によって精製した。

実施例 112：化合物番号 166 の合成

本発明のトリアゾピペラジン化合物の合成のために使用される一般的な手順の変形は、以下に、化合物番号 166：(4-フルオロフェニル)(8-メチル-3-(2-フ

10

20

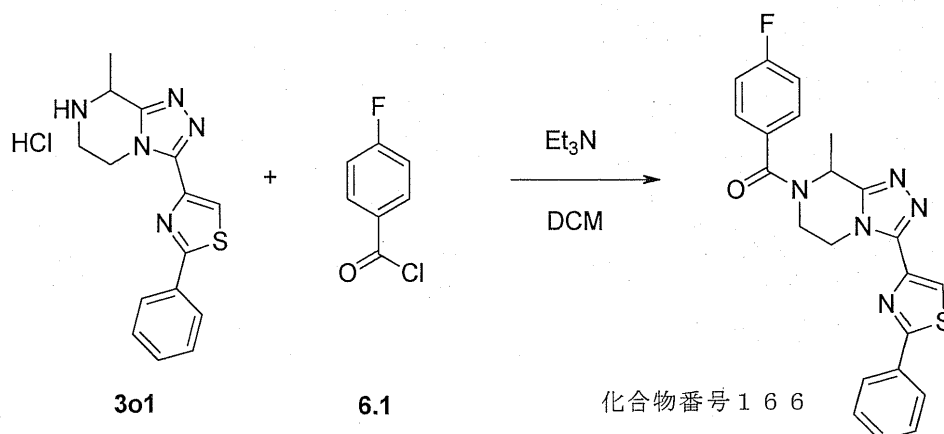
30

40

50

エニルチアゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3, - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノンの合成を用いて詳述する。

【化 3 9】



10

スキーム 1 3 : (4 - フルオロフェニル) (8 - メチル - 3 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] チアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) メタノン (化合物番号 1 6 6 の合成)

【 0 2 1 0】

20 mL の無水 D C M 中の中間体 3 o 1 (5 0 0 m g 、 1 . 5 0 m m o l) 溶液へ、4 - フルオロベンゾイルクロリド 6 . 1 (2 6 1 m g 、 1 . 6 5 m m o l) 及び E t 3 N (0 . 6 2 5 m L 、 4 5 5 m g 、 4 . 4 9 m m o l) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。そしてただちに、反応混合物を水で洗浄し、有機層を更に飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。その後、揮発性物質を濃縮し、ジエチルエーテルを添加すると沈殿が生じた。ろ過した沈殿物を次に、真空下で乾燥させた。Y i e l d : 6 3 0 m g , 1 0 0 % . L C M S : P = 1 0 0 % , r t = 8 . 2 m i n , (M + H) + : 4 2 0 . 1 . 1 H N M R (C D C l 3) : : 8 . 3 p p m (s , 1 H) , 8 . 0 p p m (m , 2 H) , 7 . 5 p p m (m , 5 H) , 7 . 2 p p m (t , 2 H) , 5 . 7 p p m (b r m , 1 H) , 5 . 0 p p m (d d , 1 H) , 4 . 4 p p m (m , 1 H) , 3 . 5 p p m (m , 1 H) , 1 . 6 p p m (d , 3 H) .

20

30

【 0 2 1 1】

実施例 1 1 2 中に詳述した一般手順の変化形は、実施例 1 1 3 ~ 2 5 7 における化合物の、適切な中間体又は市販の試薬から出発する、調整について使用した。

【 0 2 1 2】

実施例番号、化合物番号、化合物名、トリアゾロピペラジン中間体 3 及び塩化アシル中間体 4 を、以下の表 2 C に記す。

【表4】

表2C

実施例番号	化合物番号	トリアゾピペラジン 中間体 3	塩化アシル 中間体 4
113	115	化合物番号61のキラル分取HPLC	
114	118	化合物番号46のキラル分取HPLC	
115	131	化合物番号49のキラル分取HPLC	
116	134	化合物番号53のキラル分取HPLC	
117	144	化合物番号65のキラル分取HPLC	
118	156	化合物番号80のキラル分取HPLC	
119	159	3y1	4-フルオロベンゾイルクロリド
120	160	3z1	4-フルオロベンゾイルクロリド
121	161	3a2	4-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニルクロリド
122	162	化合物番号61のキラル分取HPLC	
123	163	化合物番号65のキラル分取HPLC	
124	164	化合物番号70のキラル分取HPLC	
125	165	化合物番号80のキラル分取HPLC	
126	167	化合物番号166のキラル分取HPLC	
127	168	化合物番号209のキラル分取HPLC	
128	169	化合物番号61のキラル分取209	
129	170	3q	4-(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
130	171	3b2	4-(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
131	172	3c2	4-フルオロベンゾイルクロリド
132	173	3b2	4-フルオロベンゾイルクロリド
133	174	3c2	4-(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
134	175	3d2	4-フルオロベンゾイルクロリド
135	176	3d2	4-(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド

10

20

30

40

136	177	3e2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
137	178	3f2	4フルオロベンゾイルクロリド
138	179	3f2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
139	180	3g2	4フルオロベンゾイルクロリド
140	181	3g2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
141	182	3g2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
142	183	3g2	4-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]4-カルボニルクロリド
143	185	3h2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
144	186	3h2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
145	187	3h2	4-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]4-カルボニルクロリド
146	188	3i2	4フルオロベンゾイルクロリド
147	189	3i2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
148	190	3j2	4フルオロベンゾイルクロリド
149	191	3j2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
150	192	3j2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
151	193	3k2	4フルオロベンゾイルクロリド
152	194	3k2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
153	195	3k2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
154	196	3k2	4-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]4-カルボニルクロリド
155	198	3l2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
156	199	3l2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
157	200	3l2	4-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]4-カルボニルクロリド
158	201	3m2	4フルオロベンゾイルクロリド
159	202	3m2	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
160	203	3m2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
161	204	3d2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド

10

20

30

40

162	205	3d2	4-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]4-カルボニルクロリド
163	206	3n2	4-フルオロベンゾイルクロリド
164	207	3n2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
165	208	3o2	4-フルオロベンゾイルクロリド
166	209	3p2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
167	211	3q2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
168	212	3q2	4-フルオロベンゾイルクロリド
169	213	3r2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
170	214	3r2	4-フルオロベンゾイルクロリド
171	215	3q1	4-(5-メチルチオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
4-(5-メチルチオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリドは、2-ブロモ-5-メチルチオフェン及び4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸の間の古典的なスズキカップリングに続いて、鹼化及び塩化アシルの形成から調製した。			
172	216	3q1	4シアノベンゾイルクロリド
173	217	3e2	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
174	218	3s2	4-フルオロベンゾイルクロリド
175	219	3f2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
176	220	3u2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
177	221	3v2	4-フルオロベンゾイルクロリド
178	222	3w2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
179	223	3x2	4-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]4-カルボニルクロリド
180	224	3y2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
181	225	3u2	4-フルオロベンゾイルクロリド
182	226	3z2	4-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド

10

20

30

40

183	227	化合物番号56のキラル分取HPLC	
184	228	3s2	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
185	229	3v2	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
186	230	3y2	4フルオロベンゾイルクロリド
187	231	3b	ベンゾイルクロリド
188	232	3b	4メチルベンゾイルクロリド
189	304	3q1	4(2-メチルチオフェン3-イル)ベンゾイルクロリド
4(2-メチルチオフェン3-イル)ベンゾイルクロリドは、メチル4-ヨードエード及び4,4,5,5-テトラメチル2(2-メチルチオフェン3-イル)-1,3,2-ジオキサボロランの古典的なスズキカップリングに続いて、鹼化と塩化アシルの形成によって調製される。			
190	233	化合物番号304のキラル分取HPLC	
191	234	化合物番号304のキラル分取HPLC	
192	235	3a3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
193	236	WO2008/103500A1に記載された手順を用いた、 化合物番号213のシアノ化	
194	237	3a3	4フルオロベンゾイルクロリド
195	238	3w2	4フルオロベンゾイルクロリド
196	239	3b3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
197	240	3b3	4フルオロベンゾイルクロリド
198	241	3c3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
199	242	3c3	4フルオロベンゾイルクロリド
200	244	3d3	4フルオロベンゾイルクロリド
201	245	3e3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
202	246	3e3	4フルオロベンゾイルクロリド
203	247	3f3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
204	248	3g3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
205	249	3g3	4フルオロベンゾイルクロリド

10

20

30

40

206	250	3h3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
207	251	3h3	4フルオロベンゾイルクロリド
208	252	3B	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
209	253	3t	4(ジメチルアミノ)ベンゾイルクロリド
210	254	3j3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
211	255	3j3	4フルオロベンゾイルクロリド
212	256	3k3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
213	257	3B	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
214	258	3m3	4フルオロベンゾイルクロリド
215	259	3k3	4フルオロベンゾイルクロリド
216	260	2-(4-フルオロフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)チアゾール	4フルオロベンゾイルクロリド
2-(4-フルオロフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)チアゾールは、T.G.Murali Dhar らの <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 17(2007)5019-24 に記載された手順を用いて合成した。			
217	261	3n3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
218	262	2o3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
219	263	3B	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
220	265	3p3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
221	266	3q3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
222	267	3r3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
223	268	3q1	4(3-メチルチオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
4(3-メチルチオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリドは、メチル-4-ヨードベンゾエート及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(3-メチルチオフェン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロランの古典的なスズキカップリングにおいて、鹼化と塩化アシルの形成によって調製される。			

10

20

30

40

224	269	3r3	4フルオロベンゾイルクロリド
225	270	化合物番号268のキラル分取HPLC	
226	271	3o3	4フルオロベンゾイルクロリド
227	272	化合物番号268のキラル分取HPLC	
228	273	3s3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
229	274	3f3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
230	275	3u3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
231	276	3f3	4フルオロベンゾイルクロリド
232	277	3v3	4フルオロベンゾイルクロリド
233	278	3w3	4フルオロベンゾイルクロリド
234	279	3v3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
235	280	化合物番号262を、一般法Hに記載されたのと同じアルキル化手順を使用して、 <i>tert</i> -ブチル(2-プロモエチル)カルバメートを用いてアルキル化した。	
236	281	化合物番号262を、一般法Hに記載されたのと同じアルキル化手順を使用して2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを用いてアルキル化し、その後THP基をジオキサン中のHC1を用いて取り除いた。	
237	282	化合物番号280を、DCM (Boc脱保護)中のTFAを用いて処理した。	
238	283	スキーム10による	
239	284	化合物番号267を、一般法Hに記載されたのと同じアルキル化手順を使用して2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを用いてアルキル化し、その後THP基をジオキサン中のHC1を用いて取り除いた。	
	285	キラル分取HPLCによって、化合物番号284及び285を得た。	
240	286	3w3	3,4-フェニルベンゾイルクロリド
241	287	3w3	4(チオフェン2-イル)ベンゾイルクロリド
242	288	化合物番号275を、一般法Fに従って2,4-ジフルオロ-ヨードベンゼンと反応させた。 (C2-アリアルル化は、Org. Lett. 2008, 10 (13), 2909に記載されている)	
243	289	スキーム10による	
244	290	スキーム10による	
245	291	スキーム10による	
246	292	スキーム10による	
247	293	スキーム11による	
248	294	3t	4c

10

20

30

40

249	295	3t	4h
250	296	3t	4a
251	297	3t	4i
252	298	化合物番号267は、一般法Hに記載されたのと同じアルキル化手順を使用して、 <i>tert</i> -ブチル(2-ブロモエチル)カルバメートを用いてアルキル化し、キラル分取HPLCを用いて、化合物番号284及び285を得た。	
	299		
253	300	3x3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
254	301	2y3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド
255	302	化合物番号300を、WO2008/103500A1に記載されたシアノ化手順を使用して、化合物番号302へ変換した。	
256	303	化合物番号301を、WO2008/103500A1に記載されたシアノ化手順を使用して、化合物番号303へ変換した。	
257	243	3i3	4(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド

10

20

生物学的実施例

【0213】

競合的結合アッセイ

タキキニン受容体についての本発明の化合物の親和性は、具体的な結合部位から放射性標識リガンドを置換するための本発明の化合物の能力を測定することによって決定した。

【0214】

ヒトNK-3受容体と³H-SB222200結合的競合アッセイ

NK-3受容体選択性アンタゴニストSB222200の結合を阻害するための本発明の化合物の能力は、生体内の放射性リガンド結合アッセイにより評価した。膜は、ヒトNK-3受容体が発現する中国ハムスター卵巣組み換え細胞から準備した。膜は、pH7.4で、HEPES 25 mM / NaCl 0.1 M / CaCl₂ 1 mM / MgCl₂ 5 mM / BSA 0.5% / サポニン 10 μg/ml 緩衝液中の5 nM ³H-SB222200 (ARC) 及び、様々な濃度の本発明の化合物を用いて、インキュベートした。受容体に結合した、トリチウム化SB222200の量は、トップカウント-NXTリーダー(Packard)を使用して、膜関連放射能の定量化によって決定した。本発明の化合物について、競合曲線を得て、結合された放射性リガンドの50%を変位した化合物の濃度(IC₅₀)を決定し、次に、見かけの阻害定数K_i値を、以下の方程式によって計算した： $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$ 、式中、[L]は、遊離放射性リガンドの濃度であり、K_Dは、受容体におけるその解離定数であり、飽和結合実験から得た(Cheng and Prusoff, 1973) (以下の表3の結果を参照)。

30

40

【0215】

表3中に、本発明の化合物の³H-SB222200結合競合アッセイを使用して得られた生物学的結果を表形式で記載する。本表において、計算上のK_iを得る。得られたK_i値(上記で説明した手順に準拠)は、以下のように表される：“+++”は、K_i < 500 nMを意味し、“++”は、500 nM < K_i < 1 μMを意味し、“+”は、1 μM < K_i < 5 μMを意味し、“ ”は、K_i > 5 μMを意味する。

【表5】

表3

化合物番号	Ki レンジ
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+++
20	+++
21	+++
22	++
23	++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+
44	+

10

20

30

40

45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
83	#
85	+++
90	+++
91	+++
92	+
93	+
95	+
96	#
103	+
107	++
108	++
109	+++

10

20

30

40

110	+++
111	+++
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
118	+++
131	+++
134	+++
135	+++
136	+++
144	+++
156	+++
159	#
160	+
161	+
162	+++
163	++
164	+++
165	+++
166	+++
167	++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
185	#
186	+
187	+
188	++
189	+++
190	+++
191	#
193	+++
194	+++
195	+++

10

20

30

40

196	+++
198	+
199	+
200	++
201	+
202	+++
203	++
204	+++
205	++
206	+
207	+++
208	+
209	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	+
219	+++
220	+++
221	++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+
226	#
227	++
228	+++
229	+++
230	+
231	+
232	+
233	+++
234	+++
235	+++
236	+++
238	+++
239	+
240	++
241	+++
242	++
244	++
245	+++
246	+++
247	+++

10

20

30

40

248	+++
249	+++
250	++
252	++
253	++
254	+++
255	++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+
260	+++
261	+++
262	+++
263	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	++
271	+++
273	+++
274	++
275	#
276	#
277	#
278	+++
279	+++
280	+++
281	+++
282	++
283	++
284	+++
285	+++
286	+++
287	+++

10

20

30

ラットNK-3受容体を用いた、[¹²⁵I]-His-MePhe7-ニューロキニンB結合競合アッセイ

【0216】

ラットNK3受容体についての、本発明の化合物の親和性は、NK3受容体を発現するCHO組み換え細胞において評価した。膜懸濁液は、これらの細胞から調製した。放射性リガンドは以下の通りである：[¹²⁵I]-His-MePhe7-ニューロキニンB (PerkinElmer Cat#NEX285)を、本アッセイで使用した。結合アッセイは、pH7.4で、25nM HEPES / 1mM CaCl₂ / 5mM MgCl₂ / 0.5% BSA / 10μg/ml サポニン中で行った。結合アッセイの内訳は、25μlの膜懸濁液(96ウェルプレート中約5μgタンパク質/ウェル)、濃度を増加させながら(アッセイ緩衝液で希釈)の50μlの化合物又は参照リガンド(MePhe7-ニューロキニンB)、及び0.09nMの[¹²⁵I]-His-MePhe7-ニューロキニンB。プレートは、水浴内で、25℃で、60分間インキュベートし、その後、ろ過装置(Perkin Elmer)を使用し、GF/Cフィルタ(Perkin Elmer、6005174、室温で2時間、サポニンを含まないアッセイ緩衝液中に予浸)で

40

50

過した。フィルタ上に残った放射活性は、TopCount-NXTリーダ(Packard)を使用して測定した。本発明の化合物についての競合曲線を得、結合されたりガンド(IC_{50})の50%が変位した化合物の濃度を決定し、その後、見かけの阻害定数 K_i 値は、以下の式によって計算した： $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / KD)$ 、式中[L]は遊離放射性リガンドの濃度であり、KDは受容体での解離定数であり、飽和結合実験から導かれる(Cheng and Prusoff, 1973)。

【0217】

上記で説明したアッセイにおいて試験する場合、本発明の好ましい化合物は、ラットNK-3受容体についての阻害係数(K_i) < 50 nMを示した。

【0218】

選択性アッセイ

本発明の化合物の選択性を、NK-1及びNK-2受容体と名づけられた他のヒトNK受容体に渡って決定した。

【0219】

ヒトNK1

NK1受容体についての、本発明の化合物の親和性は、ヒトNK1受容体を発言するCHO組み換え細胞内で評価した。膜懸濁液は、これらの細胞から調製する。以下は放射性リガンドである： $[^3H]$ サブスタンスP(PerkinElmer Cat#NET111520)を、本アッセイで使用した。結合アッセイは、pH7.4で、50 mM Tris / 5 mM MnCl₂ / 150 mM NaCl / 0.1% BSA中で行った。結合アッセイの内訳は、25 μ lの膜懸濁液(96ウェルプレート中、約5 μ gのタンパク質/ウェル)、濃度を増加させながら(アッセイ緩衝液で希釈)の50 μ lの化合物又は参照リガンド(サブスタンスP)、及び2 nM $[^3H]$ サブスタンスP。プレートは、水浴内で、25 で、60分間インキュベートし、その後、ろ過装置(Perkin Elmer)を使用し、GF/Cフィルタ(Perkin Elmer, 6005174、室温で2時間、サポニンを含まないアッセイ緩衝液中に予浸)でろ過した。フィルタ上に残った放射活性は、TopCount-NXTリーダ(Packard)を使用して測定した。本発明の化合物についての競合曲線を得、結合されたりガンド(IC_{50})の50%が変位した化合物の濃度を決定し、その後、見かけの阻害定数 K_i 値は、以下の式によって計算した： $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / KD)$ 、式中[L]は遊離放射性リガンドの濃度であり、KDは受容体での解離定数であり、飽和結合実験から導かれる(Cheng and Prusoff, 1973)。

【0220】

ヒトNK2

NK2受容体についての、本発明の化合物の親和性は、ヒトNK1受容体を発言するCHO組み換え細胞内で評価した。膜懸濁液は、これらの細胞から調製する。以下は放射性リガンドである： $[^{125}I]$ ニューロキニンA(PerkinElmer Cat#NEX252)をこのアッセイに使用した。結合アッセイは、pH7.4で、25 mM HEPES / 1 mM CaCl₂ / 5 mM MgCl₂ / 0.5% BSA / 10 μ g/ml サポニン中で実施した。結合アッセイの内訳は、25 μ lの膜懸濁液(96ウェルプレート中、約3.75 μ gのタンパク質/ウェル)、濃度を増加させながら(アッセイ緩衝液で希釈)の50 μ lの化合物又は参照リガンド(ニューロキニンA)、及び0.1 nM $[^{125}I]$ -ニューロキニンA。プレートは、水浴内で、25 で、60分間インキュベートし、その後、ろ過装置(Perkin Elmer)を使用し、GF/Cフィルタ(Perkin Elmer, 6005174、室温で2時間、サポニンを含まないアッセイ緩衝液中に予浸)でろ過した。フィルタ上に残った放射活性は、TopCount-NXTリーダ(Packard)を使用して測定した。本発明の化合物についての競合曲線を得、結合されたりガンド(IC_{50})の50%が変位した化合物の濃度を決定し、その後、見かけの阻害定数 K_i 値は、以下の式によって計算した： $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / KD)$ 、式中[L]は遊離放射性リガンドの濃度であり、KDは受容体での解離定数であ

10

20

30

40

50

り、飽和結合実験から導かれる (Cheng and Prusoff, 1973)。

【0221】

上記のNK-1及びNK-2と記載いたアッセイで試験した本発明の化合物は、ヒトNK-1及びヒトNK-2受容体での、低い親和性：ヒトNK-3受容体に対するKiの100~200倍のシフトを示した。従って、本発明による化合物は、NK-1及びNK2受容体について、選択性を示していた。

【0222】

ラット内での化合物活性を評価するための、生体内アッセイ

黄体形成ホルモン(LH)の分泌及びステロイド循環レベル上における本発明の化合物の阻害効果は、以下の生物学的研究によって決定する。

【0223】

黄体形成ホルモン(LH)の循環レベル上の本発明の化合物の効果を評価するための、去勢したオスのラットモデル。

【0224】

ヒト及びげっ歯類において、去勢は、GnRHシグナリングを高め、持続させることを可能にし、結果的に循環LHを高めるための良くある先例である。従って、この動物モデルにおいて、LHは、去勢されたラットにおいて、GnRHシグナリング経路阻害試験化合物のマーカーとして測定する。

【0225】

去勢した成人のオスのSprague-Dawley(SD)ラット(150~175g)は、Janvier(St Berthevin, フランス)から購入した。全ての動物は、温度制御し(22±2)、12時間明るく/12時間暗い光周期(午後6時に照明を消す)で、相対湿度50%±5%の部屋内に、ケージごとに3匹収容した。動物は、研究の前に、術後の回復を2週間許可した。動物は、毎日取り扱った。標準飼料と水道水を自由に与えた。動物ケージ同腹仔は週に1回に変更した。研究の日は、動物を、実験開始前1時間の期間、処置室で順応させた。

【0226】

本発明の化合物は、10%DMSO、10%クレモホルEL、及び80%の生理食塩水として形成される。

【0227】

基底サンプリング(T0)後、本発明の化合物又はビヒクルの単回投与は、ラットへ静脈内へ投与した。血液を次に、投与後60分及び120分で収集した。血液サンプルは、尾静脈採血を介して得、EDTAを含む管内へ引き込み、直ちに遠心分離した。プラズマサンプルは、アッセイまで-80フリーザ内で収集し、貯蔵した。血清LH濃度は、IDS(Liege, Belgium)からのラジオイムノアッセイキットを用いて測定した。ベースラインは、初期基底血液サンプルとして定義した。

【0228】

上記の去勢したオスのラットモデルで試験した場合、化合物番号144、71、156及び114は、LHのGnRH-媒介上昇を有意に抑制した(図1及び図2)。

(図1及び2)

【0229】

この結果はまた、本発明による化合物が、血液-脳関門を通過し、CNSにおけるNK-3受容体の活動を阻止することができる。本発明による化合物を用いて得た血漿に対する脳の値(B/P)は、一般的に、有意な脳への浸透を示す、0.1以上であった。

【0230】

テストステロンの循環レベルへの本発明の化合物の効果を評価するための、性腺無傷の成人のオスラット

性腺無傷の成人のオスSpague-Dawley(SD)ラット(300~385g、N=5/群を、温度制御し(22±2)、12時間明るく/12時間暗い光周期(午後6時に照明を消す)で、相対湿度50%±5%の部屋内に、単一収容した。ピュリナラ

10

20

30

40

50

ット飼料 (Ralston Purina Co., St. Louis, MO) 及び水道水を、ラットへ事由に与えた。慢性心臓静脈カニューレをペントバルビタールナトリウム麻酔下 (50 mg/kg、腹腔内投与) で移植した。手術の後、ラットを直接、分離試験チャンバへ配置し、体重が術前のレベルまで回復するまで、飼料及び水は自由に与えた (少なくとも5日の期間)。試験の日、飼料は、サンプリング開始の1.5時間前に除去し、試験の終了時に戻した。基礎採決後に、自由に動いているラットに、化合物番号156の単回投与 (30 mg/kg) 又はビヒクルのいずれかを、時間 = 0 で静脈内に注射した。血液を、次に、420分まで、一定の間隔でヘパリン処理ラインを介して収集し、直ちに遠心分離にした。血漿サンプルは、収集し、アッセイまで -80 で貯蔵した。血漿テストステロンレベルは、ラジオイムノアッセイキット (Immunotech) を使用して決定した。

10

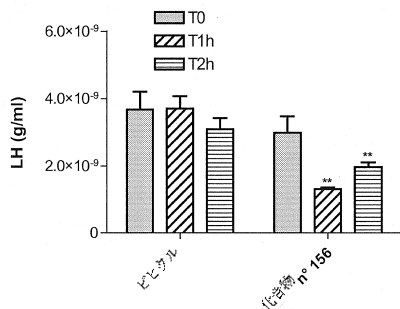
【0231】

化合物番号156は、40% DMA、50% PEG 400、及び10%滅菌水溶液として形成した。

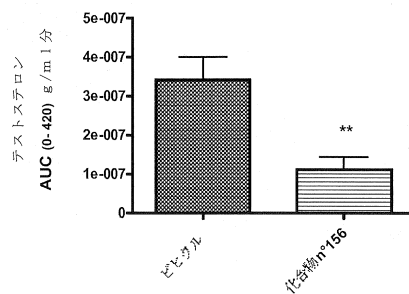
【0232】

生殖腺無傷のオスラットにおいて試験した場合、化合物番号156は、420分間の試験期間に渡り、有意に血漿テストステロン濃度を抑制した (図3)。

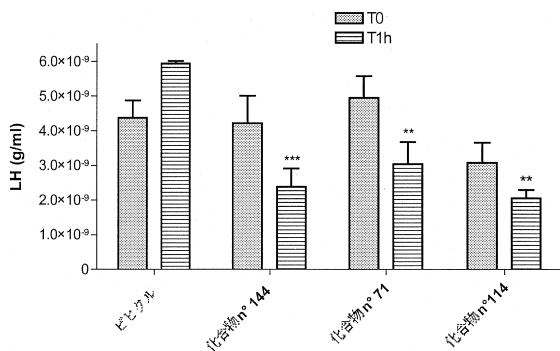
【図1】



【図3】



【図2】



統計：一元配置分散分析及びダネットポストホックによって決定された、ビヒクルに対する** p < 0.01

統計：一元配置分散分析及びダネットポス
 ***p<0.01 et **p<0.05

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/04
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 5/24
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
		A 6 1 P 15/08

(72)発明者 フレイザー, グレム ロバット
ベルギー国, 1 4 7 0 ポスヴァル, ルー ボワ デ コニンス 1 9 エー

(72)発明者 ドゥセウイル, ギローム
ベルギー国, ビー - 5 2 0 0 ヴェドリン, ルー ジョゼフ デベホゲン 1 9

審査官 堀 洋樹

(56)参考文献 特表2011-510943(JP, A)
特表2012-525352(JP, A)
国際公開第2009/095254(WO, A1)
国際公開第2009/095253(WO, A1)
米国特許出願公開第2008/0275052(US, A1)
STN International File Registry, 2009年, CAS登録番号RN:1185684-72-3,1066953-04

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)