

訂正版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 4 月 5 日 (05.04.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/037513 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/335 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01) C07D 233/64 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/319912

(22) 国際出願日: 2006 年 9 月 28 日 (28.09.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-288545 2005 年 9 月 30 日 (30.09.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目 1 3 番 1 2 号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡本 収 (OKAMOTO, Osamu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 小林 健介 (KOBAYASHI, Kensuke) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬

有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 伊藤裕勝 (ITO, Hirokatsu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 辻田 智大 (TSUJITA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 尾崎 諭司 (OZAKI, Satoshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 太田 尚 (OHTA, Hisashi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目 1 3 番 1 2 号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

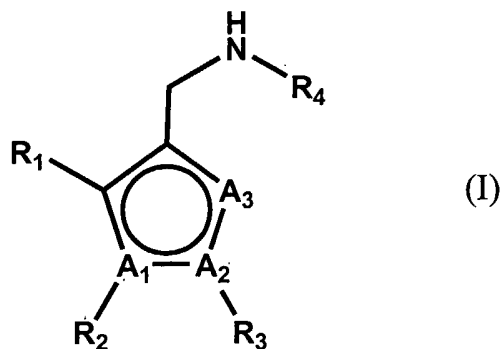
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

[続葉有])

(54) Title: ARYL-SUBSTITUTED NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: アリール置換含窒素複素環化合物



(57) Abstract: Disclosed is an aryl-substituted nitrogen-containing heterocyclic compound represented by the formula (I) below or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This compound serves as a nociceptin receptor antagonist and is useful as a pharmaceutical agent for treating diseases associated with a nociceptin receptor. (I) [In the formula, A₁, A₂ and A₃ independently represent a carbon atom or a nitrogen atom, and one or two of A₁, A₂ and A₃ represent a carbon atom; R¹ represents a lower alkyl group or the like; R² represents a phenyl group which may be substituted by a halogen atom or the like; R³ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group or the like; and R⁴ represents a lower alkyl group or the like.]

(57) 要約: 式 (I) [式中、A₁、A₂ 及び A₃ は、同一又は異なって、炭素原子又は窒素原子を表し、但し、A₁、A₂ 及び A₃ のうちいずれか 1 又は 2 つが炭素原子

であり、R¹ は、低級アルキル基等を表し、R² は、場合によりハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基等を表し、R³ は、水素原子、低級アルキル基等を表し、R⁴ は、低級アルキル基等を表す。] で表されるアリール置換含窒素複素環化合物又は薬学的に許容されうるその塩を提供する。この化合物は、ノシセプチン受容体拮抗剤として作用し、ノシセプチン受容体が関連する疾患の医薬として有用である。

WO 2007/037513 A1



KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(48) この訂正版の公開日:

2007 年5 月24 日

(15) 訂正情報:

PCTガゼットの No.21/2007 (2007 年5 月24 日)を参照

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

アリール置換含窒素複素環化合物

技 術 分 野

本発明は、ノシセプチン受容体ORL1 (Opioid receptor
5 like-1受容体) へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有する物質に関する。ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する化合物は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；
10 鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬も
15 しくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

背 景 技 術

ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) は、オピオイドペプチドと類似の構造を持つ17個のアミノ酸単位よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用、全身血圧降下作用などを有しており、
20 脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー, 377巻, 532頁 (1995)；ソサエティフォーニューロサイエンス (Society for Neuroscience), 22巻, 455頁 (1996)；ニューロレポート (NeuroReport), 8巻, 423頁 (1997)；ヨーロッパジャーナルオブニューロサイエンス (Eur. J. Neuroscience), 9巻, 194頁 (1997)；ニューロサイエンス (Neuroscience), 75巻, 1頁 (1996)；ibid., 333頁 (1996)；ライフサイエンス, 60巻, PL15頁 (1997)；ibid., PL141頁 (1997)；
30 プロシーディングフォーナショナルアカデミーオブサイエンス (Proc

eedings for National academy of sciences), 94巻, 14858頁(1997) 参照]。

また、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること又は記憶・学習能力が向上することが知られている [ニューロサイエンスレターズ (Neuroscience Letters), 237巻, 136頁(1997); ネイチャー, 394巻, 577頁(1998) 参照]。

更に、ノシセプチン自身はモルヒネ退薬時に見られるような禁断症状様の症状を引き起こすこと、及び非ペプチド性のノシセプチン受容体アンタゴニストはモルヒネ耐性、依存性、退薬症候群様の症状を改善することが報告されている [サイコファーマコロジー (Psychopharmacology), 151巻, 344-350頁(2000)、ジャーナルオブニューロサイエンス (Journal of Neuroscience), 20巻, 7640頁(2000) 参照]。

一方、ノシセプチン前駆蛋白質の欠損マウスにおいては、不安様作用およびストレスに対する反応の変化が示されている [プロシーディングフオーナショナルアカデミーオブサイエンス (Proceedings for National academy of sciences), 96巻, 10444頁(1999) 参照]。

したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

特開平6-73014号には、カンナビノイド受容体リガンドとして本発明化合物に類似したピラゾール化合物が開示されている。また、WO2003/40107号では、本発明化合物に類似したイミダゾール化合物が開示されている。

しかしながら、これらの明細書に開示されている化合物では、本発明の式 (I) に相当する R^3 の部分として具体的に開示されているのはアルキルフェニルであるに対し、本発明では R^3 はフェニル基とはならず、本発明とは異なるものである。

5 特許文献1 特開平6-73014号

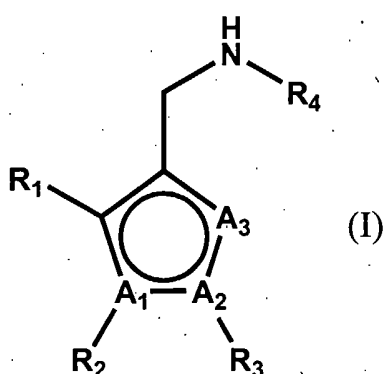
特許文献2 国際公開WO2003/40107号パンフレット

発明の開示

発明者らは、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有する化合物としてアリール置換含窒素複素環化合物について検討を行い、
10 特定の置換基を有する化合物が、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を拮抗する作用を有することを見だし、係る知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

(1) 式 (I)



15

[式中、

A_1 、 A_2 及び A_3 は、同一又は異なって、炭素原子又は窒素原子を表し、但し、 A_1 、 A_2 及び A_3 のうちいずれか1又は2つが炭素原子であり、他が窒素原子であり、

20 R^1 は、ハロゲン原子、場合により低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子で置換されているフェニル基を表し、

R^2 は、場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基；場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいピリジニル基；又は、場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいチアゾリル基を表し、

25

R³は、水素原子；場合により水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはシアノ基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は、場合により水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級シクロアルキル基を表し、

5 R⁴は、低級アルキル基；場合によりハロゲン原子、水酸基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基；場合によりハロゲン原子、水酸基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級シクロアルキル-低級アルキル基；又は、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル基を表す。] で表されるアリール置換含窒素複素環化合物又は薬学的に許容されうるその塩、を提供する。

10 更に、本発明は、

(2) (1) に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分とする、ノシセプチン受容体拮抗剤、

(3) 薬学的に許容される添加剤および有効量の (1) に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩を含有する医薬組成物、

15 (4) (1) に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分として含有する、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意
20 欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；又は低血圧治療薬、を提供する。

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

25 本明細書において、

「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキル基」には、炭素数 1～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐状のアルキル基が包含され、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-アミル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-

30

エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」には、炭素数3~6のシクロアルキル基が包含され、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

「低級アルコキシ基」には、酸素原子に低級アルキル基が結合した基が包含され、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル-低級アルキル基」は、低級アルキル基の1つの水素原子が低級シクロアルキル基と置換した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、2-シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

式(I)で表される化合物の「薬学上許容されうる塩」としては、医薬として許容されうる通常の塩が包含され、式(I)で表される化合物の含窒素複素環における酸付加塩が例示される。

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、酢酸、臭化水素塩、りん酸塩、等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

以下、本発明の化合物について、具体例を挙げて詳細に説明する。

式(I)において、 A_1 、 A_2 及び A_3 としては、同一又は異なって、炭素原子又は窒素原子を表し、但し、 A_1 、 A_2 及び A_3 のうちいずれか1又は2つが炭素原子であり、他が窒素原子である。

具体的な A_1 、 A_2 及び A_3 の組み合わせとしては、 A_1 が、窒素原子であり、 A_2 及び A_3 が、炭素原子、 A_2 が、窒素原子であり、 A_1 及び A_3 が、炭素原子、 A_3 が、窒素原子であり、 A_1 及び A_2 が、炭素原子、 A_1 が炭素原子であり、 A_2 及び A_3 が窒素原子、

A_2 が炭素原子であり、 A_1 及び A_3 が窒素原子、

A_3 が炭素原子であり、 A_1 及び A_2 が窒素原子、が挙げられる。

なかでも、 A_1 、 A_2 及び A_3 のうち窒素原子が2つのものが好ましく、特に

- 1) A_2 及び A_3 が、窒素原子であり、 A_1 が炭素原子、
- 5 2) A_1 及び A_3 が、窒素原子であり、 A_2 が炭素原子、が推奨される。

R^1 としては、ハロゲン原子、場合により低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子で置換されているフェニル基を表す。

- R^1 として具体的には、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等の場合により低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基；*o*-フルオロフェニル基、*o*，*p*-ジフルオロフェニル基、*o*-クロロフェニル基、*o*，*p*-ジクロロフェニル基等のハロゲン原子で置換されているフェニル基が例示され、
- 10
 - 15 推奨される。

R^2 としては、場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基；場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいピリジニル基；又は、場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいチアゾリル基を表す。

- 20 R^2 として具体的には、フェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3，5-ジクロロフェニル基、3，4-ジフルオロフェニル基、3，5-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-5-フルオロフェニル基、3，4，5-トリフルオロフェニル基、4-クロロ-3，5-ジフルオロフェニル基、5-フルオロ-3-メチルフェニル基、ピリジン-3-イル基、2-クロロピリジン-5-イル基、3-クロロピリジン-5-イル基、2-メチルピリジン-5-イル基、3-フルオロ-2-メチルピリジン-5-イル基、6-フルオロ-2-メチルピリジン-5-イル基、3-クロロ-2-メチルピリジン-5-イル基、2-メチル-1，3-チアゾール-5-イル基、2-クロロ-1，3-チアゾール-5-イル基、2，4-ジメチル-1，3-チアゾール-5-イル基等が例示され、好ましくは、4-フルオロフェニル基、3，5-ジフルオロフェニル基、3，4，5-
- 25
- 30

トリフルオロフェニル基、4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-2-メチルピリジン-5-イル基、2-メチルピリジン-5-イル基、2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル基が推奨される。

5 R^3 としては、水素原子；場合により水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはシアノ基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は、場合により水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級シクロアルキル基を表す。

10 R^3 として具体的には、水素原子のほかにメチル基、エチル基、2-フルオロエチル基、2-シアノエチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基等の場合により水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはシアノ基で置換されていてもよい低級アルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の場合により水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級シクロアルキル基が例示される。

15 R^3 として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、2-シアノエチル基、シクロプロピル基等が推奨される。

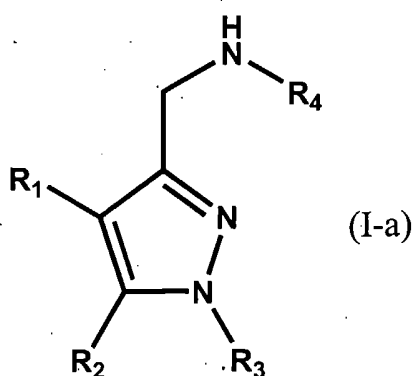
20 R^4 としては、低級アルキル基；場合によりハロゲン原子、水酸基若しくは低級アルコキシル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基；場合によりハロゲン原子、水酸基若しくは低級アルコキシル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル-低級アルキル基；又は、テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル基が例示される。

25 R^4 として具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシクロペンチル基、シクロヘキシル基、4-メトキシシクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基等の場合によりハロゲン原子、水酸基若しくは低級アルコキシル基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基；テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル基が例示され、より好ましくは3-フルオロシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、4-メトキシシクロヘキシル基、4-フルオロシクロヘキシル基、テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル基等が推奨される。

30

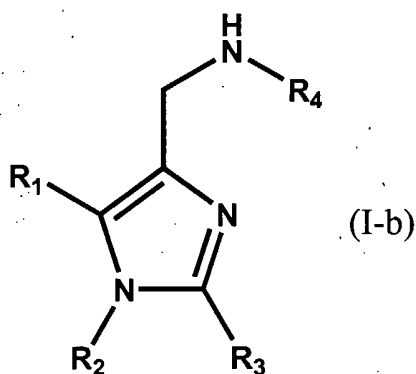
式(I)で表される化合物群として好ましくは、

(a) 式 (I-a)



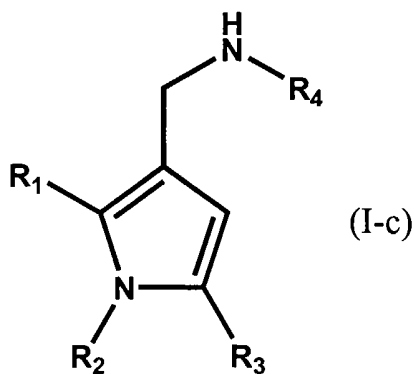
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記に同じである。] で表される化合物又は薬学的に許容されうるその塩、

5 (b) 式 (I-b)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記に同じである。] で表される化合物又は薬学的に許容されうるその塩、

(c) 式 (I-c)



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、前記に同じである。] で表される化合物又

は薬学的に許容されうるその塩、が例示される。

式 (I) で表される化合物として好ましくは、

- 1) 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール、
- 2) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、
- 3) 1-(2-シアノエチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、
- 4) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール、
- 5) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-エチル-2-メチル-4-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1H-イミダゾール、
- 6) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール、
- 7) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 2R)-2-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール、
- 8) 1-シクロプロピル-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、
- 9) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(シクロペンチルアミノ)メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール、
- 10) 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール、
- 11) 5-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、及び
- 12) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-(シス-4-フルオロシク

ロヘキシルアミノ) メチル-5-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール等が例示され、より好ましくは、

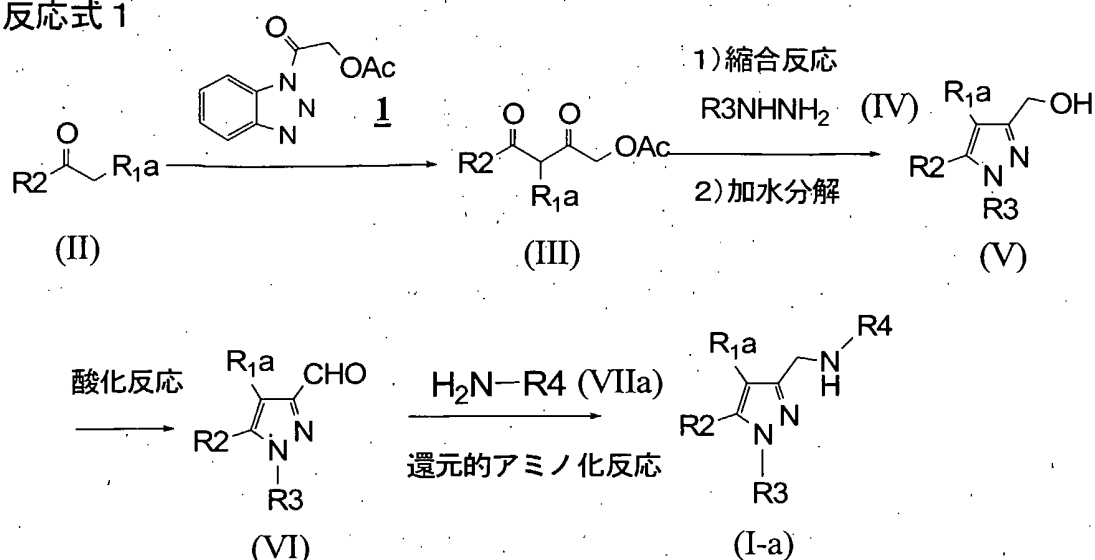
- a) 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール、
- b) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、
- c) 1-(2-シアノエチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、
- d) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-エチル-2-メチル-4-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-1H-イミダゾール、
- e) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール、
- f) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-(シス-4-フルオロシクロヘキシルアミノ) メチル-5-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール等が推奨される。

式(I)で表される化合物の製造方法

20 製造方法1-1

式(I)で表される化合物において、 A_1 が炭素原子であり、 A_2 と A_3 とが窒素原子である化合物、即ち、式(I-a)で表される化合物は、以下の製造方法により調製可能である。

反応式 1



[式中、 R^{1a} は、場合により低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル基を表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、前記に同じである。]

- 5 式 (I I) で表される化合物と、化合物 1 とを有機溶媒中、塩基の存在下で縮合し、式 (I I I) で表される化合物を得る。

化合物 1 の使用量としては、式 (I I) で表される化合物 1 モルにつき 1 ~ 2 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 1.5 モルが推奨される。

- 10 塩基としては、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が例示され、好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドが推奨される。

塩基の使用量としては、式 (I I) で表される化合物 1 モルにつき 1 ~ 3 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 2 モルが推奨される。

- 15 有機溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1, 4-ジオキサン (以下、「ジオキサン」という) 等のエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド (以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド (以下、「DMSO」という) 等が例示される。

反応温度としては、 $-78 \sim 20^\circ\text{C}$ が例示され、好ましくは $-78 \sim 0^\circ\text{C}$ が推奨され、通常 1 ~ 2 時間で反応が完結する。

- 20 好ましい形態としては、式 (I I) で表される化合物を -78°C にて塩基と反応させ、続いて反応混合液に化合物 1 を加えて縮合反応を行ない、式 (I I I) で表される化合物を得る。

上記方法で得られた式 (I I I) で表される化合物を含む反応液には、残存する試薬、副生成物等を含むため、従来公知の方法により抽出、精製することにより式 (I I I) で表される化合物を単離することができる。(以下の製造方法において同様である。)

- 5 続いて、式 (I I I) で表される化合物と式 (I V) で表される化合物とを有機溶媒中又は塩酸酸性有機溶媒中で縮合し、得られた化合物のアセチル基を加水分解して式 (V) で表される化合物を得る。

式 (I V) で表される化合物の使用量としては、式 (I I I) で表される化合物 1 モルにつき 1 ~ 4 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 2 モルが推奨される。

- 10 有機溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類；DMF、DMSO等が例示される。

又、塩酸酸性有機溶媒としては、例えば 4 M-塩酸/ジオキサン、4 M-塩酸/メタノール等が例示される。

- 15 反応温度としては 0 ~ 150 °C が例示され、好ましくは 20 ~ 90 °C が推奨され、通常 1 ~ 24 時間で反応が完結する。

そしてアセチル基の加水分解は、従来公知の方法により行なうことができる。

続いて式 (V) で表される化合物を有機溶媒中で酸化し、式 (V I) で表される化合物を得る。

- 20 酸化剤としては、二酸化マンガン、デスマーチン試薬 (D e s s - M a r t i n p e r i o d i n a n e ; 以下、「DMP」という) が例示される。

酸化剤の使用量としては、

- 1) DMP を用いる場合、式 (V) で表される化合物 1 モルにつき 1 ~ 4 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 2 モルが推奨される。
- 25 2) 二酸化マンガンを用いる場合、式 (V) で表される化合物 100 重量部につき 100 ~ 600 重量部が例示され、好ましくは 200 ~ 400 重量部が推奨される。

- 有機溶媒としては、いずれの酸化剤においてもジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；DMF、DMSO等が例示される。
- 30

反応温度としては、

- 1) DMP を用いる場合、0 ~ 100 °C が例示され、好ましくは 0 ~ 30 °C が推

奨され、通常0.5～2時間で反応が完結する。

2) 二酸化マンガンをを用いる場合、0～50℃が例示され、好ましくは10～30℃が推奨され、通常1～24時間で反応が完結する。

そして、式(VI)で表される化合物を、有機溶媒中、還元剤の存在下で式(VIIa)で表される化合物を用いて還元的アミノ化を行い、式(I-a)で表される化合物を得る。

式(VI)で表される化合物と式(VIIa)で表される化合物との使用量としては、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

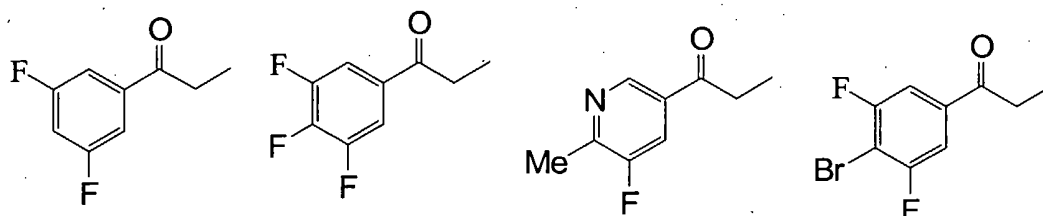
還元剤としては、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ビスシアノ水素化ホウ素亜鉛、ビスシアノ水素化ホウ素ニッケル等が例示される。

還元剤の使用量としては、式(VI)で表される化合物1モルに対して1モル～過剰モルが例示され、好ましくは1～5モルが推奨される。

有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；DMF、アセトニトリル等の溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

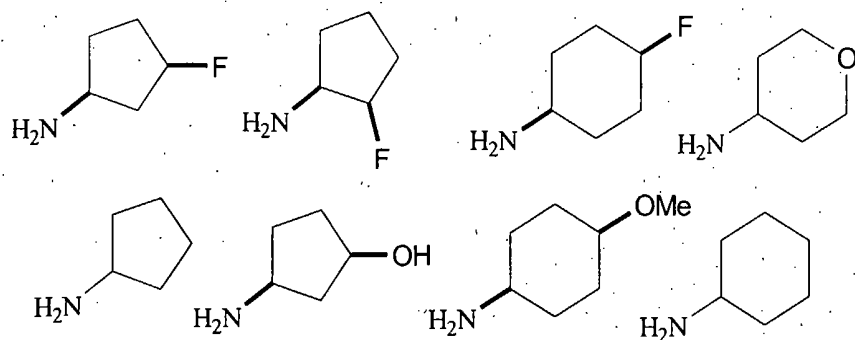
反応温度としては、通常、-20℃～100℃が例示され、好ましくは0℃～室温が推奨され、また、反応時間としては、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～6時間である。

式(II)で表される化合物としては、例えば、以下のものが例示される。



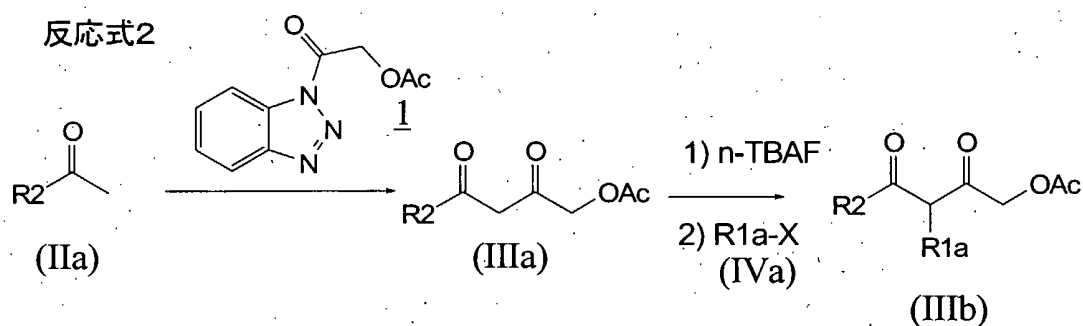
式(IV)で表される化合物としては、例えばヒドラジン、メチルヒドラジン、エチルヒドラジン、n-プロピルヒドラジン、イソプロピルヒドラジン、tert-ブチルヒドラジン、シクロプロピルヒドラジン、2-シアノエチルヒドラジン等が例示される。

式(VIIa)で表される化合物としては、以下のものが例示される。



製造方法 1-2

式 (I I I) で表される化合物は下記の方法によっても調製可能である。



- 5 [式中、Xは、フッ素原子、塩素原子等のハロゲンを表し、 R^{1a} 、 R^2 及びXは、前記に同じである。]

即ち、式 (I I a) で表される化合物と化合物1とを製造方法1に準じて縮合し、式 (I I I a) で表される化合物とする。続いて式 (I I I a) で表される化合物を有機溶媒中でn-テトラブチルアンモニウムフルオライド (n-TBAF) を加えて、温度0~30℃にて1~30分間反応させた後、その反応混合液に式 (I V a) で表される化合物を加えて縮合し、式 (I I I b) で表される化合物を得る。(J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1977, 1743-1745参照)

15 n-TBAFの使用量としては、式 (I I I a) で表される化合物 1 モルに対して1~5モルが例示され、好ましくは1~1.5モルが推奨される。

反応溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類等が例示される。

20 式 (I V a) で表される化合物の使用量としては、式 (I I I a) で表される化合物 1 モルに対して1~10モルが例示され、好ましくは1~5モルが推奨される。

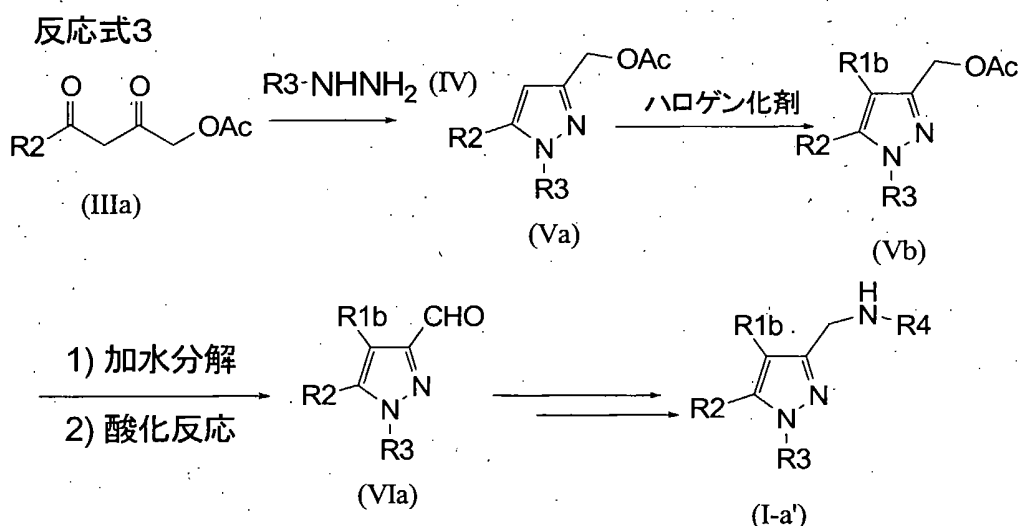
反応温度としては、30～100℃が例示され、好ましくは30～80℃が推奨され、通常、1～24時間で反応が完結する。

続いて、式(IIIb)で表される化合物を用いて製造方法1に準じて反応を行い、式(I-a)で表される化合物とする。

- 5 式(IIa)で表される化合物及び式(IVa)で表される化合物としては、3,5-ジフルオロアセトフェノン、3,4,5-トリフルオロアセトフェノン、5-アセチル-2-ピコリン等が例示され、更には市場で利用可能な試薬が使用できるほか、従来公知の方法で調製することもできる。

製造方法1-3

- 10 製造方法1-3は、R¹が、ハロゲンである場合の式(I-a)で表される化合物、即ち、式(I-a')で表される化合物の製造方法である。



[式中、R^{1b}は、ハロゲン原子を表し、R²、R³及びR⁴は、前記に同じである。]

- 15 即ち、式(IIIa)で表される化合物と式(IV)で表される化合物とを製造方法1-1に準じて縮合し、式(Va)で表される化合物を得て、式(Va)で表される化合物を、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、又はN-ヨードコハク酸イミド等のハロゲン化剤と反応を行ない、式(Vb)で表される化合物を得る。ハロゲン化は、従来公知の方法により行なうことが可能である。
- 20

続いて、式(Vb)で表される化合物のアセチル基を加水分解したのち、得られたアルコールを製造方法1に準じて酸化を行い、式(VIa)で表される化合物

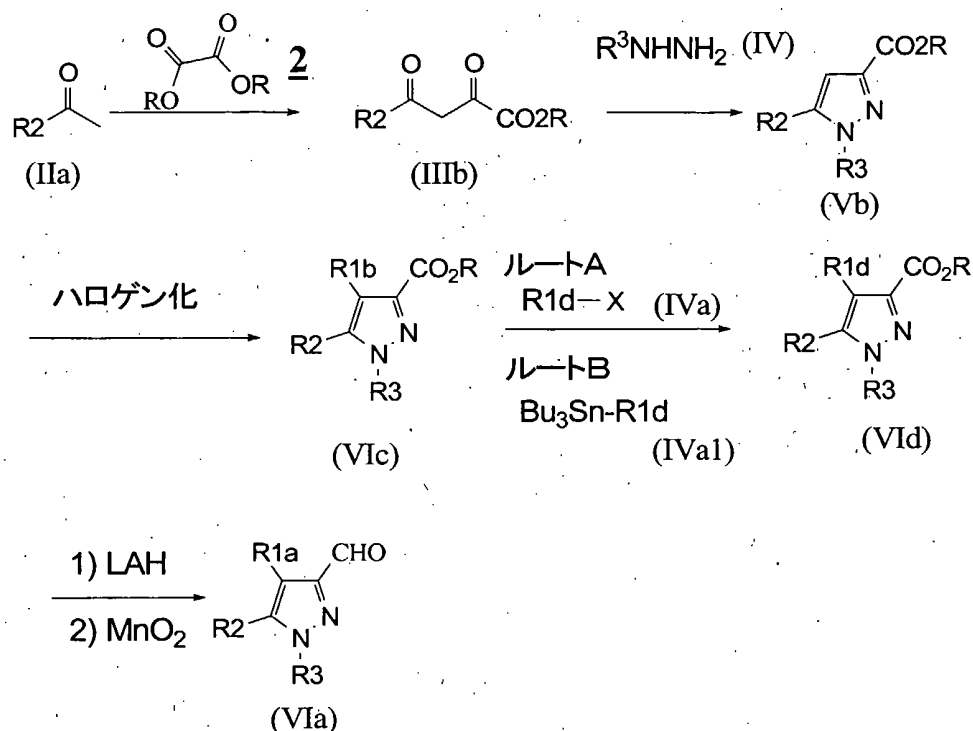
物を得る。更に、式 (V I a) で表される化合物を用いて製造方法 1 に準じて反応を行い、式 (I - a') で表される化合物を得る。

式 (I I I a) で表される化合物としては、実施例に記載のもの又は市場で利用可能な試薬が使用できるほか、従来公知の方法で調製することができる。

5 製造方法 1 - 4

製造方法 1 - 4 は、式 (I - a) で表される化合物の別途合成方法である。

反応式 4



[式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を表し、R^{1d}は、R^{1a}、ビニル基またはイソプロペニル基を表し、X、R^{1b}、R²及びR³は、前記に同じである。]

式 (I I a) で表される化合物と化合物 2 とを製造方法 1 に準じて反応を行い、式 (I I I b) で表される化合物を得る。続いて式 (I I I b) で表される化合物を製造方法 1 - 3 に準じて反応を行ない、式 (V I c) で表される化合物を得る。

そして、式 (V I c) で表される化合物を、ハロゲン-金属交換反応を行なった後、得られた生成物に式 (I V a) で表される化合物を用いてアルキル化(ルートA)するか、又は式 (V I c) で表される化合物と式 (I V a 1) で表される化合物とをPdを用いてカップリング反応を行い(ルートB)、式 (V I

d) で表される化合物を得る。

ルート A

式 (V I c) で表される化合物のハロゲン-金属交換反応は、有機溶媒中、アルキル金属試薬の存在下で行なわれる。

- 5 アルキル金属試薬としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が例示される。

アルキル有機金属の使用量としては、式 (V I c) で表される化合物 1 モルにつき 1 ~ 3 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 1.5 モルが推奨される。

- 10 有機溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類が例示される。

反応温度としては -100℃ ~ 50℃ が例示され、好ましくは -78℃ ~ 20℃ が推奨され、通常、0.5 ~ 2 時間反応で反応が完結する。

続いて、前記反応混合物に、好ましくは -78℃ にて式 (I V a) で表される化合物を加えてアルキル化反応を行なう。

- 15 式 (I V a) で表される化合物の使用量としては、式 (V I c) で表される化合物 1 モルにつき 1 ~ 3 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 1.5 モルが推奨される。

反応温度としては -100℃ ~ 50℃ が例示され、好ましくは -78℃ ~ 20℃ が推奨され、通常 1 ~ 2 時間で反応が完結する。

- 20 ルート B

式 (V I c) で表される化合物と式 (I V a 1) で表される化合物とのカップリング反応は、有機溶媒中、触媒量のパラジウム存在下で行なわれる。

- 25 式 (I V a 1) で表される化合物の使用量としては、式 (V I c) で表される化合物 1 モルにつき 1 ~ 3 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 1.5 モルが推奨される。

反応温度としては 50 ~ 200℃ が例示され、好ましくは 70 ~ 150℃ が推奨され、通常 1 ~ 24 時間で反応が完結する。

- 30 そして、上記で得られた式 (V I d) で表される化合物は、エステル部位を水素化アルミニウムリチウムで還元後、二酸化マンガンを酸化し、式 (V I a) で表される化合物とする。

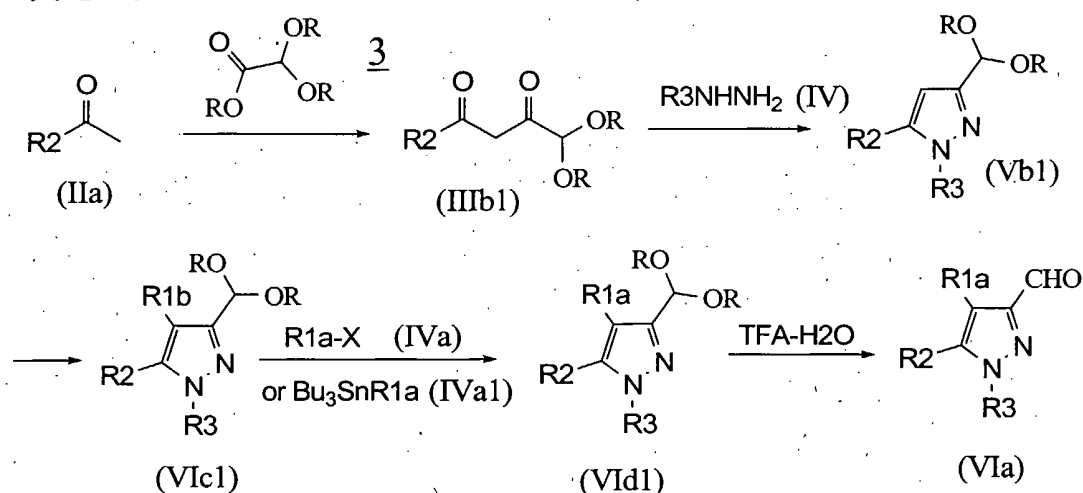
ここで、R^{1d} は水素添加することにより、ビニル基の場合はエチル基へ、イソプロペニル基の場合はイソプロピル基へと変換可能である。

式(IVa1)で表される化合物としては、トリブチル(ビニル)スズ、トリブチル(イソプロペニル)スズ等が例示され、これらは市場で利用可能な試薬が使用できるほか、従来公知の方法で調製することができる。

製造方法1-5

- 5 化合物2の代わりに下記の化合物3を用い、製造方法1-4と同様に反応を行い、式(IVa)で表される化合物を得ることができる。

反応式5



[式中、R、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 及びXは、前記に同じである。]

- 10 即ち、式(IIa)で表される化合物と化合物3とを製造方法1-4に準じて順次反応を行い、式(VI d1)で表される化合物を得る。そして、得られた式(VI d1)で表される化合物は、トリフルオロ酢酸(以下、「TFA」という)／水の混合溶媒中、温度0~100℃で1~24時間反応させることにより式(VIa)で表される化合物とすることができる。

- 15 尚、式(IV)で表される化合物において、 R^3 が水素原子である場合は、式(Vb1)で表される化合物のアミノ基をトリメチルシリルエトキシメチル基(以下、「SEM基」という)で保護した後、各種縮合反応を行い、式(VI d1)で表される化合物をTFAで処理する際にSEMの除去が可能である。

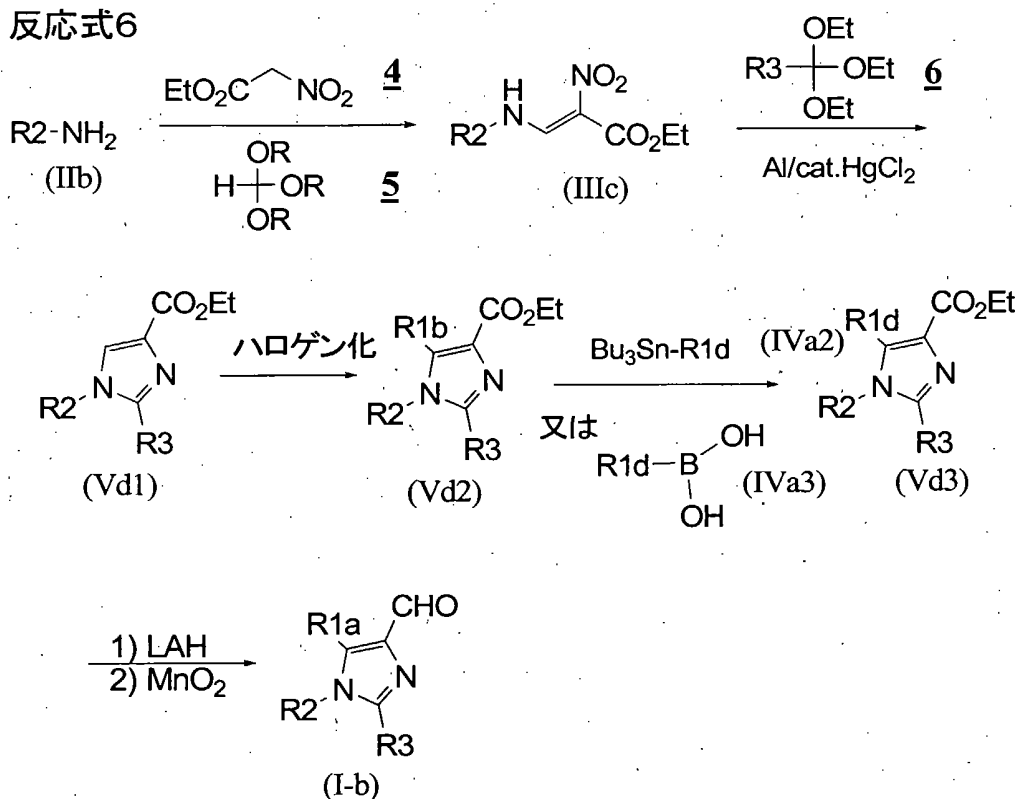
- 20 尚、保護基の導入及び除去は、保護基の種類や目的化合物の安定性等により異なるが、例えば、文献記載の方法[Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981年) 参照]又はそれに準じる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大

過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元；パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

5 製造方法2

式(I)で表される化合物において、 A_2 が炭素原子であり、 A_1 と A_3 とが窒素原子である化合物、即ち、式(I-b)で表される化合物は、以下の製造方法により調製可能である。

反応式6



10 [式中、 R^{1d} 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^2 、 R^3 及びRは、前記に同じである。]

式(IIb)で表される化合物とニトロ酢酸エチル(化合物4)とを酢酸中、化合物5の存在下で縮合し、式(IIIc)で表される化合物を得る。(An. Quim., C, 81, 139 (1985) 参照)

15 ニトロ酢酸エチルの使用量としては、式(IIb)で表される化合物1モルに対して1~5モルが例示され、好ましくは1~2モルが例示される。また、化合物5の使用量としては、式(IIb)で表される化合物1モルに対して1~5モルが例示される。

反応温度としては80~200℃が例示され、好ましくは100~120℃が

推奨され、通常1～4時間で反応が完結する。

続いて、式(I I I c)で表される化合物と化合物6とを、有機溶媒中、アルミニウム及び塩化水銀の存在下で縮合を行い、式(V d 1)で表される化合物を得る。(J. Heterocyclic Chem., 24, 1757 (1987) 参照)

化合物6の使用量としては、式(I I I c)で表される化合物1モルに対して1～10モルが例示され、好ましくは2～3モルが推奨される。

塩化水銀の使用量としては、式(I I I c)で表される化合物1モルに対して0.01～0.2モルが例示され、好ましくは0.01～0.05モルが推奨される。又、アルミニウムの使用量としては、式(I I I c)で表される化合物1モルに対して1～10モルが例示され、好ましくは2～4モルが推奨される。

反応温度としては50～100℃が例示され、好ましくは60～80℃が推奨され、通常1～5時間で反応が完結する。

続いて、式(V d 1)で表される化合物を製造方法1～4に準じて反応を行い、式(I - b)で現される化合物を得ることができる。

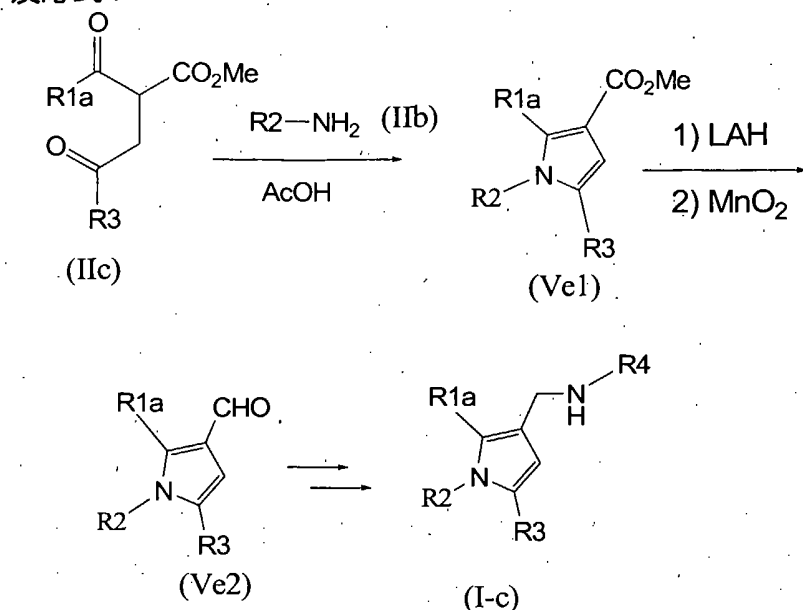
式(I I b)で表される化合物としては、3, 5-ジフルオロアニリン、3, 4, 5-トリフルオロアニリン等が例示され、市場で利用可能な試薬が使用できるほか、従来公知の方法で調製することができる。

更に、式(I V a 2)で表される化合物及び式(I V a 3)で表される化合物としては、実施例に記載のもの又は市場で利用可能な試薬が使用できるほか、従来公知の方法で調製することができる。

製造方法3

式(I)で表される化合物において、 A_2 及び A_3 が炭素原子であり、 A^1 が窒素原子である化合物、即ち、式(I - c)で表される化合物は、以下の製造方法により調製可能である。

反応式 7



[式中、R^{1a}、R²、R³及びR⁴は、前記に同じである。]

即ち、式 (IIc) で表される化合物と式 (IIb) で表される化合物とを酢酸中で縮合し、式 (Ve1) で表される化合物を得る。

- 5 式 (IIb) で表される化合物の使用量としては、式 (IIc) で表される化合物 1 モルにつき 1 ～ 5 モルが例示され、好ましくは 1 ～ 2 モルが推奨される。

反応温度としては、50 ～ 100℃が例示され、好ましくは 60 ～ 90℃が推奨され、通常 10 分～24 時間で反応が完結する。

- 10 続いて、式 (Ve1) で表される化合物のエステル部位を水素化アルミニウムリチウムで還元後、二酸化マンガンを酸化して、式 (Ve2) で表される化合物とし、更に式 (Ve2) で表される化合物を製造方法 1 に準じて反応を行い、式 (I-c) で表される化合物を得る。

式 (IIc) で表される化合物としては、実施例に記載のもの又は市場で利用可能な試薬が使用できるほか、従来公知の方法で調製することができる。

- 15 尚、A₁、A₂及びA₃が上記以外の組み合わせを有する化合物についても、製造方法 1 ～ 3 に準じて反応を行なうことができる。

- 20 上記方法で得られた式 (I) で表される化合物は、従来公知の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が例示される。

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異

性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

薬理試験例 1 (ノシセプチン受容体結合阻害実験)

- 5 ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードする cDNA を発現ベクター pCR3 (Invitrogen 社製) に組み込み、pCR3/ORL1 を作製した。次に、pCR3/ORL1 をトランスフェクタム (Nippongene 社製) を用いて CHO 細胞に導入し、1mg/ml G418 に耐性の安定発現株 (CHO/ORL1 細胞) を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。膜画分 11 μ g、50 pM [125 I] Tyr¹⁴-Nociceptin (Amersham Pharmacia 社製)、1mg の Wheat germ agglutinin SPA beads (PVT ベースのもの; Amersham Pharmacia 社製) 及び被験化合物を NC buffer (50mM HEPES、10mM 塩化ナトリウム、1mM 塩化マグネシウム、
- 10 2.5mM 塩化カルシウム、0.1% BSA、0.025% バシトラシン、pH 7.4) に懸濁させ、37℃ で 60 分間インキュベーションした後、放射活性を測定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、被試験化合物による [125 I] Tyr¹⁴-Nociceptin 結合の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) で表示する。その結果を表 1 に示す。

20 表 1

実施例	IC50(nM)
2	0.92
8	7.5
13	8.2
19	0.62
34	1.1
38	6.8

薬理試験例 2 (ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する拮抗作用)

- ノシセプチン受容体 ORL1 を安定発現した CHO 細胞を用いて、ノシセプチン誘導 G 蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1
- 25 細胞より調製した膜画分、50 nM ノシセプチン、200 pM GTP γ [35

- S] (NEN社製)、1.5mgのWheat germ agglutinin SPA beads (Amersham Pharmacia社製)及び被験化合物をGDP buffer (2.0mM HEPES、100mM塩化ナトリウム、10mM塩化マグネシウム、1mM EDTA、5 μ M GDP、pH7.4)中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、被試験化合物によるGTP γ [3 S] 結合の50%阻害濃度 (IC₅₀値)で表示する。その結果を表2に示す。

表2

実施例	IC50(nM)
2	0.61
8	7.5
13	4.6
19	0.47
34	0.6
38	6

式(I)で表される化合物を含んで成る医薬組成物

- 本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として使用することができる。

- 本発明の化合物は、実際に臨床的に使用する場合、通常、その投与形態に合わせて薬学的に許容されうる添加剤と共に各種剤形に製剤化した後投与することができる。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加

- 剤を使用することができ、具体的には例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

- これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤としては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

- これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物を基準にして1～100重量%、好ましくは1～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、さらに治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

- 本発明の化合物を、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類や範囲等により変えることができるが、投与量は通常、1日あたり体重1kgにつき0.001から50mgであり、単回または複数回で投与するこ

とができる。投与量は、1日あたり約0.01から約25mg/kgであるのが好ましく、1日あたり約0.05から約10mg/kgであるのがより好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。なお、カラム用シリカゲルとしては、Wakogel™ C-200（和光純薬工業株式会社）、Wakogel™ C-300（和光純薬工業株式会社）、chromatorex NH（富士シリシア化学株式会社）を用い、分取用薄層クロマトグラフィーとしてはKieselgel 60 F254（メルク社）を用いた。キラルカラムは、キラルパックAD（ダイセル化学工業株式会社）を用いた。1H-NMRはJEOL社製、AL-400-2（400 MHz）を使用し、テトラメチルシランを標準物質として用いて測定した。またマススペクトルはWaters社製micromass ZQを使用し、エレクトロスプレーイオン化法（ESI）もしくは大気圧化学イオン化法（APCI）で測定した。

製造例1

2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-オキソエチル酢酸エステル

窒素雰囲気下1, 2, 3-ベンゾトリアゾール(122g)の塩化メチレン溶液(1.2 l)に塩化チオニル(185ml)を室温で加えた。15分間攪拌した後に反応溶液にアセトキシ酢酸(30g)を加え、さらに3時間攪拌した。生じた沈殿物をガラスフィルターによりろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~7/3~6/4)により精製することによって表題化合物(53g)を白色固体として得た。

製造例2

1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オン

1) tert-ブチル 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチネート

2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸(24.5g)のピリジン(100ml)およびtert-ブタノール(300ml)溶液にp-トルエンスルホンクロリド(53.5g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製し、表題化合物(29.5 g)を得た。

2) ジtert-ブチル[5-(tert-ブトキシカルボニル)-6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル] マロネート

- 5 60%水素化ナトリウム(オイルディスパーション)(3.34 g)をジメチルホルムアミド(400 ml)に懸濁し、0℃にてマロン酸ジtert-ブチル(28.8 g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1)で得られた化合物(29.5 g)のジメチルホルムアミド(100 ml)溶液を加え、更に2.5時間攪拌した。反応液を0℃にて10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水
- 10 および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

3) ジtert-ブチル[5-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピリジン-2-イル] マロネート

- 2) で得られた化合物のエタノール(500 ml)溶液にトリエチルアミン(2
- 15 3.2 ml)および活性炭担持水酸化パラジウム(6.0 g)を加え、1気圧(101.3 KPa)の水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

4) 5-フルオロ-6-メチルニコチン酸

- 20 濃塩酸(200 ml)に3)で得られた化合物を加え、120℃にて終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

5) 5-フルオロ-N-メトキシ-N, 6-ジメチルニコチン酸アミド

- 4) で得られた化合物およびN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(13.0 g)のクロロホルム(400 ml)およびピリジン(130 ml)溶液に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(31.9 g)を加え、
- 25 室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/3)で精製し、表題化合物(17.5 g)を得た。

- 30 6) 1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オン

5) で得られた化合物(17.5 g)のテトラヒドロフラン(400 ml)溶液に0℃にて1N臭化エチルマグネシウム-テトラヒドロフラン溶液(100 ml)を

加え、同温度で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、表題化合物(11.7 g)を得た。

5 製造例3

4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-メチル-2,4-ジオキソブチルアセテート

製造例2で得られた化合物(3.16 g)のテトラヒドロフラン(60 ml)溶液に窒素雰囲気下、-78℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド(1.0 Mテトラヒドロフラン溶液、22.8 ml)を加えた。-78℃にて1時間攪拌した後、製造例1で合成した化合物(5.39 g)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、無色油状物として表題化合物(2.77 g)を得た。

製造例4

4-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2,4-ジオキソブチルアセテート

1-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-オンの代わりに1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1-オンを用いて製造例3の工程に準じて反応を行い、表題化合物を赤色油状物として得た。

製造例5

1-(4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1-オン

1) 2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-エチル-1,3-ジオキソラン
1-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1-オン(1.06 g)のトルエン(20 ml)溶液にエチレングリコール(773 mg)と触媒量のトシル酸1水和物を加えた。ディーン-スターク管を装着し、反応液を加熱還流下一晩攪拌した後、酢酸エチルで希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて精製し、無色油状物として表題化合物(1.31 g)を得た

2) 2-(4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-エチル-1,3-

ジオキソラン

- 2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2-エチル-1, 3-ジオキソラン (1.01 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に窒素雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウム (1.56 Mヘキサン溶液、4.84 ml) を加えた。反応液を-78℃にて15分間攪拌した後、1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン (3.07 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えた。室温にて45分間攪拌した後、水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=50/1) にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (1.20 g) を得た。

- 3) 1- (4-ブromo-3, 5-ジフルオロフェニル) プロパン-1-オン
2- (4-ブromo-3, 5-ジフルオロフェニル) -2-エチル-1, 3-ジオキソラン (1.20 g) を1N塩酸/テトラヒドロフラン/酢酸 (1/1/1, 30 ml) に溶解した。反応液を加熱還流下一晩攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (806 mg) を得た。

製造例6

- 20 4- (4-ブromo-3, 5-ジフルオロフェニル) -3-メチル-2, 4-ジオキソブチルアセテート

1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オンの代わりに製造例5で得られた化合物を用いて製造例3の工程に準じて反応を行い、表題化合物を白色粉末として得た。

25 製造例7

- 4- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -3-メチル-2, 4-ジオキソブチルアセテート

- 1- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オンの代わりに1- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) プロパン-1-オンを用いて製造例3の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例8

- 4- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 4-ジオキソブチルアセテート

1 - (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オンの代わりに3, 5-ジフルオロアセトフェノンを用いて製造例3の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例9

5 4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3-エチル-2, 4-ジオキソブチルアセテート

製造例8で得られた化合物(110mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に、1Nテトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(0.5ml)を加え、この反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム(3ml)に溶解し、ヨウ化エチル(52μl)を加え、70℃で終夜撹拌した。反応液に2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、表題化合物(36mg)を得た。

15 製造例10

4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3-イソプロピル-2, 4-ジオキソブチルアセテート

ヨウ化エチルの代わりにヨウ化イソプロピルを用いて製造例9の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

20 製造例11

エチル 4 - (6-メチルピリジン-3-イル) - 2, 4-ジオキソブチレート

1Nリチウムヘキサメチルジシラジド-テトラヒドロフラン溶液(5.2ml)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、-78℃にて5-アセチル-2-ピコリン(583mg)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え、同温度で1時間撹拌した。この反応液に-78℃にてシュウ酸ジエチル(701μl)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に4N塩酸-ジオキサン溶液(4ml)を加え、減圧下濃縮し、表題化合物を粗生成物として得た。

製造例12

エチル 4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 4-ジオキソブチレート

30 5-アセチル-2-ピコリンの代わりに3, 5-ジフルオロアセトフェノンを用いて、製造例11の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例13

1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4, 4-ジエトキシブタン-1, 3-ジオン

- 1 Nリチウムヘキサメチルジシラジド-テトラヒドロフラン溶液(6.8 ml)のテトラヒドロフラン(18.0 ml)溶液に、-7.8℃にて 3,5-ジフルオロアセトフェノン(8.86 g)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を加え、同温度で1時間攪拌した。この反応液に-7.8℃にてジエトキシ酢酸エチル(12.2 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に0℃にて2 N 塩酸(60 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を(16.5 g)として得た。

10 製造例 14

1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-4, 4-ジエトキシブタン-1, 3-ジオン

3, 5-ジフルオロアセトフェノンの代わりに3, 4, 5-トリフルオロアセトフェノンを用いて、製造例13の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

15 製造例 15

1-tert-ブチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

1) 1-tert-ブチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-1H-ピラゾール

- 20 製造例3で得られた化合物(7.9 mg)のエタノール(5 ml)溶液に tert-ブチルヒドラジン塩酸塩(4.5 mg)を加えた。反応液を加熱還流下、9.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、無色油状物として表題化合物(3.4 mg)を得た。

2) 1-tert-ブチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

- 1) で得られた化合物(3.4 mg)のクロロホルム(5 ml)溶液にデスマーチン試薬(1.54 mg)を加えた。室温にて20分間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、

白色粉末として表題化合物(30mg)を得た。

製造例 16

5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール

- 5 tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにイソプロピルヒドラジン塩酸塩を用いて製造例 15 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例 17

1,4-ジメチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-1H-ピラゾール

- 10 tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにメチルヒドラジンおよび 1N 塩酸を用いて製造例 15 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例 18

1-エチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

- 15 tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにエチルヒドラジンを用いて製造例 15 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例 19

5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-4-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール

- 20 tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりに n-プロピルヒドラジン-オキサレートを用いて製造例 15 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例 20

- 25 1-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール

tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにシクロプロピルヒドラジン塩酸塩を用いて製造例 15 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

30 製造例 21

1-ベンジル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

1) 1-ベンジル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-
3-ヒドロキシメチル-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例3で得られた化合物(3.16 mg)の酢酸(5 ml)溶液に、ベンジルヒ
5 ドラジン塩酸塩(2.25 mg)を加えた。反応液を90℃にて1時間攪拌した後、溶
媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈し、クロロホルムで抽
出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、メタノール
/1N水酸化ナトリウム水溶液(1/1, 5 ml)に溶解した。室温にて10分間攪
拌した後、反応液をクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムに
10 て乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ク
ロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、無色油状物として表題化合物(3.
73 mg)を得た。

2) 1-ベンジル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-
3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

1) で得られた化合物を用いて製造例15の2)の工程に準じて反応を行い、
15 表題化合物を無色油状物として得た。

製造例22

5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラ
ゾール

4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-メチル-2,
20 4-ジオキソブチルアセテートの代わりに製造例4で得られた化合物、tert-ブ
チルヒドラジン塩酸塩の代わりにヒドラジン-水和物および4N塩酸-ジオキサ
ンを用いて製造例15の工程に準じて反応を行い、表題化合物を褐色粉末として
得た。

製造例23

25 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジメチル-3-ホルミル-1
H-ピラゾール

製造例3で得られた化合物の代わりに製造例4で得られた化合物、ベンジルヒ
ドラジン塩酸塩の代わりにメチルヒドラジンを用いて製造例21の工程に準じて
反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

30 製造例24

1-(2-シアノエチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミ
ル-4-メチル-1H-ピラゾール

メチルヒドラジンの代わりに2-シアノエチルヒドラジンを用いて製造例23の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例25

5 5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

ヒドラジン-水和物の代わりにエチルヒドラジンを用いて製造例22の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例26

10 1-シクロプロピル-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

ヒドラジン-水和物の代わりにシクロプロピルヒドラジン塩酸塩を用いて製造例22の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例27

15 5-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール

4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-メチル-2,4-ジオキソブチルアセテートの代わりに製造例4で得られた化合物、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにイソプロピルヒドラジン塩酸塩を用いて製造例15の工程に準じて反応を行い、表題化合物を白色粉末として得た。

20 製造例28

5-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

1) 5-(4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-1H-ピラゾール

25 4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-メチル-2,4-ジオキソブチルアセテートの代わりに製造例6で得られた化合物、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにエチルヒドラジンおよび4N塩酸-ジオキサンを用いて製造例15の1)の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

30 2) 5-(4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-4-メチル-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル-1H-ピラゾール

1) で得られた化合物(154 mg)のジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に tert-ブチルクロロジメチルシラン(140 mg)、イミダゾール(127 mg)を加えた。80℃にて90分間撹拌した後、酢酸エチルにて希釈し水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル分
5 取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)にて精製し、表題化合物(212 mg)を無色油状物として得た。

3) 5-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-4-メチル-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル-1H-ピラゾール

10 2) で得られた化合物(207 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に窒素雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウム(1.56 Mヘキサン溶液、0.39 ml)を加えた。反応液を-78℃にて15分間撹拌した後、ヘキサクロロエタン(165 mg)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液を加えた。更に反応液を室温にて1時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムにて
15 抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、表題化合物(173 mg)を無色油状物として得た。

4) 5-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-1H-ピラゾール

20 3) で得られた化合物(173 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に1 N テトラブチルアンモニウムフルオライド-テトラヒドロフラン溶液(863 μ l)を加えた。反応液を室温にて一晩撹拌した後溶媒を留去し、NH-シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/2)にて精製し、表題化合物(113 mg)を白色粉末として得た。

25 5) 5-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-ホルミル-4-メチル-1H-ピラゾール

5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシメチル-4-メチル-1-tert-ブチル-1H-ピラゾールの代わりに4) で得られた化合物を用いて製造例15-2)の工程に準じて反応を行い、表題化合物
30 (115 mg)を無色油状物として得た。

製造例29

1, 4-ジメチル-3-ホルミル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニ

ル) — 1 H-ピラゾール

製造例 4 で得られた化合物の代わりに製造例 7 で得られた化合物を用いて、製造例 23 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例 30

5 5 — (3, 5-ジフルオロフェニル) — 4-エチル-3-ホルミル-1-メチル-1 H-ピラゾール

1) 5 — (3, 5-ジフルオロフェニル) — 4-エチル-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-1 H-ピラゾール

4 — (5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル) — 3-メチル-2, 10 4-ジオキソブチルアセテートの代わりに製造例 9 で得られた化合物、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにメチルヒドラジンおよび 4 N 塩酸-ジオキサンを用いて製造例 15 の 1) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

2) 5 — (3, 5-ジフルオロフェニル) — 1-ジメチル-4-エチル-3-ホルミル-1 H-ピラゾール

15 1) で得られた化合物 (22 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液に二酸化マンガ (100 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。

製造例 31

20 5 — (3, 5-ジフルオロフェニル) — 3-ホルミル-4-イソプロピル-1-メチル-1 H-ピラゾール

製造例 9 で得られた化合物の代わりに製造例 10 で得られた化合物を用いて、製造例 30 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例 32

25 4-クロロ-5 — (3, 5-ジフルオロフェニル) — 3-ホルミル-1-メチル-1 H-ピラゾール

1) 3-アセトキシメチル-5 — (3, 5-ジフルオロフェニル) — 1-メチル-1 H-ピラゾール

製造例 8 で得られた化合物 (322 mg) およびメチルヒドラジン (74 μ l) を酢酸 (3 ml) に溶解し、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10

/1～2/1)で精製し、表題化合物(144mg)を得た。

2) 3-アセトキシメチル-4-クロロ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

1) で得られた化合物(39mg)およびN-クロロコハク酸イミド(30mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、80℃で終夜攪拌した。反応液にN-クロロコハク酸イミド(10mg)を加え、80℃で更に7時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題化合物(42mg)を得た。

3) 4-クロロ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール

2) で得られた化合物(42mg)のメタノール(2ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として得た。

4) 4-クロロ-5-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール

5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾールの代わりに3) で得られた化合物を用いて製造例

30の2)の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例 33

4-エチル-3-ホルミル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

1) 3-エトキシカルボニル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-メチル-2,4-ジオキソブチルアセテートの代わりに製造例11で得られた化合物、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩の代わりにメチルヒドラジンを用いて製造例15の1)の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

2) 4-ブromo-3-エトキシカルボニル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

1) で得られた化合物(283mg)およびN-ブromoコハク酸イミド(411mg)

g)をアセトニトリル(4 ml)に溶解し、80℃で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~0/100)で精製し、表題化合物(331 mg)を得た。

3) 3-エトキシカルボニル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ビニル-1H-ピラゾール

2) で得られた化合物(160 mg)のトルエン(3 ml)溶液にトリブチル(ビニル)スズ(216 μ l)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(28 mg)を加え、110℃で終夜攪拌した。反応液に10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~0/100)で精製し、表題化合物(119 mg)を得た。

4) 3-エトキシカルボニル-4-エチル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

3) で得られた化合物(119 mg)および活性炭担持パラジウム(30 mg)をエタノール(3 ml)に懸濁し、1気圧(101.3 kPa)の水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。

5) 4-エチル-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

4) で得られた化合物のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液に0℃にて水素化アルミニウムリチウム(25 mg)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。

6) 4-エチル-3-ホルミル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

5-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-エチル-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾールの代わりに5) で得られた化合物を用いて製造例30の2)の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例34

4-ビニル-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール

製造例 11 で得られた化合物の代わりに製造例 12 で得られた化合物を用いて製造例 33 の 1) ~ 3)、5)、6) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例 35

3-ホルミル-4-メトキシメチル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

- 1) 4-ビニル-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

製造例 33 の 3) で得られた化合物(152 mg)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液に 0℃にて水素化アルミニウムリチウム(32 mg)を加え、同温度で 15 分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。

- 2) 3-{[3-tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ビニル-1H-ピラゾール

- 1) で得られた化合物のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に tert-ブチルジメチルクロシラン(101 mg)およびイミダゾール(91 mg)を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/2)で精製し、表題化合物(143 mg)を得た。

- 3) 3-{[3-tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル-1-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-ホルミル-1H-ピラゾール

- 2) で得られた化合物(143 mg)および過ヨウ素酸ナトリウム(225 mg)のテトラヒドロフラン(3 ml)および水(3 ml)懸濁液に 1%四酸化オスミウム水溶液(3 滴)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~1/2)で精製し、表題化合物(97

mg)を得た。

4) 3- { [3-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル-1-
メチル-5- (6-メチルピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシメチル-1
H-ピラゾール

- 5 3) で得られた化合物(71mg)のメタノール(2ml)溶液に水素化ホウ素ナ
トリウム(12mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸
エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として得た。

- 10 5) 3- { [3-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル-1-
メチル-5- (6-メチルピリジン-3-イル) - 4-ヒドロキシメチル-1H
-ピラゾール

- 15 4) で得られた粗生成物のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に0℃にて60%
水素化ナトリウム(オイルディスパージョン)(13mg)を加え、同温度で10分
間攪拌した。反応液に0℃にてヨウ化メチル(14μl)を加え、室温で終夜攪拌
した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/2)で精製し、表題化
合物(17mg)を得た。

- 20 6) 3-ヒドロキシメチル-4-メトキシメチル-1-メチル-5- (6-メチ
ルピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール

- 25 5) で得られた化合物(17mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液に1Nテ
トラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(0.1ml)を
加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、
酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグ
ラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、表題化合物(7mg)を
得た。

- 7) 3-ホルミル-4-メトキシメチル-1-メチル-5- (6-メチルピリジ
ン-3-イル) - 1H-ピラゾール

- 30 5- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4-エチル-3-ヒドロキシメチル-
1-メチル-1H-ピラゾールの代わりに6) で得られた化合物を用いて製造例
30の2) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

製造例 3 6

5- (3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-4-メトキシメチル-1-
- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラゾール

1) 3-ジエトキシメチル-5- (3, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラ
5 ゴール

製造例 1 3 で得られた化合物 (16.5 g) のエタノール (100 ml) 溶液にヒ
ドラジン-水和物 (3.03 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧
下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。この溶液を飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラ
10 ムマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、表題化合物 (14.0
g) を得た。

2) 3-ジエトキシメチル-5- (3, 5-ジフルオロフェニル)-1- { [2-
- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラゾール

1) で得られた化合物 (14.0 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に
15 0℃にて 60% 水素化ナトリウム (オイルディスパーション) (2.39 g) を加え、
同温度で 10 分間攪拌した。反応液に 0℃にて塩化 2- (トリメチルシリル) エト
キシメチル (10.5 ml) を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液を氷水に注
ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として得た。

3) 4-ブロモ-3-ジエトキシメチル-5- (3, 5-ジフルオロフェニル)
20 -1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラゾール

3-エトキシカルボニル-1-メチル-5- (6-メチルピリジン-3-イル
) -1H-ピラゾールの代わりに 2) で得られた化合物を用いて製造例 3 3 の 2
) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

4) 3-ジエトキシメチル-5- (3, 5-ジフルオロフェニル)-4-メトキ
25 シメチル-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピラ
ゴール

3) で得られた化合物 (13.9 g) のジエチルエーテル (120 ml) 溶液に、
-78℃にて 1.58 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (17.9 ml) を加え、
30 同温度で 20 分間攪拌した。反応液に -78℃にてクロロメチルメチルエーテル
(2.3 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1~7/1)で精製し、表題化合物(7.59 g)を得た。

- 5) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-4-メトキシメチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール
- 4) で得られた化合物(7.59 g)および p-トルエンスルホン酸一水和物(158 mg)をアセトン(80 ml)および水(20 ml)に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製し、表題化合物(5.12 g)を得た。

製造例 37

5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-3-ホルミル-4-メトキシメチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール

- 1) 4-ブロモ-3-ジエトキシメチル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール

製造例 13 で得られた化合物の代わりに製造例 14 で得られた化合物を用いて、製造例 36 の 1) ~ 3) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

2) 4-ビニル-3-ジエトキシメチル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール

- 1) で得られた化合物を用いて、製造例 33 の 3) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を薄黄色油状物として得た。

3) 4-メトキシメチル-3-ジエトキシメチル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール

- 2) で得られた化合物を用いて、製造例 35 の 3) ~ 5) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を薄黄色油状物として得た。

4) 4-メトキシメチル-3-ホルミル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール

ール

3) で得られた化合物を用いて、製造例 3 6 の 5) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

製造例 3 8

5 1- (3, 5-ジフルオロフェニル)-5-エチル-4-ホルミル-2-メチル-イミダゾール

1) 1- (3, 5-ジフルオロフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-メチル-イミダゾール

3, 5-ジフルオロアニリン (6.75 g)、ニトロ酢酸エチルエステル (5.85
10 ml)、オルトギ酸エチル (9.56 ml)、酢酸 (1.2 ml) を混ぜ、120℃に
て 1 時間加熱攪拌した。反応液を放冷し析出した固体をヘキサン-エタノール
(1:1) を用いてろ過により集めた。得られた固体 (14.3 g) にエタノール (1
40 ml)、オルト酢酸エチル (19.1 ml)、塩化水銀(II) (7.14 mg) を加え
た。さらに攪拌しながらアルミ箔 (2.84 g) を少しずつ加えた。すべてのアル
15 ミ箔が溶けた後、さらに 80℃で 4 時間加熱攪拌した。反応液を放冷した後、酢
酸エチルと水の混合物に注ぎ析出した固体をセライトろ過により除いた。ろ液を
酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮した。得
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/
1) で精製し、淡褐色固体として表記化合物 (8.50 g) を得た。

20 2) 5-ブロモ-1- (3, 5-ジフルオロフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-メチル-イミダゾール

1) で得られた化合物を用いて、製造例 3 3 の 2) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を淡褐色固体として得た。

25 3) 1- (3, 5-ジフルオロフェニル)-5-エチル-4-ホルミル-2-メチル-イミダゾール

2) で得られた化合物を用いて、製造例 3 3 の 3) ~ 6) の工程に準じて反応
を行い、表題化合物を淡褐色固体として得た。

製造例 3 9

30 1- (3, 5-ジフルオロフェニル)-4-ホルミル-5-イソプロピル-2-メチル-イミダゾール

製造例 3 8 の 2) で得られた化合物およびトリブチル(ビニル)スズの代わりに
トリブチル(イソプロペニル)スズを用いて製造例 3 3 の 3) の工程を行った後、

製造例 33 の 4) ~ 6) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を白色固体として得た。

製造例 40

5 5 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4 - ホルミル - 2 - メチル - イミダゾール

1) 5 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - イミダゾール

製造例 38 の 2) で得られた化合物 (270 mg) をジオキサン (4 ml) に溶かし、2, 4-ジクロロフェニルボロン酸 (150 mg)、テトラキストリフェニル
10 フォスフィンパラジウム (0) (40 mg) と 0.8 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.6 ml) を加え、窒素気流下、100℃にて12時間加熱撹拌した。反応液を放冷後、水と酢酸エチルの中に注ぎ、有機層を分け、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 3/1) で精製し、表記化合物 (80 mg) を淡黄色油状物として得た。
15

2) 5 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 4 - ホルミル - 2 - メチル - イミダゾール

1) で得られた化合物を用いて製造例 33 の 5)、6) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

20 製造例 41

1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - エチル - 5 - メチル - 3 - ホルミル - 1 H - ピロール

1) 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 2 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピロール

25 エチル 3-オキソ-2-(2-オキソプロピル)ペンタノエート (200 mg) 及び 3, 5-ジフルオロアニリン (380 mg) を酢酸 (10 mL) に溶解し、80℃で2.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を留去し、クロロホルムで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) で精製し、
30 表題化合物 (287 mg) を淡黄色油状物として得た。

2) 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - エチル - 5 - メチル - 3 - ホル

ミル-1 H-ピロール

1) で得られた化合物を用いて製造例 33 の 5)、6) の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

製造例 42

5 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メトキシメチル-5-メチル-3-ホルミル-1 H-ピロール

エチル 3-オキソ-2-(2-オキソプロピル)ペンタノエートの代わりにメチル 2-メトキシアセチル-4-オキソペンタノエートを用いて製造例 41 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を褐色固体として得た。

10 製造例 43

(1 S, 3 R)-3-フルオロシクロペンチルアミン塩酸塩

1) (1 R, 4 R)-4-アセトキシ-1-フタルイミド-2-シクロペンテン

(1 R, 4 S)-(+)-2-シクロペンテン-1,4-ジオール 1-アセテート(190 g)、フタルイミド(220 g)及びトリフェニルホスフィン(393 g)のテトラヒドロフラン(6.8 l)溶液に、0~5℃にてジエチル アゾジカルボキシレート(261 g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(1 l)およびヘキサン(2 l)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濾過し、ヘキサンの洗浄後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、表題化合物(307 g)を得た。

2) (1 S, 3 S)-3-アセトキシ-1-フタルイミドシクロペンタン

1) で得られた化合物(297 g)および活性炭担持水酸化パラジウム(29.7 g)をメタノール(4 l)に懸濁し、1気圧(101.3 kPa)の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮し表題化合物(287 g)を得た。

3) (1 S, 3 S)-3-アセトキシ-1-アミノシクロペンタン

2) で得られた化合物(287 g)およびヒドラジン-水和物(78.9 g)をエタノール(5.8 l)に溶解し、3時間加熱還流した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン(8.6 l)を加え、不溶物を濾去した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物(122 g)を得た。

4) (1 S, 3 S)-3-アセトキシ-1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル

] アミノ} シクロペンタン

3) で得られた化合物(122 g)、クロロギ酸ベンジル(218 g)および炭酸水素ナトリウム(143 g)を水(2.44 l)およびジオキサン(2.44 l)に懸濁し、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として得た。

5) (1S, 3S) - 1 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - ヒドロキシシクロペンタン

4) で得られた化合物のエタノール(3.45 l)溶液に水(1.15 l)および水酸化リチウム一水和物(53.6 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。この溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物(183 g)を得た。

6) (1S, 3S) - 1 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [(メチルスルホニル) オキシ] シクロペンタン

5) で得られた化合物(183 g)及びトリエチルアミン(118 g)のジクロロメタン(2.8 l)溶液に0℃にてメタンスルホニルクロリド(107 g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。この溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物(200 g)を得た。

7) (1S, 3R) - 1 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - フルオロシクロペンタン

6) で得られた化合物(200 g)及びテトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物(334 g)をアセトニトリル(4.4 l)に溶解し、1時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製し、表題化合物(98.8 g)を得た。

8) (1S, 3R) - 3 - フルオロシクロペンチルアミン塩酸塩

7) で得られた化合物(98.8 g)および活性炭担持水酸化パラジウム(29.7 g)をメタノール(4 l)に懸濁し、1気圧(101.3 kPa)の水素雰囲気

下、室温で20時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液に4N塩酸-ジオキサン溶液(126ml)を加え、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール-ヘキサンから再結晶して表題化合物(50.2g)を得た。

製造例44

5 (1S, 2R) - 2-フルオロシクロペンチルアミン塩酸塩

1) トランス-2-フルオロシクロペンタノール

トリエチルアミン(166ml)と6-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン(25g)の混合物にトリエチルアミン・トリハイドロフルオライド(95.8g)を加え、100℃に昇温し、同温度で3日間攪拌した。この反応混合物に氷冷下、水(200ml)を加え、ジエチルエーテル(400ml)で3回抽出した。合わせた有機層を水で3回、1N塩酸で2回及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加え乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液を減圧下濃縮することによって表題化合物の粗精製物(24.8g)を淡黄色油状物として得た。

2) (1S, 2R) - 2-フルオロ-1-フタルイミドシクロペンタン

1) で得られた化合物(24.8g)のテトラヒドロフラン溶液(500ml)にトリフェニルホスフィン(93.6g)およびフタルイミド(52.6g)を加えた。この反応溶液に氷冷下ジイソプロピルアザジカルボキシレート(70.8ml)を加えた後、室温に昇温した。同温度で3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止した。混合物を酢酸エチルにより2回抽出した後、合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=100/0~85/15)により精製することによって淡黄色固体の表題化合物ラセミ体(38.6g)を得た。このラセミの生成物をキラルカラム(キラルパックAD、ヘキサン/エタノール=9/1+0.1%ジエチルアミン)により光学分割することによってキラルな表題化合物(15.9g、>99.9%ee)を淡黄色固体として得た。

3) (1S, 2R) - 2-フルオロシクロペンチルアミン塩酸塩

2) で得られた化合物(15.9g)に濃塩酸(300ml)を加え、120℃に過熱し、一終夜攪拌した。この反応溶液を氷冷して2時間攪拌した後、生じる沈殿物をろ別し、ろ液をクロロホルム(300ml)で3回洗浄した。水層を減圧下濃縮し、得られた残渣をメタノール(80ml)に溶解した後、この溶液にジエチルエーテル(320ml)をゆっくり加えた。生じる沈殿物をジイソプロピルエー

テルで洗浄しながらろ別することによって表題化合物(6.94 g)を白色固体として得た。

製造例 4 5

シス-4-フルオロシクロヘキシルアミン塩酸塩

5 1) ベンジル(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート

トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン(23 g)を1, 4-ジオキサン(360 ml)および水(360 ml)に溶解し、0℃に冷却した。反応液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液(160 ml)およびクロロギ酸ベンジル(72 ml)を順次加え、室温に戻して64時間撹拌した。反応系に生成した白色固体をろ別し、

10 水、酢酸エチルで順次洗った後、50℃、減圧下にて乾燥させ、表題化合物(32.3 g)を白色固体として得た。

2) ベンジル (シス-4-フルオロシクロヘキシル) カルバメート

1) で得られた化合物(13.7 g)を窒素雰囲気下でクロロホルム(140 ml)に懸濁させ、反応液に[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]サルファートリフル
 15 オライド(11.6 ml)を滴下して加え、30分間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出を行い、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1~1/1)で精製し、表題化合物(1.30 g)を白色固体として得た。

20 3) シス-4-フルオロシクロヘキシルアミン塩酸塩

2) で得られた化合物(1.30 g)をメタノール(40 ml)に溶解し、10% 水酸化パラジウム(II)/炭素(300 mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて5時間撹拌した。反応液をろ過し、10%塩酸メタノール溶液(10 ml)を加えた後、溶媒を留去した。生成した残渣をエタノール/ヘプタン混合液中を用いて固化させ表題化合物(307 mg)を白色固体として得た。

25

製造例 4 6

5-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

30 1) 5-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ジエトキシメチル-4-メトキシメチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール

製造例 3 6 の 4) で得られた化合物(216 mg)のTHF(8 ml)溶液に、-

78℃にて1.58M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(0.39ml)を加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に-78℃にてヘキサクロロエタン(224mg)のTHF(2ml)を加え、室温で1時間20分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、表題化合物(232mg)を得た。

2) 5-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-3-ホルミル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

- 10 1) で得られた化合物をトリフルオロ酢酸(4.5ml)および水(0.5ml)に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液に5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物(136mg)を得た。

実施例1

- 15 1-tert-ブチル-3-[(1S,3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例15で得られた化合物(30mg)のメタノール(1ml)溶液に製造例43で得られた化合物(18mg)、ビスシアノ水素化ホウ素亜鉛(0.3Mメタノール溶液、1.09ml)を加えた。反応液を室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗淨した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、無色油状物として表題化合物(29mg)を得た。

- 25 ¹H-NMR(CDC1₃) δ=1.41(9H, s), 1.74(3H, s), 1.81(4H, m), 2.03(2H, m), 2.22(1H, m), 2.60(3H, d, J=2.9Hz), 3.26(1H, m), 3.73(1H, d, J=13.0Hz), 3.77(1H, d, J=13.0Hz), 5.13(1H, m), 7.24(1H, m), 8.22(1H, s)

- 30 ESI-MS(+20eV) m/z 363.2 [M+H]⁺

実施例2

3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例15で得られた化合物の代わりに製造例16で得られた化合物を用いて

5 実施例1の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.41 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.80 (4H, m), 1.96 (3H, s), 2.03 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.60 (3H, d, J = 1.0 Hz), 3.25 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.80 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.27 (1H, m), 5.

10 13 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.24 (1H, s)

ESI-MS (+20 eV) m/z 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例3

1,4-ジメチル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

15

製造例15で得られた化合物の代わりに製造例17で得られた化合物を用いて実施例1の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.80 (5H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (2H, m), 2.60 (3H, d, J = 2.9 Hz), 3.26 (1H, m), 3.73 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.74 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 12.7 Hz), 5.13 (1H, m), 7.27 (1H, m), 8.27 (1H, s)

20

ESI-MS (+20 eV) m/z 321.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例4

1-エチル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール

25

製造例15で得られた化合物の代わりに製造例18で得られた化合物を用いて実施例1の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77 (5H, m), 1.97 (3H, s), 2.12 (2H, m), 2.60 (3H, d, J = 2.7 Hz), 3.26 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.80 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.13 (

30

1 H, m), 7.27 (1 H, m), 8.26 (1 H, s)

ESI-MS (+20 eV) m/z 335.2 [M+H]⁺

実施例 5

5 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 19 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 0.79 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.78 (7 H, m), 1.97 (3 H, s), 2.11 (2 H, m), 2.60 (3 H, d, J = 2.7 Hz), 3.25 (1 H, m), 3.76 (1 H, d, J = 13.0 Hz), 3.80 (1 H, d, J = 13.0 Hz), 3.91 (2 H, m), 5.13 (1 H, m), 7.27 (1 H, m), 8.26 (1 H, s)

ESI-MS (+20 eV) m/z 349.2 [M+H]⁺

15 実施例 6

1-シクロプロピル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール

20 製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 20 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 0.86 (2 H, m), 1.00 (2 H, m), 1.79 (5 H, m), 2.01 (3 H, s), 2.18 (2 H, m), 2.60 (3 H, d, J = 2.7 Hz), 3.25 (1 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.73 (1 H, d, J = 13.0 Hz), 3.76 (1 H, d, J = 13.0 Hz), 5.13 (1 H, m), 7.38 (1 H, m), 8.36 (1 H, s)

ESI-MS (+20 eV) m/z 347.1 [M+H]⁺

実施例 7

30 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール

1) 1-ベンジル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例15で得られた化合物の代わりに製造例21で得られた化合物を用いて
5 実施例1の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

2) 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール

1) で得られた化合物(45mg)をメタノール(5ml)に溶解し、活性炭担持
10 パラジウム(25mg)、1N塩酸-メタノール(1ml)を加え、1気圧(101.3KPa)の水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、無色油状物として表題化合物(4mg)を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.95(8H, m), 2.17(3H, s), 2.5
15 6(3H, d, J = 2.9Hz), 3.27(1H, m), 3.87(2H, s), 5.16(1H, m), 7.64(1H, d, J = 10.4Hz), 8.59(1H, s)
ESI-MS(+20eV) m/z 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例8

20 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例15で得られた化合物の代わりに製造例22で得られた化合物を用いて
実施例1の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.90(8H, m), 2.18(3H, s), 3.2
7(1H, m), 3.85(2H, m), 5.15(1H, m), 6.76(1H, m),
25 7.19(2H, m)

ESI-MS(+20eV) m/z 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例9

5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジメチル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1H-ピラゾール

30 製造例15で得られた化合物の代わりに製造例23で得られた化合物を用いて
実施例1の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.74(5H, m), 1.99(3H, s), 2.0

1 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.73 (3H, s),
3.76 (2H, m), 5.13 (1H, m), 6.88 (3H, m)

ESI-MS(+20 eV) m/z 324.2 [M+H]⁺

実施例 10

- 5 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-エチル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1-メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 30 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR(CDC1₃) δ=1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65-
10 2.35 (6H, m), 2.40 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.79 (2H, d, J=1.5 Hz), 5.02-5.24 (1H, m), 6.78-6.94 (3H, m)

ESI-MS(+20 eV) m/z 338.3 [M+H]⁺

実施例 11

- 15 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 31 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR(CDC1₃) δ=1.14 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.65-2.35 (6H, m), 2.72-2.88 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.02-5.24 (1H, m), 6.75-6.92 (3H, m)

ESI-MS(+20 eV) m/z 352.2 [M+H]⁺

25 実施例 12

- 4-クロロ-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1-メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 32 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

- 30 ¹H-NMR(CDC1₃) δ=1.60-2.30 (6H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.00-5.20 (1H, m), 6.82-6.94 (3H, m)

E S I - M S (+ 2.0 e V) m/z 344.2 [M+H]⁺

実施例 13

1 - (2 - ジアノエチル) - 5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1 S, 3 R) - 3 - フルオロシクロペンチルアミノ] メチル - 4 - メチル - 1 H -
 5 ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 24 で得られた化合物を用いて
 実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l₃) δ = 1.79 (5 H, m), 1.97 (3 H, s), 2.1
 1 (2 H, m), 2.89 (2 H, t, J = 6.7 H z), 3.26 (1 H, m), 3.7
 10 8 (2 H, m), 4.21 (2 H, t, J = 6.7 H z), 5.14 (1 H, m), 6.9
 0 (3 H, m)

E S I - M S (+ 20 e V) m/z 363.2 [M+H]⁺

実施例 14

4 - エチル - 3 - [(1 S, 3 R) - 3 - フルオロシクロペンチルアミノ] メチ
 15 ル - 1 - メチル - 5 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 33 で得られた化合物を用いて
 実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l₃) δ = 1.03 (3 H, t, J = 7.8 H z), 1.65 -
 2.33 (6 H, m), 2.38 (2 H, q, J = 7.8 H z), 2.64 (3 H, s),
 20 3.23 - 3.34 (1 H, m), 3.68 (3 H, s), 3.80 (2 H, d, J = 1.
 5 H z), 5.04 - 5.23 (1 H, m), 7.28 (1 H, d, J = 7.3 H z),
 7.51 (1 H, d d, J = 2.4, 7.3 H z), 8.45 (1 H, d, J = 2.4
 H z)

E S I - M S (+ 20 e V) m/z 317.3 [M+H]⁺

25 実施例 15

5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1 S, 3 R) - 3 - フルオロシ
クロペンチルアミノ] メチル - 4 - メトキシメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール

1) 5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(1 S, 3 R) - 3 - フルオ
 30 ロシクロペンチルアミノ] メチル - 1 - メチル - 4 - ビニル - 1 H - ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 34 で得られた化合物を用いて
 実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

2) 3-({tert-ブトキシカルボニル}[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチル]アミノ)メチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-ビニル-1H-ピラゾール

1) で得られた化合物および二炭酸ジ-tert-ブチル(244mg)をクロロホルム(4ml)に溶解し、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)で精製し、表題化合物(163mg)を得た。

3) 3-({tert-ブトキシカルボニル}[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチル]アミノ)メチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール

2) で得られた化合物(146mg)および過ヨウ素酸ナトリウム(215mg)のテトラヒドロフラン(3ml)および水(3ml)懸濁液に1%四酸化オスミウム水溶液(3滴)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1)で精製し、表題化合物(98mg)を得た。

4) 3-({tert-ブトキシカルボニル}[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチル]アミノ)メチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール

3) で得られた化合物(98mg)のメタノール(2ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(10mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として得た。

5) 3-({tert-ブトキシカルボニル}[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチル]アミノ)メチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール

4) で得られた化合物のテトラヒドロフラン(1ml)溶液に0℃にて60%水素化ナトリウム(オイルディスパーション)(4mg)を加え、同温度で10分間攪拌した。反応液に0℃にてヨウ化メチル(12μl)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を粗生成物として得

た。

6) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール

- 5 5) で得られた化合物をメタノール(0.5 ml)および4 N塩酸-ジオキサン溶液(0.5 ml)に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=150/10/1)で精製し、表題化合物(15 mg)を無色油状物として得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.60–2.30 (6H, m), 3.22–3.35 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.20 (2H, s), 5.02–5.25 (1H, m), 6.85–6.96 (3H, m)
ESI-MS(+20 eV) m/z 354.2 [M+H]⁺

実施例 16

- 15 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-エチル-2-メチル-4-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1H-イミダゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 38 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60–2.30 (7H, m), 2.19 (3H, s), 2.46 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.24 (1H, m), 3.65 (2H, d, J = 1.9 Hz), 5.10 (1H, m), 6.78 (2H, m), 6.96 (1H, m)
ESI-MS(+20 eV) m/z 338.2 [M+H]⁺

実施例 17

- 25 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1-メチル-4-メトキシメチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 35 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

- 30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.64–2.31 (6H, m), 2.64 (3H, s), 3.20–3.34 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.19 (2H, s), 5.02–5.22 (1H, m), 7.29 (

1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.60 (1 H, dd, $J = 2.4, 7.8 \text{ Hz}$), 8.51 (1 H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$)

ESI-MS (+20 eV) m/z 333.3 $[M+H]^+$

実施例 18

- 5 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 25 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.31$ (3 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.80 (4 H, m), 1.97 (3 H, s), 2.16 (2 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.75 (1 H, d, $J = 13.0 \text{ Hz}$), 3.79 (1 H, d, $J = 13.0 \text{ Hz}$), 4.02 (2 H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.13 (1 H, m), 6.85 (3 H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 338.3 $[M+H]^+$

実施例 19

- 15 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

1) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール

- 20 製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 36 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

2) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

- 1) で得られた化合物をトリフルオロ酢酸 (11.7 ml) および水 (1.3 ml) に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1 ~ 30/1 ~ 20/1) で精製し、表題化合物 (928 mg) を白色固体として得た。

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.65 - 2.20$ (6 H, m), 3.22 - 3.31 (1 H, m), 3.42 (3 H, s), 3.95 (2 H, d, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 4.34 (2 H, s), 5.06 - 5.25 (1 H, m), 6.74 - 6.82 (1 H, m), 7.

22-7.31 (2H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 340.3 [M+H]⁺

実施例 20

5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1, 4-ジメチル-3- [(1S, 3R) -3-ヒドロキシシクロペンチルアミノ] メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 23 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりに (1S, 3R) -3-ヒドロキシシクロペンチルアミン (絶対配置は未決定のため仮に 1S, 3R とした) を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.59-1.65 (1H, m), 1.73-1.95 (5H, m), 1.98 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 3.73 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.27 (1H, br s), 6.80-6.91 (3H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 322.3 [M+H]⁺

15 実施例 21

5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1, 4-ジメチル-3- (シス-4-フルオロシクロヘキシルアミノ) メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 23 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりに製造例 45 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.48-1.66 (4H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.03-2.10 (2H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.69-4.83 (1H, m), 6.80-6.90 (3H, m)

25 ESI-MS (+20 eV) m/z 338.3 [M+H]⁺

実施例 22

5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1, 4-ジメチル-3- (シス-4-メトキシシクロヘキシルアミノ) メチル-1H-ピラゾール

30 製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 23 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりにシス-4-メトキシシクロヘキシルアミンを用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.46-1.62 (4H, m), 1.67-1.73

(2H, m), 1.87–1.90 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.61–2.67 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.34–3.38 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, s), 6.80–6.90 (3H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 350.3 [M+H]⁺

5 実施例 23

5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 2R)-2-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

製造例 43 で得られた化合物の代わりに製造例 44 で得られた化合物を用いて実施例 19 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.48–1.65 (2H, m), 1.78–2.10 (4H, m), 2.92–3.09 (1H, m), 3.33 (3H, s), 4.00 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.07 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.34 (2H, d, J = 1.0 Hz), 4.93–5.12 (1H, m), 6.75–6.82 (1H, m), 7.25–7.33 (2H, m)

15 ESI-MS (+20 eV) m/z 340.3 [M+H]⁺

実施例 24

5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-4-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1H-ピラゾール

20 製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 40 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.50–2.20 (6H, m), 2.35 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.50 (2H, dd, J = 11.5, 13.1 Hz), 3.60 (2H, dd, J = 6.1, 13.3 Hz), 5.07 (1H, m), 6.63 (2H, m), 6.80 (1H, m), 7.16 (2H, dd, J = 3.1, 8.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz)

ESI-MS (+20 eV) m/z 454.0 [M+H]⁺, 456.1 [M-H]⁺

実施例 25

30 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-エチル-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-メチル-1H-ピロール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 41 で得られた化合物を用いて

実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.89$ (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), $1.63 - 2.28$ (9H, m), 2.46 (2H, q, $J = 7.5 \text{ Hz}$), $3.31 - 3.23$ (1H, m), 3.62 (2H, s), 5.13 (1H, d, $J = 54.6 \text{ Hz}$), 5.96 (1H, s), $6.75 - 6.82$ (2H, m), 6.89 (1H, tt, $J = 2.4, 8.9 \text{ Hz}$)

ESI-MS (+20 eV) m/z 337.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 26

10 1-シクロプロピル-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 26 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.88$ (2H, m), 0.99 (2H, m), 1.80 (5H, m), 2.00 (3H, s), 2.17 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J = 13.1 \text{ Hz}$), 3.76 (1H, d, $J = 13.1 \text{ Hz}$), 5.13 (1H, m), 6.89 (3H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 350.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 27

20 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-4-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 25 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンを用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.31$ (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.58 (3H, m), 1.91 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.80 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.01 (2H, m), 4.02 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 6.85 (3H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 336.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

30 実施例 28

5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-3-(シス-4-フルオロシクロヘキシルアミノ)メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 22 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりに製造例 45 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 1.45 - 1.62 (4\text{H}, \text{m}), 1.78 - 1.81 (2\text{H}, \text{m}), 2.05 - 2.06 (2\text{H}, \text{m}), 2.17 (3\text{H}, \text{s}), 2.55 - 2.61 (1\text{H}, \text{m}), 3.89 (3\text{H}, \text{s}), 4.71 - 4.85 (2\text{H}, \text{m}), 6.74 - 6.80 (1\text{H}, \text{m}), 7.15 - 7.21 (2\text{H}, \text{m})$

ESI-MS(+20 eV) m/z 324.2 [M+H]⁺

実施例 29

10 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 5-エチル-4 - (シス-4-フルオロシクロヘキシルアミノ) メチル-2-メチル-1H-イミダゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 38 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりに製造例 45 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 0.92 (3\text{H}, \text{t}, J = 7.6 \text{ Hz}), 1.60 (2\text{H}, \text{m}), 1.80 (2\text{H}, \text{m}), 2.06 (4\text{H}, \text{m}), 2.20 (3\text{H}, \text{s}), 2.46 (2\text{H}, \text{q}, J = 7.6 \text{ Hz}), 2.63 (1\text{H}, \text{m}), 3.68 (2\text{H}, \text{s}), 4.78 (1\text{H}, \text{m}), 6.80 (2\text{H}, \text{m}), 6.98 (1\text{H}, \text{m})$

ESI-MS(+20 eV) m/z 352.2 [M+H]⁺

20 実施例 30

5 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3 - (シクロペンチルアミノ) メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

製造例 43 で得られた化合物の代わりにシクロペンチルアミンを用いて実施例 19 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 1.35 - 1.94 (8\text{H}, \text{m}), 3.12 - 3.21 (1\text{H}, \text{m}), 3.42 (3\text{H}, \text{s}), 3.93 (2\text{H}, \text{s}), 4.34 (2\text{H}, \text{s}), 6.74 - 6.82 (1\text{H}, \text{m}), 7.22 - 7.32 (2\text{H}, \text{m})$

ESI-MS(+20 eV) m/z 322.3 [M+H]⁺

実施例 31

30 1 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 5-イソプロピル-2-メチル-4 - [(1S, 3R) - 3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-1H-イミダゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 39 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.18$ (6H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), $1.62 - 2.24$ (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.66 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.74 (2H, s), 5.14 (1H, m), 6.78 (2H, m), 6.98 (1H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 352.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 32

1, 4-ジメチル-3-(シス-4-フルオロシクロヘキシルアミノ)メチル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 29 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりに製造例 45 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.47 - 1.66$ (4H, m), $1.78 - 1.82$ (2H, m), 1.97 (3H, s), $2.02 - 2.10$ (2H, m), $2.61 - 2.68$ (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.79 (2H, s), $4.70 - 4.84$ (1H, m), $6.89 - 6.97$ (2H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 356.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 33

1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-2-メトキシメチル-5-メチル-1H-ピロール 酒石酸塩

1) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-2-メトキシメチル-5-メチル-1H-ピロール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 42 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

2) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-2-メトキシメチル-5-メチル-1H-ピロール 酒石酸塩

1) で得られた化合物 (15 mg) と L-酒石酸 (6.5 mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、溶媒を留去することで表題化合物 (21 mg) を白色固体として得

た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 1.63-2.45 (9\text{H}, \text{m}), 3.14 (3\text{H}, \text{s}), 3.60-3.68 (1\text{H}, \text{m}), 4.05 (2\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 4.12 (2\text{H}, \text{s}), 4.30 (2\text{H}, \text{s}), 5.10 (1\text{H}, \text{d}, J=53.4\text{Hz}), 6.08 (1\text{H}, \text{s}), 6.87-6.95 (2\text{H}, \text{m}), 7.05-7.12 (1\text{H}, \text{m})$
 ESI-MS(+20 eV) m/z 353.1 [M+H]⁺

実施例 34

5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(シス-4-メトキシシクロヘキシルアミノ)メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

10 製造例 43 で得られた化合物の代わりにシス-4-メトキシシクロヘキシルアミンを用いて実施例 19 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 1.40-1.60 (4\text{H}, \text{m}), 1.65-1.74 (2\text{H}, \text{m}), 1.82-1.92 (2\text{H}, \text{m}), 2.55-2.65 (1\text{H}, \text{m}), 3.31 (3\text{H}, \text{s}), 3.32-3.45 (1\text{H}, \text{m}), 3.41 (3\text{H}, \text{s}), 3.98 (2\text{H}, \text{s}), 4.34 (2\text{H}, \text{s}), 6.74-6.82 (1\text{H}, \text{m}), 7.22-7.32 (2\text{H}, \text{m})$

ESI-MS(+20 eV) m/z 366.3 [M+H]⁺

実施例 35

20 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-イソプロピル-4-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 27 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンを用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 1.41 (6\text{H}, \text{d}, J=6.7\text{Hz}), 1.51 (2\text{H}, \text{m}), 1.69 (1\text{H}, \text{m}), 1.90 (2\text{H}, \text{m}), 1.95 (3\text{H}, \text{s}), 2.80 (1\text{H}, \text{m}), 3.43 (2\text{H}, \text{m}), 3.81 (2\text{H}, \text{s}), 4.00 (2\text{H}, \text{m}), 4.32 (1\text{H}, \text{m}), 6.84 (3\text{H}, \text{m})$

ESI-MS(+20 eV) m/z 350.3 [M+H]⁺

実施例 36

30 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール

製造例 36 で得られた化合物の代わりに製造例 37 で得られた化合物を用いて

実施例 19 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 1.68-2.17$ (6H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.92 (1H, d, $J = 14.9\text{ Hz}$), 3.96 (1H, d, $J = 14.9\text{ Hz}$), 4.31 (2H, s), 5.08-5.24 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 358.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 356.1 $[\text{M}-\text{H}]^+$

実施例 37

5- (4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル) -1-エチル-3- [(1S, 3R) -3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 28 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 1.31$ (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.80 (5H, m), 1.97 (3H, s), 2.16 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 13.1\text{ Hz}$), 3.79 (1H, d, $J = 13.1\text{ Hz}$), 4.01 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 5.13 (1H, m), 6.93 (2H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 372.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 38

1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4- (シス-4-フルオロシクロヘキシルアミノ) メチル-5-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 38 で得られた化合物および製造例 43 で得られた化合物の代わりに製造例 45 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 0.92$ (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 1.60 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.06 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.46 (2H, q, $J = 7.6\text{ Hz}$), 2.63 (1H, m), 3.68 (2H, s), 4.78 (1H, m), 6.80 (2H, m), 6.98 (1H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 352.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 39

5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-メトキシメチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) メチル-1H-ピラゾール

製造例 43 で得られた化合物の代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルア

ミンを用いて実施例 19 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.39-1.51$ (2H, m), $1.83-1.92$ (2H, m), $2.72-2.82$ (1H, m), $3.35-3.43$ (5H, m), $3.94-4.02$ (4H, m), 4.34 (2H, s), $6.76-6.84$ (1H, m), $7.21-7.28$ (2H, m).

ESI-MS (+20 eV) m/z 338.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 40

5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-メトキシメチル-1-メチル-3-
 10 (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) メチル-1H-ピラゾール
 1) 3- { (tert-ブトキシカルボニル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ } メチル-5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-メトキシメチル-1H-ピラゾール

実施例 39 で得られた化合物 (36 mg) および二炭酸ジ-tert-ブチル (28 mg) をクロロホルム (2 ml) に溶解し、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/1) で精製し、表題化合物 (40 mg) を得た。

2) 3- { (tert-ブトキシカルボニル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ } メチル-5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール

1) で得られた化合物のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に 0°C にて 60% 水素化ナトリウム (オイルディスパージョン) (12 mg) を加え、同温度で 10 分間撹拌した。反応液に 0°C にてヨウ化メチル ($30 \mu\text{l}$) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 ~ 1/1) で精製し、表題化合物 (29 mg) を得た。

3) 5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-メトキシメチル-1-メチル-3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) メチル-1H-ピラゾール

2) で得られた化合物をトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) に溶解し、室温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (

クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100/10/1)で精製し、表題化合物(20mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.45-1.56 (2H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.76-2.84 (1H, m), 3.32 (5H, s), 3.37-3.48 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.88 (2H, s), 3.96-4.03 (2H, m), 4.19 (2H, s), 6.88-6.95 (3H, m)

ESI-MS (+20 eV) m/z 352.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 41

5- (4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル) -3- [(1S, 3R) -3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール

製造例 15 で得られた化合物の代わりに製造例 46 で得られた化合物を用いて実施例 1 の工程に準じて反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.90 (5H, m), 2.01 (2H, m), 2.20 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.18 (2H, s), 5.19 (1H, m), 7.06 (2H, m)

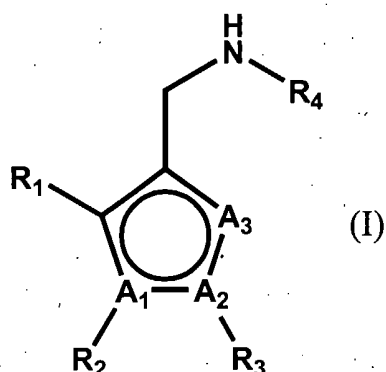
ESI-MS (+20 eV) m/z 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

産業上の利用可能性

20 この化合物は、ノシセプチン受容体 ORL1 (Opioid receptor like-1 受容体) へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；低血圧治療薬等として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)



[式中、

- 5 A_1 、 A_2 及び A_3 は、同一又は異なつて、炭素原子又は窒素原子を表し、但し、 A_1 、 A_2 及び A_3 のうちいずれか 1 又は 2 つが炭素原子であり、他が窒素原子であり、

R^1 は、ハロゲン原子、場合により低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子で置換されているフェニル基を表し、

- 10 R^2 は、場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基；場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいピリジニル基；又は、場合によりハロゲン原子及び／又は低級アルキル基で置換されていてもよいチアゾリル基を表し、

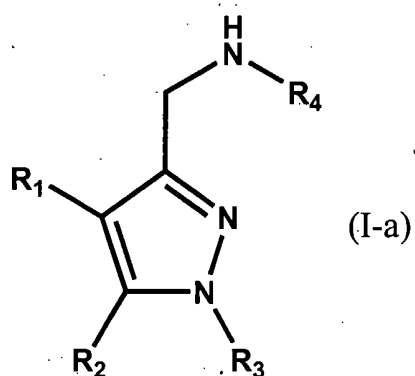
- 15 R^3 は、水素原子；場合により水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基若しくはシアノ基で置換されていてもよい低級アルキル基；又は、場合により水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級シクロアルキル基を表し、

- 20 R^4 は、低級アルキル基；場合によりハロゲン原子、水酸基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級シクロアルキル基；場合によりハロゲン原子、水酸基若しくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級シクロアルキル-低級アルキル基；又は、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル基を表す。

] で表されるアリール置換含窒素複素環化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

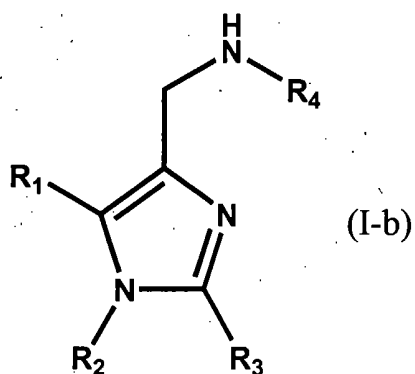
2. A_1 、 A_2 及び A_3 のうち、いずれか 1 つのみが炭素原子であり、他の 2 つが窒素原子である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

3. 式 (I-a)



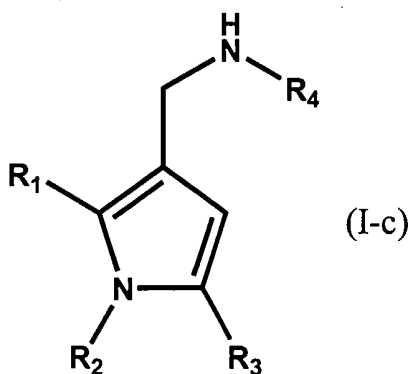
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項1に記載のものと同義である。]で表される化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

5 4. 式 (I-b)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項1に記載のものと同義である。]で表される化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

5. 式 (I-c)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項1に記載のものと同義である。]で

表される化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

6. R^1 が、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はメトキシエチルである請求項1～5のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

5 7. R^2 が、4-フルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル基、2-メチルピリジン-5-イル基、3-フルオロ-2-メチルピリジン-5-イル基又は2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル基である請求項1～6のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

10 8. R^3 が、水素原子、メチル基、2-シアノエチル基、tert-ブチル基又はシクロプロピル基である請求項1～7のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

9. R^4 が、3-フルオロシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、4-メトキシシクロヘキシル基又は4-フルオロシクロヘキシル基である請求項1～8のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

10. 式(I)で表される化合物が、

1) 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール、

2) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、

3) 1-(2-シアノエチル)-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メチル-1H-ピラゾール、

4) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-4-メトキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール、

5) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-エチル-2-メチル-4-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ]メチル-1H-イミダゾール、

6) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フル

- オロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール、
7) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 2R)-2-フル
オロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール、
8) 1-シクロプロピル-5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1
5 S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メチル-1H-
ピラゾール、
9) 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(シクロペンチルアミノ) メ
チル-4-メトキシメチル-1H-ピラゾール、
10) 3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-
10 4-メトキシメチル-5-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-1H-ピラ
ゾール、
11) 5-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル)-1-エチル-3-
[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-メチル-
1H-ピラゾール、及び
15 12) 1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-(シズ-4-フルオロシク
ロヘキシルアミノ) メチル-5-エチル-2-メチル-1H-イミダゾールより
なる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその
塩。

11. 式(I)で表される化合物が、3-[(1S, 3R)-3-フルオ
20 ロシクロペンチルアミノ] メチル-5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-
3-イル)-1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾールである、請求項
1に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

12. 式(I)で表される化合物が、5-(3, 5-ジフルオロフェニル)
)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチル-4-
25 メチル-1H-ピラゾールである、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容さ
れうるその塩。

13. 式(I)で表される化合物が、1-(2-シアノエチル)-5-(
3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペ
ンチルアミノ] メチル-4-メチル-1H-ピラゾールである、請求項1に記載
30 の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

14. 式(I)で表される化合物が、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)
)-5-エチル-2-メチル-4-[(1S, 3R)-3-フルオロシクロペン

チルアミノ] メチルー 1 H-イミダゾールである、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

15. 式 (I) で表される化合物が、5- (3, 5-ジフルオロフェニル) -3- [(1 S, 3 R) -3-フルオロシクロペンチルアミノ] メチルー 4-メトキシメチルー 1 H-ピラゾールである、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

16. 式 (I) で表される化合物が、1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4- (シス-4-フルオロシクロヘキシルアミノ) メチルー 5-エチルー 2-メチルー 1 H-イミダゾールである、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩。

17. 請求項 1 ~ 16 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬。

18. 薬学的に許容される添加剤および有効量の請求項 1 ~ 16 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩を含有する医薬組成物。

15. 19. 請求項 1 ~ 16 に記載の化合物又は薬学的に許容されうるその塩を有効成分として含有する、鎮痛薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬；モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬；鎮痛作用増強薬；抗肥満薬もしくは食欲調節薬；加齢、脳血管障害及びアルツハイマー病に代表される学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬；注意欠陥多動性障害及び学習障害に代表される発達期認知機能改善薬；精神分裂症治療薬；パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬；抗うつ薬もしくは感情調節薬；尿崩症治療薬もしくは予防薬；多尿症治療薬もしくは予防薬；又は低血圧治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D207/335(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/417(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D207/335, A61K31/402, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/417, A61K31/4439, A61P3/04, A61P9/02, A61P13/02, A61P25/04, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P43/00, C07D231/12, C07D233/64, C07D401/04, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-530397 A (G.D. Searle & Co.), 17 September, 2002 (17.09.02), & WO 00/31063 A1 & US 6514977 B1 & CA 2351725 A1 & EP 1144403 A1 & BR 9915420 A & NZ 512344 A & US 6525059 B1 & NO 2001002456 A & BG 105620 A & HK 1040705 A1	1-3, 6-13, 15, 17-19
A	JP 6-73014 A (Elf Sanofi), 15 March, 1994 (15.03.94), & US 5624941 A1 & EP 576357 A1 & FR 2692575 A1 & NO 932296 A & NZ 247961 A & AU 4143893 A & FI 932891 A & BR 1100409 A & CA 2098944 A & CZ 9301172 A & HU 64526 A & MX 9303664 A & SK 65493 A	1-3, 6-13, 15, 17-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 January, 2007 (09.01.07)		Date of mailing of the international search report 16 January, 2007 (16.01.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319912

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-508384 A (Bayer Pharmaceuticals Corp.), 31 March, 2005 (31.03.05), & US 2004/63691 A1 & EP 1432691 A1 & WO 03/040107 A1 & CA 2459745 A & BR 212986 A & HU 402376 A & NO 20041216 A & NZ 531841 A & HR 20040308 A & CN 1599724 A & PL 369326 A	1,2,4,6-10, 14,16-19
A	JP 2002-284779 A (Sankyo Co., Ltd.), 03 October, 2002 (03.10.02), (Family: none)	1,2,5-9, 17-19
A	WO 03/095432 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 November, 2003 (20.11.03), (Family: none)	1-19
A	JP 2002-521472 A (Schering Corp.), 16 July, 2002 (16.07.02), & WO 00/06545 A1 & EP 1100781 A1 & EP 1258244 A1 & AU 5205699 A & NO 20010467 A & BR 9912495 A & CN 1311777 A & SK 962001 A & PL 345671 A & CA 2338206 A & HU 103840 A & NZ 509033 A	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319912

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/04(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i, C07D233/64(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D405/12

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2006/319912

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07D207/335, A61K31/402, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/417, A61K31/4439, A61P3/04, A61P9/02, A61P13/02, A61P25/04, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P43/00, C07D231/12, C07D233/64, C07D401/04, C07D405/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAOLD(STN), Caplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP 2002-530397 A (シー・ディー・サル・アント・カンパニー) 2002.09.17 & WO 00/31063 A1 & US 6514977 B1 & CA 2351725 A1 & EP 1144403 A1 & BR 9915420 A & NZ 512344 A & US 6525059 B1 & NO 2001002456 A & BG 105620 A & HK 1040705 A1	1-3, 6-13, 15, 17-19	
A	JP 6-73014 A (エルフ・サノフィ) 1994.03.15 & US 5624941 A1 & EP 576357 A1 & FR 2692575 A1 & NO 932296 A & NZ 247961 A & AU 4143893 A & FI 932891 A & BR 1100409 A & CA 2098944 A & CZ 9301172 A & HU 64526 A & MX 9303664 A	1-3, 6-13, 15, 17-19	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 09.01.2007		国際調査報告の発送日 16.01.2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 中木 亜希	4P 9282
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& SK 65493 A	
A	JP 2005-508384 A (バ イエル・ファーマシューチカルズ・コーポ レーション) 2005. 03. 31 & US 2004/63691 A1 & EP 1432691 A1 & WO 03/040107 A1 & CA 2459745 A & BR 212986 A & HU 402376 A & NO 20041216 A & NZ 531841 A & HR 20040308 A & CN 1599724 A & PL 369326 A	1, 2, 4, 6-10, 14, 16-19
A	JP 2002-284779 A (三共株式会社) 2002. 10. 03 (ファミリーなし)	1, 2, 5-9, 17-19
A	WO 03/095432 A1 (萬有製薬株式会社) 2003. 11. 20 (ファミリーなし)	1-19
A	JP 2002-521472 A (シェーリング・コーポ レーション) 2002. 07. 16 & WO 00/06545 A1 & EP 1100781 A1 & EP 1258244 A1 & AU 5205699 A & NO 20010467 A & BR 9912495 A & CN 1311777 A & SK 962001 A & PL 345671 A & CA 2338206 A & HU 103840 A & NZ 509033 A	1-19

発明の属する分野の分類

C07D207/335(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/417(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P25/36(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i,
C07D233/64(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/335(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/417(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D207/335, A61K31/402, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/417, A61K31/4439,
A61P3/04, A61P9/02, A61P13/02, A61P25/04, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/24,
A61P25/28, A61P25/36, A61P43/00, C07D231/12, C07D233/64, C07D401/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-530397 A (G.D. Searle & Co.), 17 September, 2002 (17.09.02), & WO 00/31063 A1 & US 6514977 B1 & CA 2351725 A1 & EP 1144403 A1 & BR 9915420 A & NZ 512344 A & US 6525059 B1 & NO 2001002456 A & BG 105620 A & HK 1040705 A1	1-3, 6-13, 15, 17-19
A	JP 6-73014 A (Elf Sanofi), 15 March, 1994 (15.03.94), & US 5624941 A1 & EP 576357 A1 & FR 2692575 A1 & NO 932296 A & NZ 247961 A & AU 4143893 A & FI 932891 A & BR 1100409 A & CA 2098944 A & CZ 9301172 A & HU 64526 A & MX 9303664 A & SK 65493 A	1-3, 6-13, 15, 17-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 January, 2007 (09.01.07)

Date of mailing of the international search report
16 January, 2007 (16.01.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319912

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-508384 A (Bayer Pharmaceuticals Corp.), 31 March, 2005 (31.03.05), & US 2004/63691 A1 & EP 1432691 A1 & WO 03/040107 A1 & CA 2459745 A & BR 212986 A & HU 402376 A & NO 20041216 A & NZ 531841 A & HR 20040308 A & CN 1599724 A & PL 369326 A	1,2,4,6-10, 14,16-19
A	JP 2002-284779 A (Sankyo Co., Ltd.), 03 October, 2002 (03.10.02), (Family: none)	1,2,5-9, 17-19
A	WO 03/095432 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 November, 2003 (20.11.03), (Family: none)	1-19
A	JP 2002-521472 A (Schering Corp.), 16 July, 2002 (16.07.02), & WO 00/06545 A1 & EP 1100781 A1 & EP 1258244 A1 & AU 5205699 A & NO 20010467 A & BR 9912495 A & CN 1311777 A & SK 962001 A & PL 345671 A & CA 2338206 A & HU 103840 A & NZ 509033 A	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319912

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/04(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i, C07D233/64(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D405/12

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07D207/335, A61K31/402, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/417, A61K31/4439, A61P3/04, A61P9/02, A61P13/02, A61P25/04, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P43/00, C07D231/12, C07D233/64, C07D401/04, C07D405/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAOLD(STN), Caplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	JP 2002-530397 A (シー・ディー・サル・アント・カンパニー) 2002.09.17 & WO 00/31063 A1 & US 6514977 B1 & CA 2351725 A1 & EP 1144403 A1 & BR 9915420 A & NZ 512344 A & US 6525059 B1 & NO 2001002456 A & BG 105620 A & HK 1040705 A1	1-3, 6-13, 15, 17-19	
A	JP 6-73014 A (エルフ・サノフィ) 1994.03.15 & US 5624941 A1 & EP 576357 A1 & FR 2692575 A1 & NO 932296 A & NZ 247961 A & AU 4143893 A & FI 932891 A & BR 1100409 A & CA 2098944 A & CZ 9301172 A & HU 64526 A & MX 9303664 A	1-3, 6-13, 15, 17-19	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 09.01.2007		国際調査報告の発送日 16.01.2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 中木 亜希	4P 9282
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& SK 65493 A	
A	JP 2005-508384 A (ハ [゛] イエル・ファーマシューチカルズ・コーポ [°] レーション) 2005. 03. 31 & US 2004/63691 A1 & EP 1432691 A1 & WO 03/040107 A1 & CA 2459745 A & BR 212986 A & HU 402376 A & NO 20041216 A & NZ 531841 A & HR 20040308 A & CN 1599724 A & PL 369326 A	1, 2, 4, 6-10, 14, 16-19
A	JP 2002-284779 A (三共株式会社) 2002. 10. 03 (ファミリーなし)	1, 2, 5-9, 17-19
A	WO 03/095432 A1 (萬有製薬株式会社) 2003. 11. 20 (ファミリーなし)	1-19
A	JP 2002-521472 A (シェーリング ^ゝ コーポ [°] レーション) 2002. 07. 16 & WO 00/06545 A1 & EP 1100781 A1 & EP 1258244 A1 & AU 5205699 A & NO 20010467 A & BR 9912495 A & CN 1311777 A & SK 962001 A & PL 345671 A & CA 2338206 A & HU 103840 A & NZ 509033 A	1-19

発明の属する分野の分類

C07D207/335(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/417(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P25/36(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i,
C07D233/64(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i