

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3815691号
(P3815691)

(45) 発行日 平成18年8月30日(2006.8.30)

(24) 登録日 平成18年6月16日(2006.6.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/415 (2006.01)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)
A 6 1 P 7/10 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C O 7 D 231/12 D
A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/44
A 6 1 P 7/10
A 6 1 P 13/12

請求項の数 23 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-165947
(22) 出願日 平成6年6月24日(1994.6.24)
(65) 公開番号 特開平7-118237
(43) 公開日 平成7年5月9日(1995.5.9)
審査請求日 平成13年6月18日(2001.6.18)
(31) 優先権主張番号 特願平5-177278
(32) 優先日 平成5年6月24日(1993.6.24)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)
(31) 優先権主張番号 特願平5-202903
(32) 優先日 平成5年7月23日(1993.7.23)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)
(31) 優先権主張番号 特願平5-227924
(32) 優先日 平成5年8月21日(1993.8.21)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号
(72) 発明者 松倉 正幸
茨城県つくば市東光台2-9-10
(72) 発明者 佐藤 圭三
茨城県牛久市上柏田3-50-7
(72) 発明者 米田 直樹
茨城県つくば市竹園1-8-5 つくばさ
くら団地906-306
(72) 発明者 戒能 真人
茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第
2寮409
(72) 発明者 三宅 一俊
茨城県牛久市栄町1-56-51
最終頁に続く

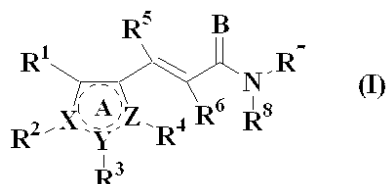
(54) 【発明の名称】 プロペン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(Ⅰ)

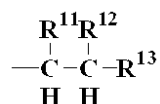
【化1】



{ 式中、環 A は、芳香環を意味する。X - R² は、窒素原子を意味する。Y および Z は、同一又は相異なる、窒素原子または炭素原子を意味する。R¹ は下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のナフチル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のピリジル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のチエニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のフラニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のキノリル基または下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のベンゾイミダゾリル基を意味する。R³ および R⁴ は、同一または相異なる水素原子またはシアノメチル基を意味する。R⁵ および R⁶ は、水素原子を意味する。B は、酸素原子または硫黄原子を意味する。R⁷ および R⁸ は、同

—または相異なる、水素原子、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいフェニルアルキル基、式

【化 2】



(式中、 R^{11} は、低級アルキル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいナフチル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいピリジル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいチエニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいフラニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいキノリル基または下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいベンゾイミダゾリル基を意味する。 R^{12} は、水素原子、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいナフチル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいピリジル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいフラニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいチエニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいイミダゾリル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいオキサゾリル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいピラジル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいピリダジニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいイソキサゾリル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいベンゾイミダゾリル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいキノリル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいイソキノリル基または下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてよいベンゾチアゾリル基を意味する。 R^{13} は、水素原子を意味する。) で示される基を意味する。更に R^7 と R^8 は、結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。また、この環は、置換基を有していてもよい。ただし、Y および Z は、少なくとも一方が窒素原子であり、該窒素原子が、隣接する原子の一方と二重結合で結合を形成する場合は、 $\text{Y}-\text{R}^3$ および $\text{Z}-\text{R}^4$ は、窒素原子を意味する。} で表されるプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

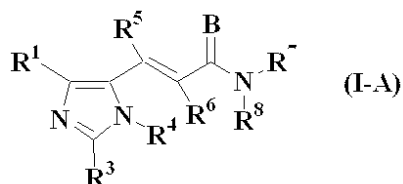
【置換基群 A】

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基

【請求項 2】

一般式 (I-A)

【化 3】



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および B は、前記の意味を有する。) で示される請求項 1 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 3】

一般式 (I-B)

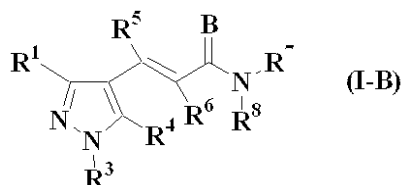
10

20

30

40

【化 4】

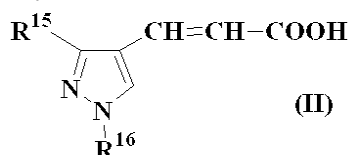


(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および B は、前記の意味を有する。
)で示される請求項 1 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 4】

一般式 (I I)

【化 5】



(式中、 R^{15} は、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のナフチル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のピリジル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のチエニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のフラニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のキノリル基または下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のベンゾイミダゾリル基を意味する。 R^{16} は、水素原子またはシアノメチル基を意味する。)で示されるプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

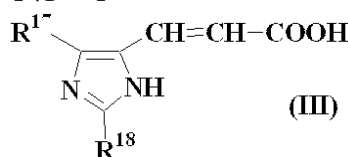
[置換基群 A]

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基

【請求項 5】

一般式 (I I I)

【化 6】



(式中、 R^{17} は、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のナフチル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のピリジル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のチエニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のフラニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のキノリル基または下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換若しくは無置換のベンゾイミダゾリル基を意味する。 R^{18} は、水素原子またはシアノメチル基を意味する。)で示されるプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

[置換基群 A]

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基

【請求項 6】

式

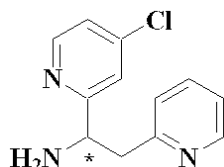
10

20

30

40

【化 7】



で示されるアミン。

【請求項 7】

R^1 が、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換もしくは無置換のフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換もしくは無置換のチエニル基または下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換もしくは無置換のフラニル基である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体あるいはその薬理学的に許容できる塩。

10

[置換基群 A]

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基

【請求項 8】

R^1 が、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されたフェニル基である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

[置換基群 A]

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基

【請求項 9】

R^3 が、水素原子である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

20

【請求項 10】

B が、酸素原子である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 11】

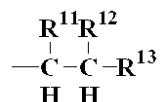
R^7 および R^8 のいずれか一方が、水素原子である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 12】

R^7 および R^8 のいずれか一方が、式

30

【化 8】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、請求項 1 に記載の R^{11} 、 R^{12} および R^{13} と同意義を意味する。)で示される基である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 13】

R^{11} が、低級アルキル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよいピリジル基もしくは下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよいフラニル基である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

40

[置換基群 A]

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基

【請求項 14】

R^{12} が、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよいピリジル基もしくは下記置換基群 A から選ばれる置換基で置換されていてもよいイミダゾリル基である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

[置換基群 A]

50

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基

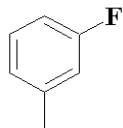
【請求項 15】

置換基群 A から選ばれる置換基が、フッ素原子、塩素原子、メチル基もしくはメトキシ基である請求項 1～6 および 8～14 いずれか 1 項記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 16】

R^1 が、式

【化 9】



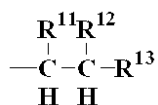
10

で示される基である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 17】

式

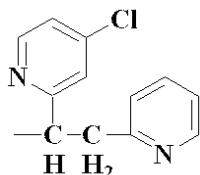
【化 10】



20

で示される基が、式

【化 11】

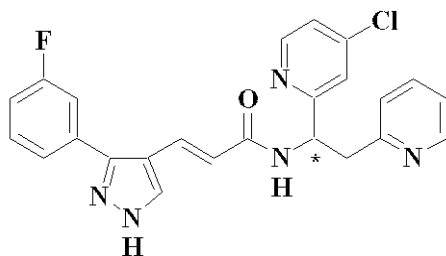


である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 18】

式

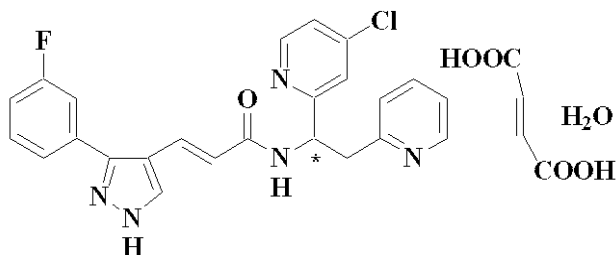
【化 12】



30

または式

【化 13】



40

である請求項 3 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【請求項 19】

請求項 1 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするア

50

デノシンレセプター拮抗作用が有効な疾患の予防・治療剤。

【請求項 2 0】

請求項 1 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするアデノシン A 1 拮抗作用が有効な疾患の予防・治療剤。

【請求項 2 1】

請求項 1 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする腎不全予防・治療剤。

【請求項 2 2】

請求項 1 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする慢性腎不全予防・治療剤。

10

【請求項 2 3】

請求項 1 記載のプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする利尿剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬として有用なプロペン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩に関する。更に詳しくは、アデノシン拮抗作用を有するプロペン酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩に関する。

【0002】

20

【発明の背景及び従来技術】

乏尿・無尿、尿毒症などを主たる徴候とする症候群を急性腎不全と呼ぶが、第二次大戦中、ロンドン空襲時に外傷性ショックから回復した人々に発生したことから注目を集め始め、現在に至っている。急性腎不全の原因としては、さまざまのものが考えられるが、主として、外傷、手術若しくは大動脈破裂などの出血、重症腸炎やサルモネラ、コレラ菌感染などによる下痢、火傷、持続性嘔吐若しくは熱射病などによる水・電解質の喪失、不適合輸血若しくはヘモグロビン尿症などの溶血、腎動脈血栓などの血管障害、肺炎、敗血症、急性肝炎、腎盂腎炎若しくはカンジダ症などの感染症、アレルギー、アナフィラキシー、シスプラチンなど抗ガン剤による影響、前立腺肥大、悪性腫瘍による尿道尿管閉塞、尿管結石などの尿路閉塞などによって、引き起こされることが考えられる。

30

【0003】

更に、ネフロン数が不可逆的に減少してゆくものを慢性腎不全というが、この場合、病状の進行と共に人工透析を避けることができず、患者にとって肉体的にも精神的にも苦痛が大きい。また、慢性腎不全患者が、人工透析を行う場合、その期間は長期にわたるのが普通であり、患者の経済的な負担も大きい。更にわが国で保有する人工透析機と人工透析の必要な患者数との割合を見ると、人工透析機がフル回転しているのが現状であるため、一時的に人工透析が必要な重症の急性腎不全患者を合わせると、かなり厳しい実態を抱えている。

【0004】

よって、人工透析を行わなければならない段階まで症状を進行させないことが、大きな課題となっている。しかし、現在のところ、慢性腎不全においてそのような手段は見当たらず、もっぱら急性腎不全の保存療法として、利尿剤を投与することにより乏尿・無尿などでバランスの崩れた体液の管理を行い、必要な熱量の確保に努めるにとどまっている。

40

【0005】

急性腎不全に対して、従来から用いられている利尿剤としては、フロセミドやエタクリン酸などのループ利尿剤が用いられてきた。しかし、これらは、難聴や糖尿病悪化、高尿酸血症などの副作用が見られるため、投与には十分な注意が必要である。また、利尿剤であるため、積極的に腎を保護し、低下した機能を正常に戻す作用がないことは言うまでもない。そこで、腎不全の進行を阻止し、かつ、体液管理をすることによって腎機能の正常化ができる薬剤が渴望されていた。

50

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

以上のような状況に鑑み、本発明者等は腎不全の治療剤を開発すべく探索研究に着手した。その結果、腎に存在するアデノシン A₁ レセプターに着目するに至り、A₁ レセプター拮抗作用が所期の目的を達成することを見いだした。そしてこの作用を持った化合物について引き続き鋭意研究を行った結果、以下に示すプロペン酸誘導体が所期の目的を達成することを見いだし、本発明を完成した。

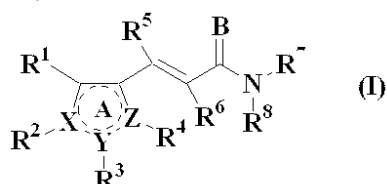
【 0 0 0 7 】

よって、本発明は、以下の一般式 (I) に示すプロペン酸誘導体及びその薬理的に許容できる塩であり、該プロペン酸誘導体を有効成分とする腎不全治療剤である。

10

【 0 0 0 8 】

【化 1】



【 0 0 0 9 】

{ 式中、環 A は芳香環を意味する。X - R² は、窒素原子を意味する。Y、Z は、窒素原子または炭素原子を意味する。R¹ は置換若しくは無置換のフェニル基、置換若しくは無置換のナフチル基、置換若しくは無置換のピリジル基、置換若しくは無置換のチエニル基、置換若しくは無置換のフラニル基、置換若しくは無置換のキノリル基または置換若しくは無置換のベンゾイミダゾリル基を意味する。

20

【 0 0 1 0 】

R³ または R⁴ は、同一または相異なる水素原子またはシアノメチル基を意味する。

【 0 0 1 1 】

R⁵、R⁶ は、水素原子を意味する。

【 0 0 1 2 】

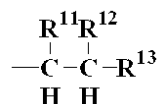
B は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

30

【 0 0 1 3 】

R⁷、R⁸ は、同一または相異なる水素原子、置換されていてもよいフェニルアルキル基、式

【化 2】



(式中、R^{1 1} は、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいフラニル基、置換されていてもよいキノリル基または置換されていてもよいベンゾイミダゾリル基を意味する。R^{1 2} は、水素原子、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいフラニル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、置換されていてもよいトリアゾリル基、置換されていてもよいオキサゾリル基、置換されていてもよいピラジリル基、置換されていてもよいピリミジリル基、置換されていてもよいピリダジリル基、置換されていてもよいイソキサゾリル基、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル基、置換されていてもよいキノリル基、置換されていてもよいイソキノリル基または置換されていてもよいベンゾチアゾリル基を意味する。R^{1 3} は、水素原子を意味する。) で示される基を意味する。

40

【 0 0 1 4 】

50

更に R^7 と R^8 は、結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。また、この環は、置換基を有していてもよい。

【0015】

ただし、YおよびZは、少なくとも一方が窒素原子であり、該窒素原子が、隣接する原子の一方と二重結合で結合を形成する場合は、 $Y-R^3$ および $Z-R^4$ は、窒素原子を意味する。}で表されるプロベン酸誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。

【0016】

一般式(I)において R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} の定義に見られる低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、例を挙げれば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基(アミル基)、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、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、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、2-エチル-3-メチルプロピル基などを挙げることができるが、好ましい例としては、メチル基、エチル基を挙げることができる。

【0017】

更に、上記低級アルキル基は、トリフルオロメチル基などのようにハロゲン原子で置換されていてもよい。

【0018】

本明細書において、置換されていてもよいアリール基のアリールとは、フェニル、ナフチルなどを意味する。

【0019】

本明細書において、置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリールとは、ピリジル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジニル、チアジル、イソキサゾリルなどの単環基や、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリルなどの縮合複素環基も包含するものである。好ましくは、ピリジル、チエニル、フラニル、キノリル、ベンゾイミダゾリルなどを挙げることができる。

【0020】

R^7 及び R^8 の定義に見られる置換されていてもよいフェニルアルキルのアルキルとは、上記低級アルキル基と同様の意味を有する。

【0021】

本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、りん酸塩などの無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。化合物によっては、水和物を形成する場合もあるが、それらが本発明の範囲に属することは言うまでもない。

【0022】

また、本発明化合物は、その化学構造式から明らかなように、各種異性体が存在し得る。すなわち、シス・トランスの立体異性体のほかに、d体、l体などの光学異性体が存在する。これらの異性体が発明の範囲に属することは言うまでもない。

【0023】

本発明にかかる化合物群は、窒素原子を有する単環を有するのが特徴であるが、この環は、好ましくは、以下のものを挙げることができる。

【0024】

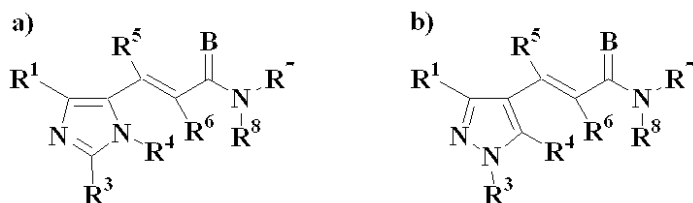
【化3】

10

20

30

40

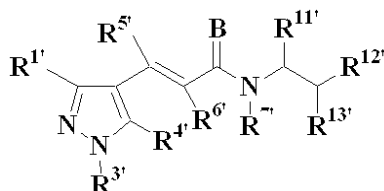


【0025】

この中で、特に好ましいものは、b)である。本発明化合物群のうち、好ましい化合物は、以下の化合物群である。

【0026】

【化4】



【0027】

(式中R^{1'}は、置換若しくは無置換のフェニル基または置換若しくは無置換のナフチル基を意味する。R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}、R^{6'}及びR^{7'}は、水素原子を意味する。R^{11'}は、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいフラニル基、置換されていてもよいキノリル基または置換されていてもよいベンゾイミダゾリル基を意味する。R^{12'}は、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいフラニル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、置換されていてもよいトリアゾリル基、置換されていてもよいオキサゾリル基、置換されていてもよいピラジル基、置換されていてもよいピリミジル基、置換されていてもよいピリダジニル基、置換されていてもよいイソキサゾリル基、置換されていてもよいベンゾイミダゾリル基、置換されていてもよいキノリル基、置換されていてもよいイソキノリル基または置換されていてもよいベンゾチアゾリル基を意味する。R^{13'}は、水素原子を意味する。)

上記好ましい化合物群のうち、更に好ましい化合物群は、R^{1'}は無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたフェニル基または無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたナフチル基、R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}、R^{6'}及びR^{7'}は、水素原子、R^{11'}は、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたピリジル基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたチエニル基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたフラニル基、低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたキノリル基または低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたベンゾイミダゾリル基、R^{12'}は、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたピリジル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたフラニル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたチエニル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたイミダゾリル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたトリアゾリル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたオキサゾリル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたピラジル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたピリミジル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたピリダジニル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたイソキサゾリル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたベンゾイミダゾリル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたキノリル基、無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたイソキノリル基または無置換か低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリル基が好ましい。

10

20

30

40

50

またこのうち、最も好ましい化合物群は、 $R^{1'}$ は低級アルキル基またはハロゲン原子で置換されたフェニル基であり、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ は、水素原子であり、 $R^{1''}$ は低級アルキル基またはハロゲン原子で置換されたピリジル基であり、 $R^{1'2'}$ は無置換のピリジル基であるが、この中でも、最も好ましい化合物は、以下の構造を有する化合物およびその薬理的に許容できる塩である。次に本発明化合物の主な製造方法を示す。

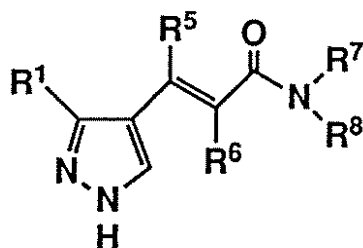
【0028】

製造方法 1

一般式 (I) において、以下の式

【0029】

【化5】

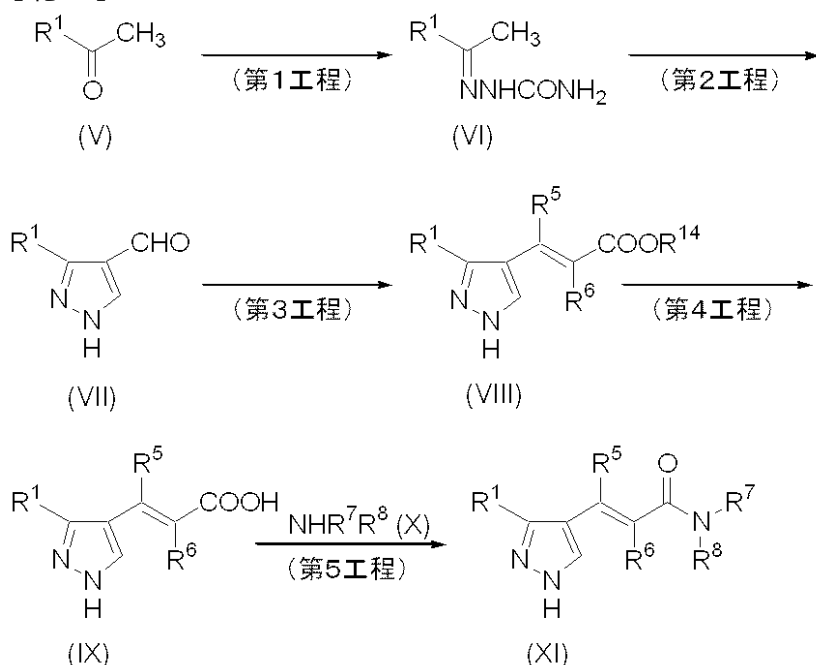


【0030】

(式中 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は前記の意味を有する。) で表される化合物である時は、以下の方法で製造することができる。

【0031】

【化6】



【0032】

(一連の式において、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は前記の意味を有する。 R^{14} は、カルボン酸の保護基を意味する。)

【0033】

(第一工程) 一般式 (V) で表されるケトン体に通常行われる方法でセミカルバジド塩酸塩を反応させ、一般式 (VI) で表される化合物を得る方法である。反応溶媒は水に相当量のアルコールを加えたものが好ましく反応温度は、室温から溶媒の還流温度が好ましい。

【0034】

10

20

30

40

50

(第二工程) 第一工程で得られた一般式(VI)で表される化合物を通常の方法で閉環させる方法である。すなわち、2当量以上のオキシ塩化リンをジメチルホルムアミドへ滴下し、次いで、化合物(VI)を反応させる方法である。反応温度は、室温から還流温度が好ましい。

【0035】

(第三工程) 第二工程で得られた化合物(VII)をウィティッヒ型反応を行って一般式(VIII)で表されるイミダゾール誘導体を得る反応である。すなわち、有機溶媒中ウィティッヒ試薬あるいはウィティッヒ・ホーナー・エモンズ試薬に塩基を作用させた後、アルデヒド(VII)と反応させることによって得ることができる。有機溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒例えばテトラヒドロフランやジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼンなどの炭化水素系溶媒などが使用できる。塩基としては、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、カリウム・*t*-ブトキシドなどのアルコキシド類など、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどのアミド類などが好ましい。反応温度は、0 から溶媒の還流温度である。

10

【0036】

(第四工程) 第三工程で得られたプロペン酸誘導体(VIII)のカルボン酸の保護基を通常の方法により、はずす工程である。脱保護反応は、塩基性条件下あるいは酸性条件下で加水分解によって行うことができる。塩基性条件で行う場合、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどを用いるのが好ましく、酸性条件で行う場合、塩酸酸性下あるいは硫酸酸性下で行うのが好ましい。反応溶媒は、水含有有機溶媒を用いるのが好ましいが、この場合の有機溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を使用することができる。反応温度は0 から溶媒の還流温度までである。

20

【0037】

(第五工程) 第四工程で得られた一般式(IX)で表されるプロペン酸誘導体をアミン(X)と縮合させる工程である。反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリルなどを挙げることができる。縮合反応としては、通常行う方法を用いることができる。例を挙げると、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(以下、DCC)法、DCC-[1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、HOBt)]法、DCC-[N-ヒドロキシコハク酸イミド(以下、HONSu)]法及びこれらに準拠した改良法、例えば[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(以下、EDCI)]-HOBt法などを用いることができる。また化合物(IX)を通常使用する反応性誘導体とした後アミンと反応させることもできる。

30

【0038】

通常使用される反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニルなどで処理して得られた酸ハライドや、クロロギ酸イソブチル(IBCf)や1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン(EEDQ)やクロロ炭酸エチルを化合物(IX)に作用させて混合酸無水物に導いたり、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)を用いて化合物(IX)を酸アジドにしたものなどを使用することができる。更に

-ニトロフェニルフェニル(-ONp)エステル、N-ヒドロキシコハク酸イミド(-ONSu)エステルなどの活性エステルに導くこともできる。このような反応性誘導体とアミン(X)を有機溶媒中反応させて目的化合物(XI)を得ることができる。

40

【0039】

反応温度は0 から溶媒の還流温度である。

【0040】

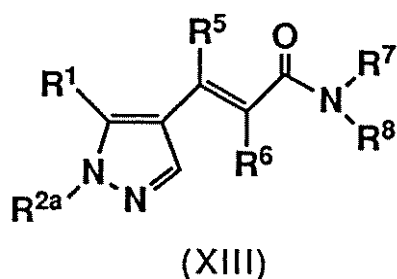
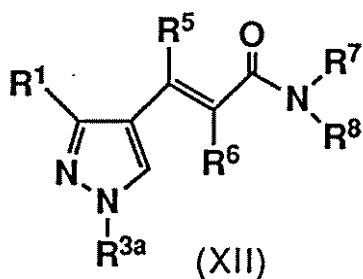
製造方法2

一般式(I)で表される化合物のうち、一般式(XII)および(XIII)で表される化合物は、以下の方法で得ることができる。

【0041】

【化7】

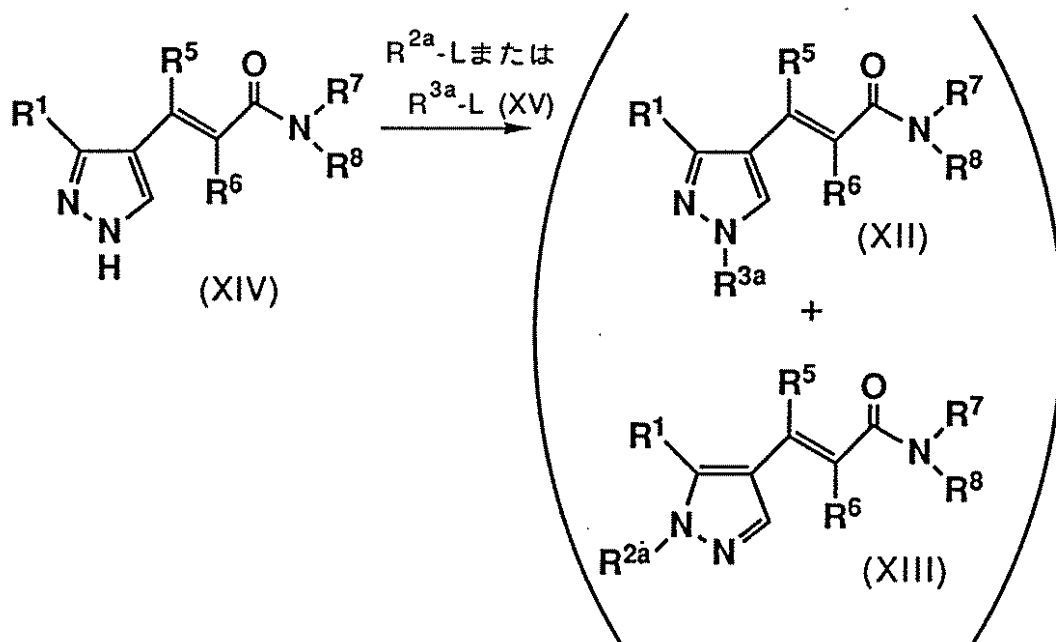
50



【 0 0 4 2 】

10

【 化 8 】



20

30

【 0 0 4 3 】

[一連の式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は前記と同様の意味を有する。 R^{2a} 、 R^{3a} は、シアノメチル基を意味する。L はハロゲン原子、p - トルエンスルホニル基などの脱離基を示す。]

【 0 0 4 4 】

すなわち、一般式 (XIV) で表されるピラゾール化合物と一般式 (XV) で表される化合物とを塩基存在下反応させて、目的化合物である一般式 (XII) または一般式 (XIII) で表されるピラゾール誘導体を得る方法である。化合物 (XII) と化合物 (XIII) は、通常混合物として得られるが、これを、カラムクロマトグラフィーに付して、単離することができる。化合物 (XV) において、L はハロゲン原子、p - トルエンスルホニル基などの脱離基を示す。

40

【 0 0 4 5 】

反応溶媒としては、反応に関与しない、あらゆる有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどを好ましいものとしてあげることができる。塩基としては、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属類、カリウム・t - ブトキシド、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミドなどが好ましい。反応温度は、約 - 50 ~ 溶媒の還流温度である。

【 0 0 4 6 】

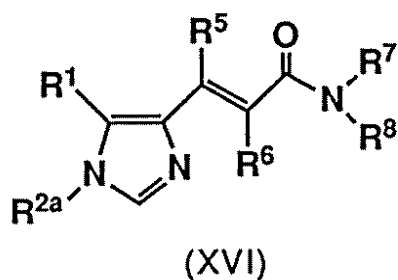
製造方法 3

一般式 (I) で表される化合物のうち式

50

【 0 0 4 7 】

【 化 9 】



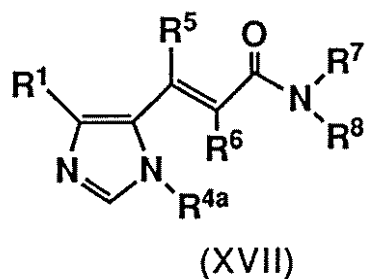
10

【 0 0 4 8 】

(式中 R^1 、 R^{2a} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は前記の意味を有する。) で表される化合物 (XVI) 及び式

【 0 0 4 9 】

【 化 1 0 】



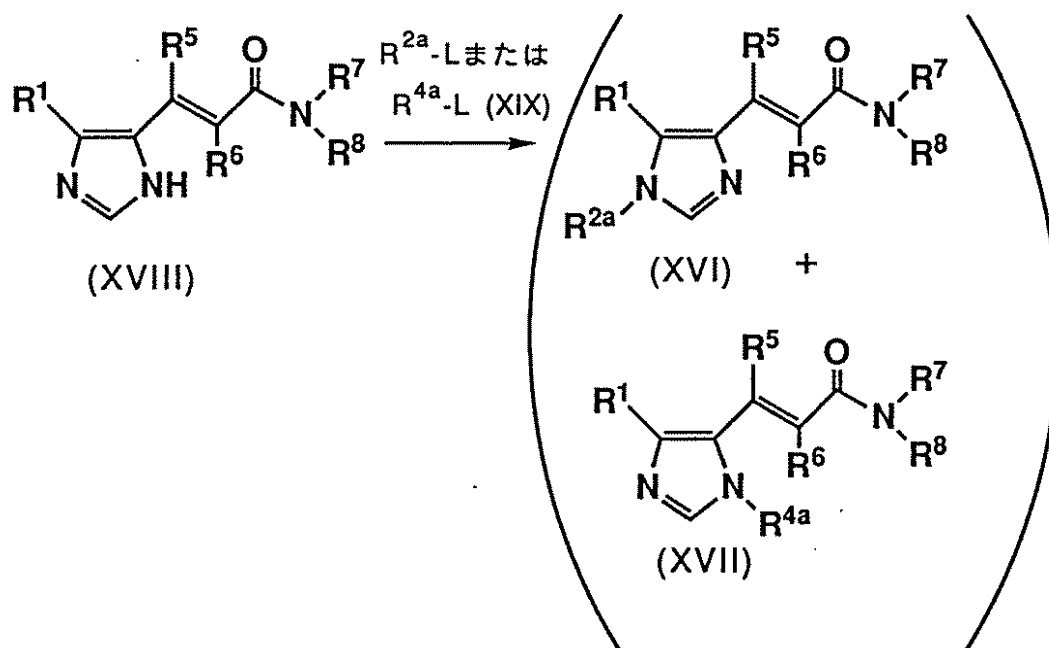
20

【 0 0 5 0 】

(式中 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は前記の意味を有する。 R^{4a} はシアノメチル基を意味する。) で示される化合物 (XVII) は以下の方法で製造することができる。

【 0 0 5 1 】

【 化 1 1 】



30

40

【 0 0 5 2 】

[一連の式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記の意味を有する

50

。]

すなわち、一般式(XVIII)で表される化合物を塩基存在下化合物(XIX)を反応させることにより、目的化合物(XVI)または(XVII)を得る方法である。反応溶媒としては、反応に参与しないあらゆる有機溶媒を用いることができるが、例を挙げれば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトンなどを挙げることができる。塩基としては、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属類、カリウム・t-ブトキシド、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミドなどが好ましいものとして挙げることができる。反応温度は、約 - 50 ~ 溶媒の還流温度が好ましい。

【0053】

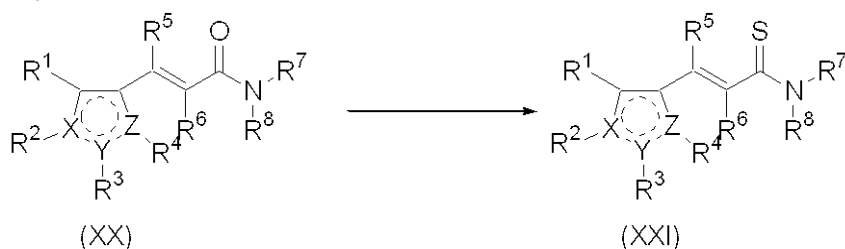
10

製造方法4

一般式(I)で表される化合物のうちBが硫黄原子で表される化合物である時、以下の方法で得ることができる。

【0054】

【化12】



20

【0055】

(一連の式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 $X-R^2$ 、Y及びZは前記の意味を有する。)

【0056】

すなわち、一般式(XX)で表される化合物を通常行われる方法で硫化することにより、目的化合物(XXI)を得る方法である。使用される硫化試薬は、通常用いられるものであれば、いかなるものも用いることができるが、例を挙げれば、ローソン試薬や五硫化リンなどを挙げることができる。反応溶媒としては、反応に参与しないあらゆる有機溶媒、例えば、トルエン、ベンゼンなどの炭化水素系有機溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、クロロホルムなどを好ましいものとしてあげることができる。反応温度は、室温から溶媒の還流温度が好ましい。

30

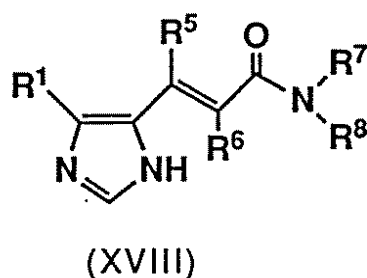
【0057】

製造方法5

一般式(I)で表される化合物のうち、目的化合物が一般式(XVIII)で表される化合物

【0058】

【化13】



40

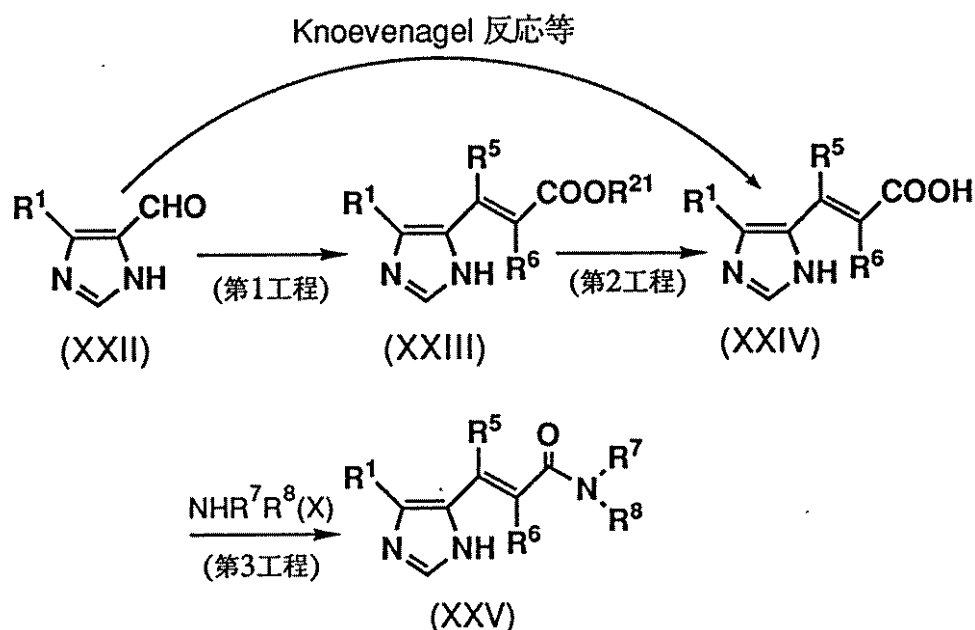
【0059】

(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 は、前記の意味を有する。)は、以下の方法でも製造することができる。

50

【 0 0 6 0 】

【 化 1 4 】



10

【 0 0 6 1 】

(一連の式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 は、前記の意味を有する。 R^{21} はカルボキシル基の保護基を意味する。)

【 0 0 6 2 】

(第1工程) すなわち、一般式(XXII)で表されるイミダゾリルアルデヒドをウィティッヒ型反応によって一般式(XXIII)で表されるプロペン酸誘導体を得る方法である。ウィティッヒ型反応は、反応溶媒中ウィティッヒ試薬あるいはウィティッヒ・ホーナー・エモンズ試薬に塩基を作用させた後、アルデヒドと反応させることによって得られる。反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒であればいかなるものも使用できるが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼンなどの炭化水素系有機溶媒などを挙げることができる。使用する塩基は、通常用いられるものであれば、いかなるものも用いることができるが、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属類、カリウム・t-ブトキシド、などのアルカリ金属アルコキシド類、ナトリウムアミドやリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド類などが好ましいものとして挙げることができる。

30

【 0 0 6 3 】

(第2工程) 第1工程で得られたプロペン酸誘導体(XXIII)を通常の方法で加水分解して、カルボキシル基の保護基をはずすための工程である。反応は塩酸や硫酸などの酸性条件下、または水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなどのアルカリ性条件下で行われる。反応溶媒は、通常用いられる反応に関与しないものであれば、いかなる有機溶媒でも用いることができる。反応温度は、0 から溶媒の還流温度である。

40

【 0 0 6 4 】

また、第2工程を経由しなくとも、イミダゾリルアルデヒド(XXII)から直接一般式(XXIV)で表されるプロペン酸誘導体を得ることができる。例えば、化合物(XXII)をクネーフェナーゲル(Knoevenagel)型縮合反応に付して化合物(XXIV)を得ることができる。この場合、触媒量のアミン存在下で反応を進行させるが、アミンとしては、アンモニウム塩、一級アミンおよび二級アミンが好ましい。反応溶媒としては、反応に関与しない有機溶媒であればいかなるものも用いることができるが、好ましくは、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系有機溶媒を挙げることができる。反応温度は、室温から溶媒の還流温度が好ましい。

【 0 0 6 5 】

50

(第3工程) 上記第2工程で得られた一般式(XXIV)で表されるプロペン酸誘導体と一般式(X)で表されるアミンを縮合させて目的化合物(XXV)を得る方法である。反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0066】

縮合反応としては、通常用いられるあらゆる方法が用いられるが、例としては、DCC法またはDCC-付加法、例えば、DCC-HOBT法、DCC-HONSu法及びそれらに準拠した改良法、すなわち、EDC1-HOBT法などを挙げることができる。

【0067】

更に、一般式(XXIV)の反応性誘導体を用いて、目的化合物(XXV)を得る方法もある。すなわち、一般式(XXIV)を塩化チオニルやオキシ塩化リンなどで処理して酸ハライドにしたり、クロロギ酸イソブチル(IBCf)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシキノリン(EEDQ)やクロロアジド(DPPA)を用いて酸アジドに導いたり、p-ニトロフェニルフェニル(-ONp)エステル、N-ヒドロキシこはく酸イミド(-ONSu)エステルなどの活性エステルに導くことができる。このようにして得られた反応性誘導体とアミン(X)を上記有機溶媒中反応させることにより、目的化合物(XXV)を得る方法である。前者の反応も、後者の反応も反応温度は0 から溶媒の還流温度である。

【0068】

次に、上述した製造方法で用いられる代表的な原料化合物の製造方法を示す。

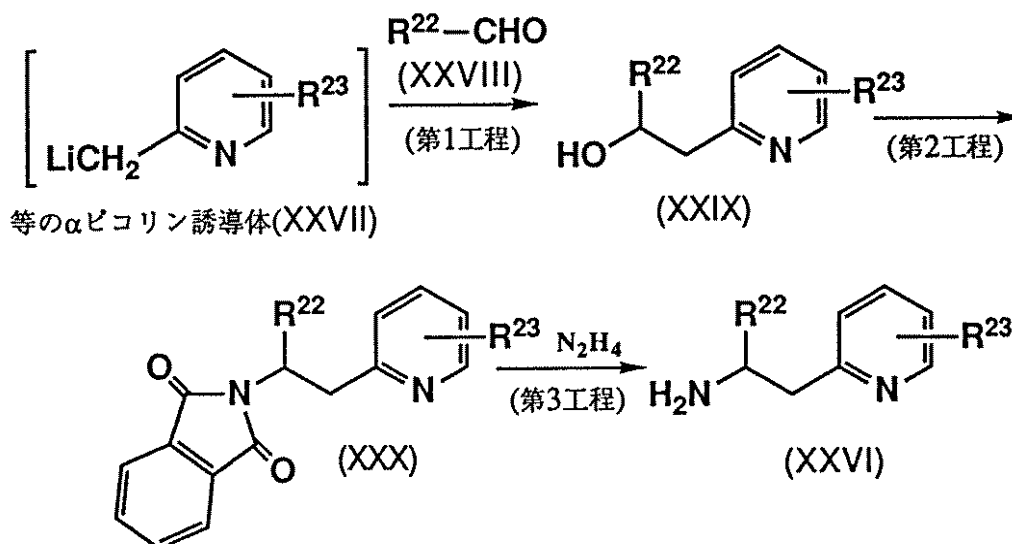
【0069】

製造方法A

製造方法1において、使用されるアミン(X)が、式(XXVI)で表される時、以下の方法によって製造することができる。

【0070】

【化15】

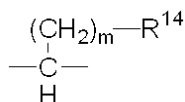


【0071】

[一連の式中、 R^{22} 及び R^{23} は、式-V-E (式中Vは、式-CO-で示される基、式-(CH₂)-で示される基、式

【0072】

【化16】



10

20

30

40

50

(式中 R^{14} は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。 m は 0 または 1 の整数を意味する。) で示される基を意味する。 E は置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。) で示される基を意味する。]

【0073】

(第1工程) すなわち - ピコリン誘導体 (XXVII) を塩基存在下一般式 (XXVIII) で表されるアルデヒドと反応させて一般式 (XXIX) で表されるアルコール体を得る工程である。塩基は、 n -ブチルリチウムなどの強塩基などが好ましい。反応は、低温下で行うのが好ましいが、特に -78 ~ -20 が好ましい。

【0074】

(第2工程) 第1工程で得られたアルコール体 (XXIX) を光延反応に付して一般式 (XXX) で表されるフタル酸イミドの誘導体を得る反応である。使用する有機溶媒は、反応に関与しない有機溶媒であれば、あらゆるものが使用できるが、好ましくは、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ベンゼンなどを挙げることができる。この有機溶媒にアルコール体 (XXIX) を溶解させトリフェニルフォスフィン、フタル酸イミド及びアゾジカルボン酸ジエチルを加える。これらを反応溶媒に加える順序は適宜変更することができる。反応温度は、-50 ~ 60 であり、好ましくは、-30 ~ 室温である。

【0075】

(第3工程) 第2工程で得られたフタル酸イミドの誘導体 (XXX) にアルコール中でヒドラジンを作用させて一般式 (XXVI) で表されるアミンを得る工程である。反応温度は、室温から還流温度である。

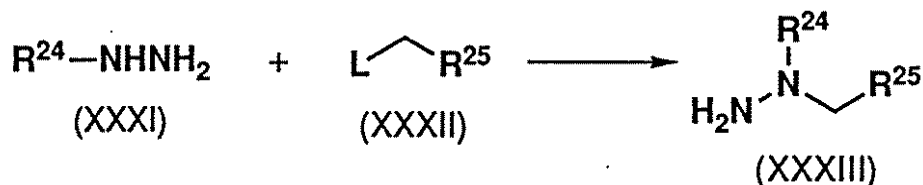
【0076】

製造方法 B

製造方法1で用いられるアミン(X)のうち、一般式 $H_2N-NR^{24}-CH_2-R^{25}$ で示される化合物 (XXXIII) で示される化合物は、以下の方法でも製造することができる。

【0077】

【化17】



【0078】

(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、同一または相異なる置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。 L はハロゲン原子、 p -トルエンスルホニル基などの脱離基を示す。)

すなわち、一般式 (XXXI) で示される化合物および一般式 (XXXII) で示される化合物を有機溶媒中反応させることによって目的化合物 (XXXIII) を得る反応である。有機溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を使用することができるが、好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系有機溶媒、ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は、室温から溶媒の還流温度内で任意に選択できる。

【0079】

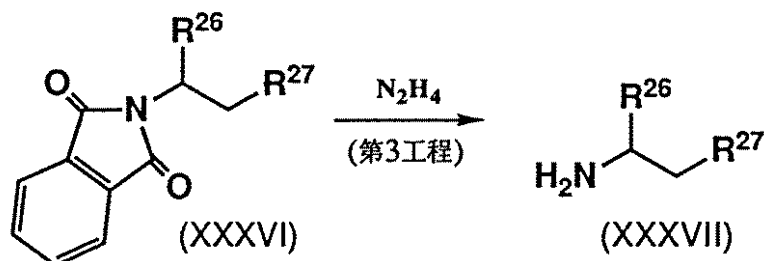
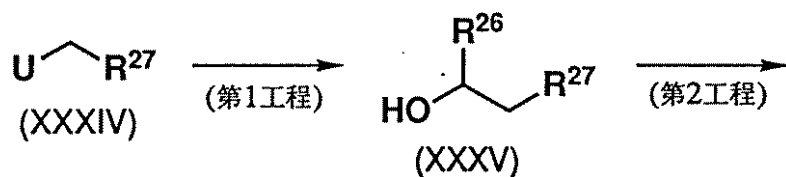
製造方法 C

製造方法1で用いられるアミン(X)のうち、一般式 $H_2N-CH(R^{26})-CH_2-R^{27}$ (式中 R^{26} 及び R^{27} は、同一又は相異なる置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基を意味する。) で示される化合物 (XXXVII) は、以下の

方法で得ることができる。

【 0 0 8 0 】

【 化 1 8 】



10

【 0 0 8 1 】

(一連の式中、 R^{26} 及び R^{27} は前記の意味を有する。U はハロゲン原子を意味する。)

20

すなわち、一般式 (XXXIV) で示されるハロゲン化合物に適当な金属を作用させて活性体とし、これとアルデヒドを反応させてアルコール体 (XXXV) を得る反応である。具体的には、通常用いられるあらゆる方法が用いられるが、例を挙げれば、バービアル (Barbier) 型反応や、グリニヤール型反応などを挙げるができる。

【 0 0 8 2 】

バービアル型反応を行うのであれば、化合物 (XXXIV) とリチウムを反応に関与しない溶媒中で反応させた後、アルデヒドを作用させれば良い。この場合の有機溶媒として好ましいものは、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒などを挙げるができる。また、活性体をつくる段階において、超音波照射

30

【 0 0 8 3 】

グリニヤール型反応を行うのであれば、まず、化合物 (XXXIV) とマグネシウムを有機溶媒中作用させ活性体とした後、アルデヒドを反応させればよい。反応温度は、 -50 から溶媒の沸点の間で任意に選択することができる。

【 0 0 8 4 】

製造方法 D

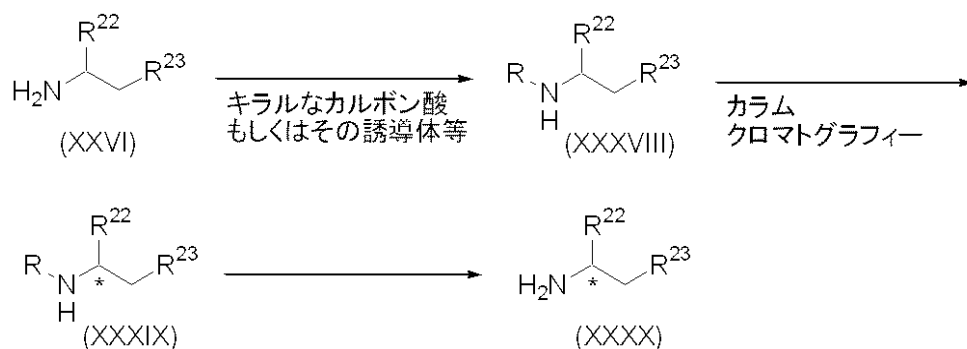
製造方法 A で得られる化合物のうち、キラルな化合物 (XXXX) は以下のように製造することができる。

(1)

40

【 0 0 8 5 】

【 化 1 9 】



10

【0086】

製造方法Aで得られたラセミ体化合物(XXVI)を、キラルなカルボン酸又はキラルなスルホン酸あるいはこれらの誘導体と縮合反応を行いジアステレオマー(XXXVIII)を得、化合物(XXXVIII)を通常のカラムクロマトグラフィーにより分離してキラルな化合物(XXXIX)を得、次いで、これを酸性条件下加水分解することによって目的とする光学活性アミン(XXXX)を得る方法である。

【0087】

化合物(XXVI)から化合物(XXXVIII)への縮合反応は、常法により行われる。一例を挙げれば、DCC法、DCC-HOBT法、DCC-HONSu法及びこれらに準拠した改良法例えばEDC1-HOBT法などを用いることができる。又この場合の反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル等を挙げることができる。

20

【0088】

なお使用される反応性誘導体の例としては、酸ハライドや、酸無水物、酸アジド又は活性エステルなどを挙げることができる。キラルなカルボン酸あるいはその誘導体としては、(+) - マンデル酸や(-) - マンデル酸、キラルなアミノ酸誘導体、(+) - 酒石酸、(+) - カンファースルホン酸、(+) - フェニルエタンスルホン酸又は(-) - フェニルエタンスルホン酸並びにこれらの誘導体などを挙げることができる。化合物(XXXIX)から化合物(XXXX)への反応は、水系で、塩酸、硫酸などの強酸性下、通常は、室温から還流温度で行われる。

30

【0089】

(2) また分別結晶法により、ラセミ体化合物(XXVI)から直接光学活性化合物(XXXX)を得ることもできる。すなわち、化合物(XXVI)とキラルなカルボン酸あるいはスルホン酸とで塩をつくり、これを分別再結晶を繰り返すことによって、精製し、脱塩することにより、キラルなアミンを得る方法である。分割剤であるキラルなカルボン酸あるいはキラルなスルホン酸は、上述(1)と同様のものを用いることができる。分別再結晶に用いる溶媒としては、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水あるいはこれらの混合溶媒などを一例として挙げることができる。反応温度は、-20 ~ 溶媒の還流温度内で任意に選択できる。

40

【0090】

以下に、本発明化合物の有用性を詳述するために、薬理実験例を掲げる。

【0091】

【薬理実験例】

本発明にかかる化合物の代表例として、(+) - (E) - N - {1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - エチル} - 3 - (1 - シアノメチル - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸アミドを被検化合物に用いた。

1. グリセロール誘発腎障害モデルに対する作用

i) 実験方法

体重200g ~ 230gの8週齢雄性フィッシャー344系ラットを、使用前に18時間

50

絶水した。その後、被検化合物投与群には、0.3 mg / 5 ml / kgを、対照群には溶媒（2 % ツイン (tween) 80 溶液）を 5 ml / kg強制的に経口投与した。被検化合物または溶媒の投与 60 分後に生理食塩水に溶解した 50 % グリセロール溶液を左右大腿筋に 10 ml / kg筋肉内投与した。グリセロール筋注後給水し、約 24 時間後にラットをエーテル麻酔して採血した。血液は、遠心分離して血清を集め、尿素窒素およびクレアチニンを測定した。

【0092】

ii) 実験結果

上記の結果を表 1 に示す。

【0093】

【表 1】

	血漿中尿素窒素 (mg/dl)	血漿中クレアチニン (mg/dl)
対照群	185.4±3.2	4.76±0.21
実験群	142.4±10.5	3.47±0.30

10

【0094】

2. シスプラチン誘発腎障害モデルに対する作用

i) 実験方法

体重 170 g ~ 200 g の 7 週齢雄性フィッシャー 344 系ラットにシスプラチン 6 mg / 5 ml / kgを皮下投与した。ただちに被検化合物群には、1 mg / 5 ml / kgを、対照群には溶媒（2 % ツイン 80 溶液）5 ml / kgをラットに強制的に経口投与した。投与 6 時間後に、被検化合物群には、被検化合物を、対照群には溶媒を、先と同様に投与し、その後翌日に 1 日 2 回、3 日目、4 日目に 1 日 1 回同様に投与した、5 日目に、ラットをエーテル麻酔して採血し、血清中尿素窒素およびクレアチニンを測定した。

20

【0095】

ii) 実験結果

実験結果を表 2 に示す。

【0096】

【表 2】

	血漿中尿素窒素 (mg/dl)	血漿中クレアチニン (mg/dl)
対照群	93.4±6.5	2.15±0.16
実験群	52.9±2.3	1.49±0.04

30

【0097】

3. 利尿作用

i) 実験方法

体重 190 ~ 210 g の 8 週齢雄性フィッシャー系ラットを使用 18 時間前から絶食した。被検化合物群には、0.4 % ツイン 80 / 生理食塩水溶液にて懸濁した被検化合物を 1 mg / 25 ml / kgを、対照群には 0.4 % ツイン 80 / 生理食塩水溶液を同様量強制的に経口投与した。投与後、ただちにラットを個別代謝ケージに入れて 2 時間採尿した。尿量を測定後、尿中尿酸濃度を測定して、尿酸排泄量を計算した。なお、対照群には 6 例、被検化合物投与群には 3 例を使用し、その平均値から尿酸排泄増加割合を求めた。

40

【0098】

ii) 実験結果対照群を 100 %とした時、被検化合物投与群の尿量は 605 %、尿酸排泄量は、166 %であった。

【0099】

4. アデノシン拮抗作用

i) 実験方法

体重 250 ~ 400 g のハートレー系雄性モルモットを撲殺後、素早く心臓を摘出し、9

50

5 %酸素 + 5 %二酸化炭素を飽和したクレブス - ヘンゼライト (Krebs-Henseleit) 液中にて右心房を切り出した。この標本を37℃の栄養液を満たしたマグヌス管 (容量6 ml) 中に懸垂し、上記と同様の混合ガスを通気した。約0.5 gの負荷のもとに張力の変化を等尺性に測定し、この信号をトリガーとして心拍タコメーターにより自発拍動数をカウントし記録した。標本が安定した後、ジピリダモール 10^{-5} モルを添加し、更に被検化合物投与群には被検化合物群には、DMSOに溶解した被検化合物を、また対照群には、被検物質投与群と同量の溶媒 (DMSO) を、直接マグヌス管中に添加し20分処置した。その後アデノシン $10^{-8} \sim 10^{-2}$ モルを自動拍動数が停止するまで累積的に添加した。アデノシンによる拍動数減少作用の EC_{50} 値をそれぞれ算出し、アデノシン拮抗作用を pA_2 値 ($-\log M$) として表示した。

10

【0100】

ii) 実験結果

 pA_2 値 = 10.41

【0101】

上述の如く、本発明化合物は、アデノシン拮抗作用を有し、該作用に有効な疾患の予防・治療に有効である。具体的な疾患名を挙げれば、肝性浮腫、腎性浮腫若しくは心性浮腫などの浮腫、高血圧症、急性腎不全または慢性腎不全などに有効である。ことに、腎不全に関しては、上述薬理実験例に示す如く、前もって本発明化合物を投与することにより、腎不全の発症を抑制する作用があり、本発明化合物は、上記疾患の予防にも有効であることが明らかである。

20

【0102】

更に本発明化合物は、毒性が低く安全性が高いので、その意味からも、本発明は有用であるといえる。

【0103】

本発明化合物を、上記疾患の予防・治療剤として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与することができる。投与量は、患者の症状及びその程度、患者の年齢、性別、体重、薬剤に対する感受性、投与方法、投与時期、投与の間隔、医薬剤の種類及び性質、同時に投与する他剤の種類などにより特に限定はされない。一例として挙げると、経口投与の場合、通常成人1日当たり約0.1 mg ~ 1000 mg、好ましくは0.5 mg ~ 500 mg、更に好ましくは1 ~ 10 mgを1日1 ~ 数回、好ましくは1 ~ 2回に分けて投与する。注射の場合は、0.1 μ g / kg ~ 100 μ g / kgである。

30

【0104】

製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造する。即ち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬の賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【0105】

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、龍脳、ケイヒ末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろんさしつかえない。注射剤を調製する場合には、主薬に、必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

40

【0106】

【実施例】

50

以下に本発明の理解を容易にするため、実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。また実施例に先んじて、本発明化合物の原料化合物の製造例を示す。

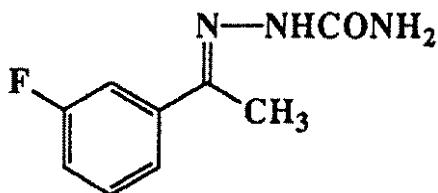
【 0 1 0 7 】

製造例 1

3 - フルオロアセトフェノン セミカルバゾン

【 0 1 0 8 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 0 9 】

3 - フルオロアセトフェノン 51.2 g のエタノール溶液 50 ml に酢酸ナトリウム 66.9 g を水に溶かして 500 ml にしたものおよび塩酸セミカルバジッド 49.9 g を加え、3 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取した。収量 72.3 g。

・融点 205 ~ 207 °C · ¹H - NMR (DMSO - d₆) (ppm)

2.16 (3H, s) 6.58 (2H, br-s) 7.12 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz) 7.37 (1H, dd, J=8Hz, 8Hz) 7.61 (1H, d, J=8Hz) 7.50 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz) 9.39 (1H, s)

20

【 0 1 1 0 】

製造例 2 ~ 製造例 3

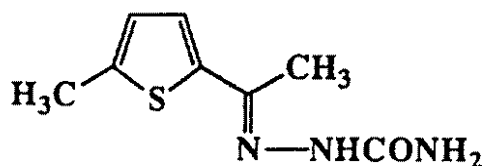
製造例 1 の方法に準じて、以下の化合物を製造した。

製造例 2

2 - アセチル - 5 - メチルチオフエン セミカルバゾン

【 0 1 1 1 】

【 化 2 1 】



30

【 0 1 1 2 】

・融点 215 ~ 218 °C · ¹H - NMR (DMSO - d₆) (ppm)

2.15 (3H, s) 6.24 (2H, br-s) 6.73 (1H, d, J=3Hz) 7.15 (1H, d, J=3Hz) 9.35 (1H, s)

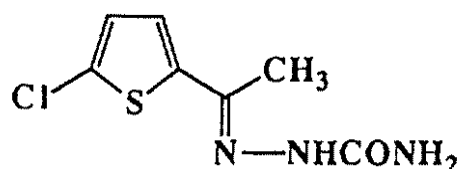
【 0 1 1 3 】

製造例 3

2 - アセチル - 5 - クロロチオフエン セミカルバゾン

【 0 1 1 4 】

【 化 2 2 】



40

【 0 1 1 5 】

50

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm)
2.16 (3H,s) 6.32 (2H,br-s) 7.04 (1H,d,J=4Hz) 7.21 (1H,d,J=4Hz) 9.49 (1H,s)

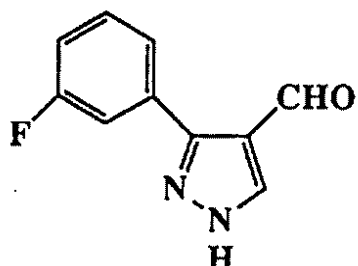
【0116】

製造例 4

3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 4 - ピラゾールカルボキシアリド

【0117】

【化23】



10

【0118】

製造例 1 で得た 3 - フルオロアセトフェノンを用い、J.Heterocyclic Chem.,7,25(1970)の方法に準じて、合成した。エタノール - 水から再結晶した。収量 48.5g。

【0119】

・融点 132 ~ 134 ・ ^1H -NMR (CDCl₃) (ppm)
7.25 ~ 7.32 (1H,m) 7.42 ~ 7.52 (m,3H) 8.18 (1H,s) 10.00 (1H,s)

20

【0120】

製造例 5 ~ 製造例 6

製造例 4 の方法に準じて、以下の化合物を得た。

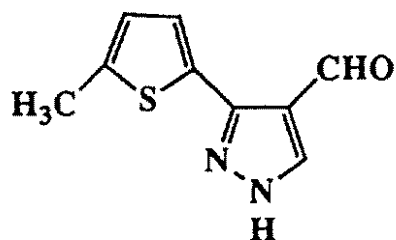
製造例 5

【0121】

3 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - 4 - ピラゾールカルボキシアリド

【0122】

【化24】



30

【0123】

製造例 4 の方法に準じて、標題化合物を得た。

・融点 97 ~ 99 ・ ^1H -NMR (CDCl₃) (ppm)
2.54 (3H,s) 6.81 (1H,d,J=4Hz) 7.54 (1H,d,J=4Hz) 8.13 (1H,s) 10.06 (1H,s)

40

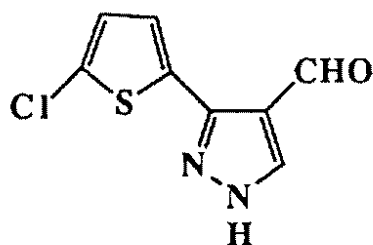
【0124】

製造例 6

3 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 1 H - 4 - ピラゾールカルボキシアリド

【0125】

【化25】



【 0 1 2 6 】

・ ^1H -NMR (CDCl_3) (p p m)

6.95 (1H,d,J=4Hz) 7.74 (1H,d,J=4Hz) 8.17(1H,s) 10.03(1H,s)

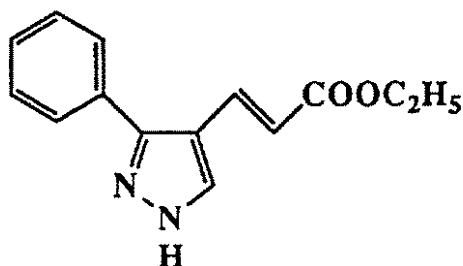
【 0 1 2 7 】

製造例 7

(E) - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸エチル

【 0 1 2 8 】

【 化 2 6 】



【 0 1 2 9 】

60%水素化ナトリウム8.8gのテトラヒドロフラン懸濁液30mlに、ジエチルホスホノ酢酸エチル49.3gのテトラヒドロフラン溶液180mlを氷冷下滴下した。30分攪拌後、3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアルデヒド34.4gのテトラヒドロフラン溶液250mlを氷冷下加え、室温で12時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液で処理後、酢酸エチルで抽出し、乾燥濃縮後、イソプロピルエーテル-n-ヘキサンより再結晶した。収量36.3g。

【 0 1 3 0 】

・融点 91 ~ 94 ・ ^1H -NMR (CDCl_3) (p p m)

1.31 (3H,t,J=7Hz) 4.23 (2H,q,J=7Hz) 6.26 (1H,d,J=16Hz) 7.43~7.55 (5H,m) 7.67 (1H,d,J=7Hz) 7.85 (1H,s)

【 0 1 3 1 】

製造例 8 ~ 製造例 11

製造例 7の方法に準じて、以下の化合物を得た。

製造例 8

(E) - { 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸エチル

【 0 1 3 2 】

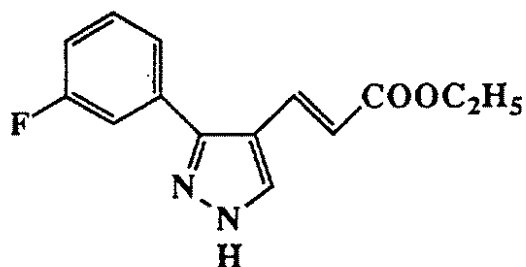
【 化 2 7 】

10

20

30

40



【 0 1 3 3 】

・融点 106 ~ 108 ・¹H - NMR (CDCl₃) (ppm)

1.32 (3H, t, J=7Hz) 4.24 (2H, q, J=7Hz) 6.27 (1H, d, J=16Hz) 7.15 (1H, m) 7.11 ~ 7.32 (2H, m) 7.45 (1H, m) 7.66 (1H, d, J=16Hz) 7.88 (1H, s)

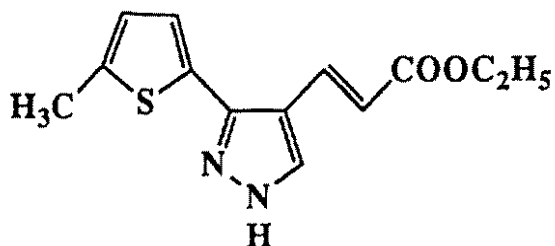
【 0 1 3 4 】

製造例 9

(E) - { 3 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸エチル

【 0 1 3 5 】

【 化 2 8 】



【 0 1 3 6 】

・¹H - NMR (CDCl₃) (ppm)

1.32 (3H, t, J=7Hz) 2.53 (3H, s) 4.25 (2H, d, J=7Hz) 6.26 (1H, d, J=16Hz) 6.79 (1H, d, J=4Hz) 7.08 (1H, d, J=4Hz) 7.80 (1H, d, J=16Hz) 7.85 (1H, s)

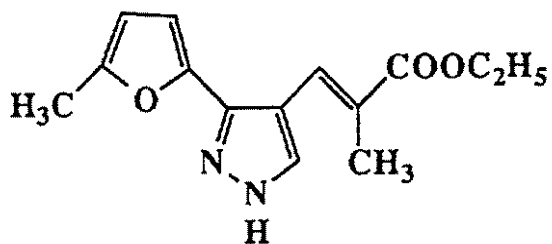
【 0 1 3 7 】

製造例 10

(E) - 2 - メチル - { 3 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸エチル

【 0 1 3 8 】

【 化 2 9 】



【 0 1 3 9 】

・¹H - NMR (CDCl₃) (ppm)

1.36 (3H, t, J=7Hz) 2.14 (3H, s) 2.39 (3H, s) 4.27 (2H, q, J=7Hz) 6.13 (1H, d, J=3Hz) 6.59 (1H, d, J=3Hz) 7.27 (1H, s) 7.83 (1H, s)

【 0 1 4 0 】

製造例 11

10

20

30

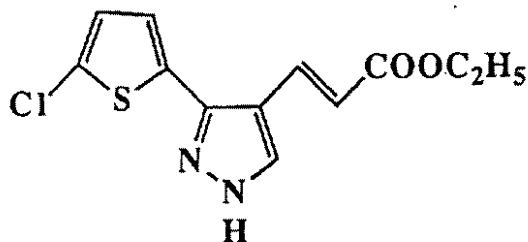
40

50

(E) - 3 - { 3 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸エチル

【 0 1 4 1 】

【 化 3 0 】



10

【 0 1 4 2 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (ppm)

1.33 (3H, t, J=7Hz) 4.26 (2H, q, J=7Hz) 6.28 (1H, d, J=15Hz) 6.96 (1H, d, J=4Hz) 7.07 (1H, d, J=4Hz) 7.73 (1H, d, J=15Hz) 7.87 (1H, s)

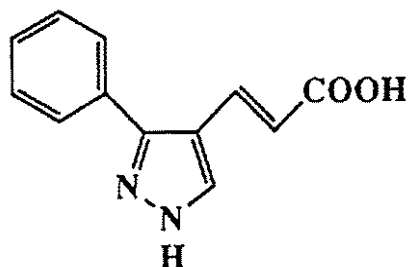
【 0 1 4 3 】

製造例 1 2

(E) - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸

【 0 1 4 4 】

【 化 3 1 】



20

【 0 1 4 5 】

製造例 7 で得られた (E) - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸エチル 3.5 . 7 g にエタノール 200 ml および 10 % 水酸化ナトリウム水溶液 180 ml を加え、1 時間半加熱還流した。反応液を約 2 分の 3 位まで濃縮した後、3 N 塩酸で中和し、析出した結晶を濾取した。収量 3.1 . 3 g。

30

【 0 1 4 6 】

・ 融点 263 (分解)

・ ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) (ppm)

6.32 (1H, d, J=16Hz) 7.46 ~ 7.58 (5H, m) 7.49 (1H, d, J=16Hz) 8.26 (1H, bs)

【 0 1 4 7 】

製造例 1 3 ~ 製造例 1 6

実施例 1 2 の方法に準じて、以下の化合物を得た。

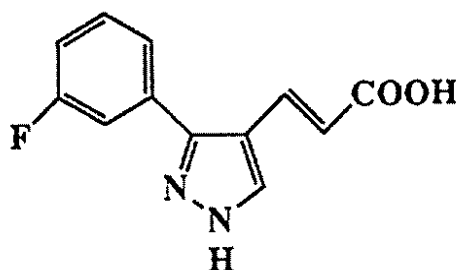
40

製造例 1 3

(E) - { 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸

【 0 1 4 8 】

【 化 3 2 】



【 0 1 4 9 】

10

・融点 281 ~ 分解・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm)
6.33 (1H, d, J=16Hz) 7.26~7.39 (3H, m) 7.49 (1H, d, J=16Hz) 7.59 (1H, m) 8.33 (1H, br-s)

【 0 1 5 0 】

本化合物は、以下の方法でも得ることができた。50ml フラスコ中で、3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサアルデヒド (2g; 10.5 mmol)、ジエチルフォスフォノ酢酸エチル (3.25 g; 14.5 mmol)、ナトリウムメチラートメタノール溶液 (28%、2.6 g; 12.0mmol) とテトラヒドロフラン (20 ml) からなる混合液を室温で24時間撹拌した。反応終了後、1N 苛性ソーダ水溶液 (50 ml) を加え、さらに36時間撹拌した。反応液を1N 塩酸水溶液で中和し、水 (50 ml) を加えて析出する沈殿を濾取した。得られた濾過体を水洗した後、良く乾燥して、アセトン (15 ml) 中で一時間撹拌を続けた。さらに、イソプロピルエーテル (15 ml) を加え、結晶を濾取して標題化合物を 1.89 g (収率 79%) 得た。

20

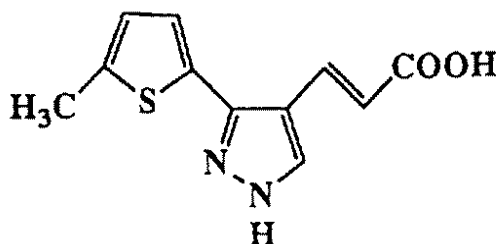
【 0 1 5 1 】

製造例 1 4

(E) - { 3 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸

【 0 1 5 2 】

【 化 3 3 】



30

【 0 1 5 3 】

・融点 228 ~ 分解・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm)
2.50 (3H, s) 6.33 (1H, d, J=16Hz) 6.90 (1H, br-s) 7.12 (1H, br-s) 7.64 (1H, d, J=16Hz) 8.27 (1H, br-s)

40

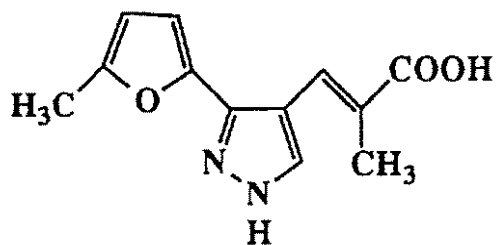
【 0 1 5 4 】

製造例 1 5

(E) - 2 - メチル - { 3 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸

【 0 1 5 5 】

【 化 3 4 】



【 0 1 5 6 】

・融点 215 ~ 218 ・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm) 10
2.02 (3H,s) 2.35 (3H,s) 6.26 (1H,d,J=3Hz) 6.57 (1H,d,J=3Hz) 7.79 (1H,s) 8.01 (1H,br-s)

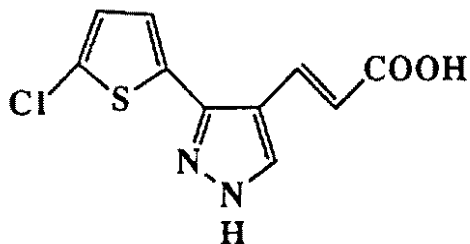
【 0 1 5 7 】

製造例 16

(E)-3-{3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸

【 0 1 5 8 】

【化35】



【 0 1 5 9 】

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm) 30
6.37 (1H,d,J=16Hz) 7.18 (1H,d,J=4Hz) 7.21 (1H,d,J=4Hz) 7.60 (1H,d,J=16Hz) 8.39 (1H,s)

【 0 1 6 0 】

同様にして、以下の化合物を得た。

・(E)-3-[3-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸

【 0 1 6 1 】

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) ; 6.37(1H,d,J=16Hz) 7.15(1H,bs) 7.32(1H,bs) 7.59 (1H,d,J=16Hz) 8.40(1H,bs)

【 0 1 6 2 】

・(E)-3-[3-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸 40

【 0 1 6 3 】

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) ; 2.25(3H,s) 2.29(3H,s) 6.16(1H,s) 6.22(1H,d,J=16Hz) 7.35(1H,d,J=16Hz) 8.16(1H,s)

【 0 1 6 4 】

・(E)-3-[3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-プロペン酸

【 0 1 6 5 】

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) ; 3.81(3H,s) 6.29(1H,d,J=16Hz) 7.11(2H,d,J=9Hz) 7.45(2H,d,J=9Hz) 7.48(1H,d,J=16Hz) 8.20(1H,bs)

【 0 1 6 6 】

・ (E) - 3 - [1 H - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸

【 0 1 6 7 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.36(1H,d,J=16Hz) 7.50(1H,d,J=16Hz) 7.76(2H,d,J=8Hz)7.90(2H,d,J=8Hz) 8.40(1H,bs)

【 0 1 6 8 】

・ (E) - 3 - [3 - (3 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸

【 0 1 6 9 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.35(1H,d,J=16Hz) 7.46(1H,d,J=16Hz) 7.75(1H,dd,J=8,8Hz)7.87(1H,dd,J=1,8Hz) 7.93(1H,d,J=8Hz) 7.99(1H,s) 8.38(1H,bs) 10

【 0 1 7 0 】

・ (E) - 3 - [1 H - 3 - (3 - ニトロフェニル) - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸

【 0 1 7 1 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.32(1H,d,J=16Hz) 7.47(1H,d,J=16Hz) 7.60(1H,dd,J=8,8Hz)7.96(1H,d,J=8Hz) 8.22-8.32(2H,m) 8.37(1H,bs)

【 0 1 7 2 】

・ (E) - 3 - [1 H - 3 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸 20

【 0 1 7 3 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.30(1H,d,J=16Hz) 7.44(1H,d,J=16Hz) 7.70-7.83(4H,m) 8.33(1H,bs)

【 0 1 7 4 】

・ (E) - 3 - (1 H - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 2 - プロペン酸

【 0 1 7 5 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 2.00(3H,s) 7.40-7.52(6H,m) 8.02(1H,bs)

【 0 1 7 6 】

・ (E) - 3 - [1 H - 3 - (2 - メチルフラン - 5 - イル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸 30

【 0 1 7 7 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.26(1H,BS) 6.32(1H,d,J=16Hz) 6.69(1H,bs) 7.79(1H,d,J=16Hz)8.21(1H,bs)

【 0 1 7 8 】

・ (E) - 3 - (1 H - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸

【 0 1 7 9 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.31(1H,d,J=16Hz) 7.40-7.60(6H,m) 8.24(1H,bs)

【 0 1 8 0 】

・ (E) - 3 - [1 H - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸 40

【 0 1 8 1 】

・ ^1H - NMR 6.33(1H,d,J=16Hz) 7.45(1H,d,J=16Hz) 7.56(1H,dd,J=5,8Hz)7.95(1H,dt,J=2,8Hz) 8.37(1H,bs) 8.65(1H,dd,J=2,5Hz)8.73(1H,dd,J=1,2Hz)

【 0 1 8 2 】

・ (E) - 3 - (1 H - 4 - メチルフェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸

【 0 1 8 3 】

^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.29(1H,d,J=16Hz) 7.34(2H,d,J=8Hz) 7.40(2H,d,J=8Hz)7.47(1H,d,J=16Hz) 8.22(1H,bs)

【 0 1 8 4 】

・ (E) - 3 - (1 H - 3 - メチルフェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸
【 0 1 8 5 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 2.19(3H,s) 6.30(1H,d,J=16Hz) 7.32-7.50(4H,m) 7.47(1H,d,J=16Hz)8.32(1H,bs)

【 0 1 8 6 】

・ (E) - 3 - (1 H - 2 - メトキシフェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸
【 0 1 8 7 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 7.08(1H,t,J=8Hz) 7.18(1H,d,J=8Hz) 7.24(1H,d,J=16Hz)7.26(1H,dd,J=2,8Hz) 7.47(1H,ddd,J=2,8,8Hz) 8.12(1H,bs)

【 0 1 8 8 】

・ (E) - 3 - (1 H - 2 - クロロフェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸
【 0 1 8 9 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.07(1H,d,J=16Hz) 7.17(1H,d,J=16Hz) 7.40-7.66(5H,m) 8.28(1H,bs)

【 0 1 9 0 】

・ (E) - 3 - [1 H - 3 - (4 - ニトロフェニル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸
・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.37(1H,d,J=16Hz) 7.51(1H,d,J=16Hz) 7.82(2H,d,J=8Hz)8.37(2H,d,J=8Hz) 8.50(1H,bs)

【 0 1 9 1 】

・ (E) - 3 - [1 H - 3 - (チオフェン - 2 - イル) ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸
・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 6.35(1H,d,J=16Hz) 7.21(1H,dd,J=4,6Hz) 7.33(1H,bs)7.66(1H,d,J=16Hz) 7.67(1H,bs) 8.33(1H,bs)

【 0 1 9 2 】

・ (E) - 3 - { 3 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸
・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 2.16(3H,s) 6.21(1H,d,J=16Hz) 7.08(1H,d,J=5Hz) 7.37(1H,d,J=16Hz)7.62(1H,d,J=5Hz) 8.29(1H,s)

【 0 1 9 3 】

・ (E) - 3 - { 3 - (2 - エチル - 5 - メチルフラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸
・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 1.20(3H,t,J=7Hz) 2.25(3H,s) 2.63(2H,dd,J=7.14) 6.16(1H,s)6.21(1H,d,J=16Hz) 7.35(1H,d,J=16Hz) 8.16(1H,s)

【 0 1 9 4 】

・ (E) - 3 - (2 , 4 - ジフェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸
・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) ; 7.12(1H,d,J=16Hz) 7.44(1H,d,J=16Hz) 7.52-7.67(6H,m)7.72(2H,dd,J=1.8Hz) 8.35-8.42(2H,m)

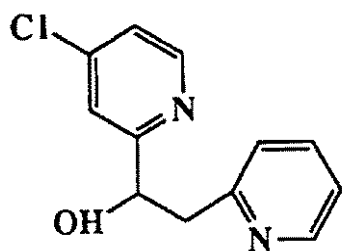
【 0 1 9 5 】

製造例 17

{ 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチルアルコール

【 0 1 9 6 】

【 化 3 6 】



【 0 1 9 7 】

10

20

30

40

50

- ピコリン 21.1 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶かし -60 ~ -55 に冷却した。これに、2.5 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 99.6 ml を内温が -55 を越えないように少しずつ滴下した。滴下終了後 20 分間攪拌し、これに 4-クロロ-2-ピリジンカルボキシアリデヒド 32.0 g のテトラヒドロフラン溶液を内温 -55 以下で滴下した。冷浴を取り除き 20 分間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン = 2 : 1）で精製し、標題化合物 21.9 g を油状物質として得た。

【0198】

・ NMR (CDCl₃) (ppm)

3.13 (1H, dd, J=9Hz, 15Hz) 3.39 (1H, dd, J=3Hz, 15Hz) 5.20 (1H, dd, J=3Hz, 9Hz) 6.34 (1H, br-s) 7.15 ~ 7.21 (3H, m) 8.44 (1H, d, J=6Hz) 8.52 (1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

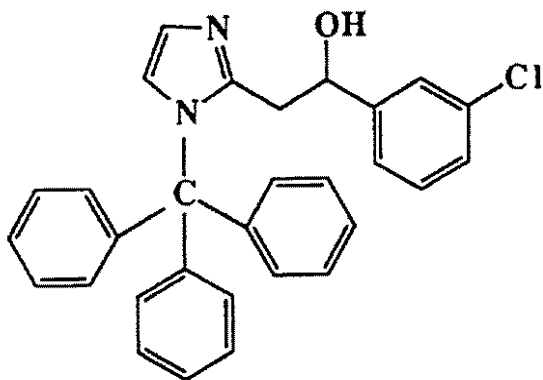
【0199】

製造例 18

1 - (3-クロロフェニル) - 2 - (1-トリフェニルメチルイミダゾール-2-イル) エチルアルコール

【0200】

【化37】



【0201】

製造例 17 の方法に準じて、上記化合物を得た。

・ ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm)

2.20 (1H, dd, J=3Hz, 16Hz) 2.28 (1H, dd, J=10Hz, 16Hz) 4.20 (1H, dd, J=3Hz, 10Hz) 6.73 (1H, d, J=2Hz) 6.82 ~ 6.85 (2H, m) 6.98 (1H, d, J=2Hz) 7.06 ~ 7.10 (8H, m) 7.30 ~ 7.35 (9H, m)

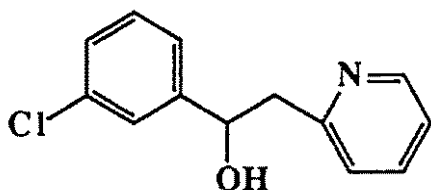
【0202】

製造例 19

1 - (3-クロロフェニル) - 2 - (ピリジン-2-イル) エチルアルコール

【0203】

【化38】



【0204】

2 - ピコリン 5.58 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml を -65 に冷却し、2.5 M

10

20

30

40

50

n - ブチルリチウム / ヘキサン溶液 26 . 4 ml を滴下した。内温 - 50 ~ - 30 にて 30 分攪拌後、- 50 にて 3 - クロロベンズアルデヒド 8 . 85 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml を滴下した。0 まで昇温させ、冷却後塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。収量 13 . 5 g 。精製せず次の反応に用いた。

【 0 2 0 5 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (ppm)
 3.11 (3H, d, J=6Hz) 5.15 (2H, t, J=6Hz) 7.11 (1H, d, J=8Hz) 7.17 ~ 7.33 (m, 4H) 7.44 (1H, d, J=2Hz) 7.64 (1H, m) 8.54 (1H, d, J=5Hz)

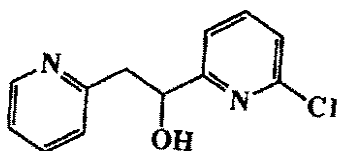
【 0 2 0 6 】

製造例 20

1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアルコール

【 0 2 0 7 】

【 化 3 9 】



【 0 2 0 8 】

2 - ピコリン 50 . 2 g をテトラヒドロフラン 1363 ml に溶解し、窒素気流下 - 50 で 2 . 5 M n - ブチルリチウム / ヘキサン溶液 237 . 2 ml を加えた。同温で 50 分攪拌後、6 - クロロ - 2 - ピリジンカルボキシアルデヒド 76 . 2 g をテトラヒドロフラン 1363 ml に溶解し、- 50 で加えた。更に同温で 30 分攪拌後、室温下 0 に昇温し、水を加えて反応を終結させた。酢酸エチルおよび水を加え、標題化合物を酢酸エチル層に抽出後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濃縮後、シリカクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、標題化合物 38 . 7 g を得た。

【 0 2 0 9 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (ppm)
 3.12 (1H, dd, J=9Hz, 15Hz) 3.40 (1H, dd, J=3Hz, 15Hz) 5.19 (1H, dd, J=3Hz, 9Hz) 6.37 (1H, br-s) 7.15 ~ 7.20 (3H, m) 7.51 ~ 7.66 (3H, m) 8.50 (1H, ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz)

【 0 2 1 0 】

製造例 21

2 - フェニル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エタノールジエチルエーテル 100 ml にマグネシウム 2 . 45 g を懸濁し、ベンジルブロマイド 15 . 9 g をジエチルエーテル 100 ml を用いてゆっくり加えた。1時間還流下反応させた後、室温に放冷、3 - ピリジンアルデヒド 10 g をジエチルエーテル 100 ml を用いて加えた。そのまま室温下 1 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液にあげ、ジエチルエーテル、ジクロロメタンで順に抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 2 g を得た。

・ ^1H - NMR (CDCl_3) ; 3.00 (1H, dd, J=7, 14Hz) 3.03 (1H, dd, J=8.14Hz) 4.95 (1H, dd, J=7, 8Hz) 7.10 - 7.33 (6H, m) 7.68 (1H, m) 8.47 (1H, dd, J=2.4Hz) 8.49 (1H, d, J=2Hz)

【 0 2 1 1 】

製造例 22

1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (2 - エトキシカルボニルピリジン - 6 - イル) エタノール 2 - カルボキシ - 6 - メチルピリジン 10 g 、ヘキサメチルホスホラミド 70 ml 、テトラヒドロフラン 200 ml を混合し、- 50 窒素下で 1 . 6 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 100 ml を加えた。- 10 に昇温し、同温で 1 時間攪拌後、再び - 50 に冷却し、3 - クロロベンズアルデヒド 10 . 3 g をテトラヒドロフラン 100 ml を用いて

10

20

30

40

50

加えた。室温に昇温し、水を加え、反応を停止後、濃縮した。更に水を加え、塩酸で pH 3 - 4 とし、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。こうして得られた粗カルボン酸体 9.39 g を得た。これを、エタノール中で硫酸を触媒としてエチルエステル化し、表題化合物 8.6 g を得た。

・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 1.45(3H, t, J=7Hz) 3.20(2H, d, J=6Hz) 4.46(2H, dd, J=7, 14Hz) 5.20(1H, t, J=6Hz) 7.20-7.34(4H, m) 7.47(1H, m) 7.79(1H, dd, J=8, 8Hz) 8.02(1H, dd, J=1, 8Hz)

【0212】

製造例 17 または 21 の方法に準じて、以下の化合物を得た。

1, 2 - ジ - (ピリジン - 2 - イル) エタノール 2 - メチルピリジン 23.65 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、-50 窒素気流下で 1.6 M n - ブチルリチウムヘキサン溶液 175 ml を加えた。攪拌下、室温に昇温し、2 - ピリジンアルデヒド 27.2 g をテトラヒドロフラン 200 ml を用いて加えた。そのまま室温で 30 分攪拌後、水を加え、酢酸エチル、ジクロロメタンで順次抽出した。抽出液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物 18.95 g を得た。
・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 3.14(1H, dd, J=9, 15Hz) 3.37(1H, dd, J=3, 15Hz) 5.23(1H, dd, J=3, 9Hz) 7.15-7.20(3H, m) 7.51(1H, ddd, J=1, 2, 8Hz) 7.61(1H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 7.68(1H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 8.52(1H, dd, J=2, 5Hz) 8.55(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

【0213】

1 - (3 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エタノール・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 3.11(1H, d, J=4Hz) 3.12(1H, d, J=8Hz) 5.06(2H, s) 5.14(1H, dd, J=4, 8Hz) 6.88(1H, ddd, J=1, 2, 8Hz) 7.00(1H, dd, J=1, 8Hz) 7.07-7.11(2H, m) 7.18(1H, dd, J=2, 5, 8Hz) 7.25(1H, dd, J=8, 8Hz) 7.29-7.46(5H, m) 7.61(1H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 8.52(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

【0214】

1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - エタノール・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 3.07(1H, dd, J=4, 15Hz) 3.13(1H, dd, J=9, 15Hz) 3.88(3H, s) 5.09(1H, dd, J=4, 9Hz) 5.14(2H, s) 6.83-6.86(2H, m) 7.10(1H, s) 7.18(1H, ddd, J=1, 5, 8Hz) 7.30(1H, m) 7.36(2H, ddd, J=1, 8, 8Hz) 7.43(2H, dd, J=1, 8Hz) 7.61(1H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 8.52(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

【0215】

{ 1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エタノール・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 3.06(1H, dd, J=3, 15Hz) 3.12(1H, dd, J=9, 15Hz) 5.08(1H, d, J=3, 9Hz) 5.95(2H, s) 6.78(1H, d, J=8Hz) 6.87(1H, ddd, J=1, 2, 8Hz) 6.96(1H, d, J=2Hz) 7.11(1H, d, J=8Hz) 7.19(1H, ddd, J=1, 5, 8Hz) 7.63(1H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 8.54(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

【0216】

{ 1 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エタノール・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 3.09(1H, dd, J=9, 15Hz) 3.19(1H, dd, J=3, 15Hz) 3.86(3H, s) 3.88(3H, s) 5.45(1H, dd, J=3, 9Hz) 5.84(1H, s br) 6.84(1H, dd, J=2, 8Hz) 7.06(1H, dd, J=8, 8Hz) 7.10(1H, d, J=8Hz) 7.13(1H, ddd, J=1, 2, 8Hz) 7.18(1H, ddd, J=1, 5, 8Hz) 7.61(1H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 8.54(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

【0217】

1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エタノール・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 3.10(2H, d, J=6Hz) 3.76(6H, s) 5.11(1H, t, J=6Hz) 6.37(1H, dd, J=2, 2Hz) 6.60(2H, d, J=2Hz) 7.12(1H, d, J=8Hz) 7.18(1H, dd, J=5, 8Hz) 7.62(2H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 8.53(1H, dd, J=2, 5Hz)

【0218】

1 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) エタノール・ ^1H -NMR (CDCl₃) ; 2.32(3H, s) 3.08(2H, d, J=6Hz) 3.81(3H, s) 5.11(1H, t, J=6Hz)

)6.81(1H,dd,J=2,8Hz) 6.93-7.06(3H,m) 7.25(1H,dd,J=8,8Hz)7.43(1H,dd,J=2,8Hz) 8.36(1H,d,J=2Hz)

【0219】

1-(3-メトキシフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)エタノール・¹H-NMR(CDCl₃) ; 2.56(3H,s) 3.07(2H,d,J=6Hz) 3.81(3H,s) 5.11(1H,t,J=6Hz) 6.81(1H,ddd,J=2,2,8Hz) 6.91(1H,d,J=8Hz) 6.97-7.60(3H,m)7.26(1H,dd,J=8,8Hz) 7.51(1H,dd,J=8,8Hz)

【0220】

1-(3-クロロフェニル)-2-(6-メチルピリジン-2-イル)エタノール・¹H-NMR(CDCl₃) ; 2.56(3H,s) 3.04(2H,d,J=6Hz) 5.10(1H,t,J=6Hz) 6.90(1H,d,J=8Hz)7.05(1H,d,J=8Hz) 7.19-7.63(3H,m) 7.45(1H,dd,J=2,2Hz)2.52(1H,dd,J=8,8Hz) 10

【0221】

1-(3-クロロフェニル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル)エタノール・¹H-NMR(CDCl₃) ; 2.21(3H,s) 2.87(1H,dd,J=10,14Hz) 3.07(1H,dd,J=3,14Hz)5.24(1H,dd,J=3,10Hz) 7.12(1H,dd,J=5,10Hz) 7.23-7.33(3H,m)7.44-7.49(2H,m) 8.38(1H,dd,J=2,5Hz)

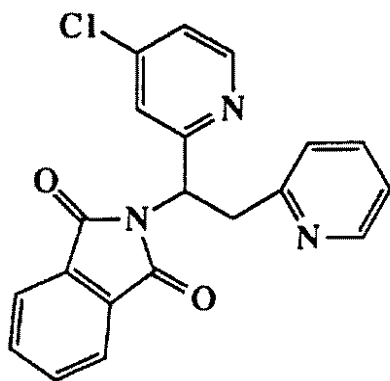
【0222】

製造例 23

N-[{ 1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル) } エチル] フタルイミド 20

【0223】

【化40】



30

【0224】

{ 1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル) } エチルアルコール 21.9g、トリフェニルホスフィン 27.1g、フタルイミド 15.2g をテトラヒドロフラン 200ml に溶かし、-20 に冷却した。これに、ジエチルアゾジカルボキシレート 18.0g のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。滴下終了後、室温に戻し、20 分間攪拌した。塩酸水を加え、酢酸エチルで洗浄した後、塩酸水溶液を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を加熱留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1～1：1)で精製し、標題化合物 23.4g (収率：68.8%) を結晶として得た。 40

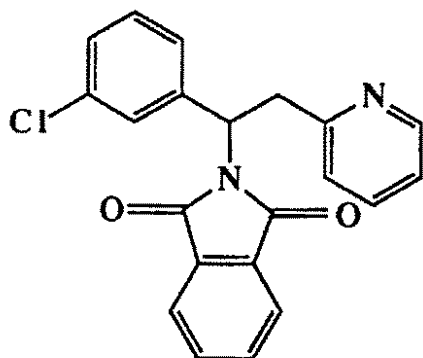
【0225】

製造例 24

N-{ 1-(3-クロロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)エチル } フタルイミド

【0226】

【化41】



10

【0227】

トリフェニルホスフィン 16.5 g のテトラヒドロフラン溶液 70 ml を -50 に冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル 11.0 g のテトラヒドロフラン溶液 40 ml をゆっくり滴下した。-30 にて 30 分攪拌後、製造例 19 で得られた粗 1-(3-クロロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)エチルアルコール 13.4 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml を滴下した。同温を保持しながら 30 分攪拌後フタルイミド 9.28 g を加え、室温にて 30 分攪拌した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エチルの混合溶媒にて溶出した。収量 12.9 g。

20

【0228】

・¹H-NMR (CDCl₃) (ppm)

3.64 (1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 4.14 (1H, dd, J=11Hz, 14Hz) 5.95 (1H, dd, J=6Hz, 11Hz) 7.05 (1H, m) 7.14 (1H, d, J=8Hz) 7.22~7.29 (2H, m) 7.47~7.53 (2H, m) 7.60 (1H, d, J=2Hz) 7.63~7.68 (2H, m) 7.73~7.78 (2H, m) 8.48 (1H, d, J=5Hz)

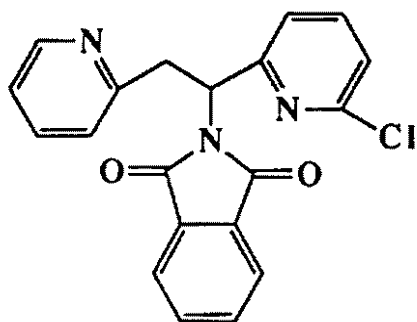
【0229】

製造例 25

N-{1-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エチル}フタルイミド

【0230】

【化42】



40

【0231】

製造例 20 で得られた 1-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エチルアルコール 38.6 g、トリフェニルホスフィン 47.8 g、フタルイミド 26.8 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル 31.7 g を加え、終夜室温で攪拌した。反応液を濃縮し、ジエチルエーテルを加え不要物を濾別した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）により精製し、標題化合物を粗精製物として 77.1 g 得た。

【0232】

・¹H-NMR (CDCl₃) (ppm)

50

3.92 (1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 4.00 (1H, dd, J=11Hz, 14Hz) 6.04 (1H, dd, J=6Hz, 11Hz) 7.04 (1H, ddd, J=1, 5, 6Hz) 7.22 (1H, d, J=8Hz) 7.33 (1H, d, J=8Hz) 7.44 ~ 7.80 (7H, m) 8.41 (1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

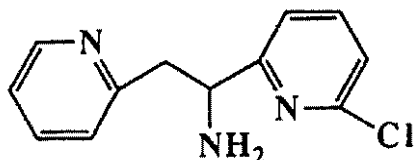
【 0 2 3 3 】

製造例 2 6

1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミン

【 0 2 3 4 】

【 化 4 3 】



10

【 0 2 3 5 】

製造例 2 5 で得られた粗 N - { 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル } フタルイミド 7 7 g 、 ヒドラジン 1 水和物 1 6 . 5 g をメタノール 1 l に混合し、2 時間加熱還流下反応させた。室温に放置した後、析出した結晶を濾別し、濾液を濃縮した。水、酢酸エチルを加え、酢酸エチル層に目的化合物を抽出した後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 5 : 9 5) で精製し、標題化合物 2 2 . 3 8 g を得た。

20

【 0 2 3 6 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (ppm)

3.09 (1H, dd, J=9Hz, 14Hz) 3.26 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 4.48 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz) 7.09 (1H, d, J=8Hz) 7.13 (1H, ddd, J=1Hz, 5Hz, 8Hz) 7.19 (1H, t, J=8Hz) 7.20 (1H, t, J=8Hz) 7.56 (1H, t, J=8Hz) 7.57 (1H, td, J=8, 2Hz) 8.56 (1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

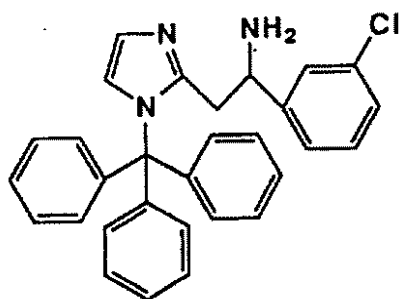
【 0 2 3 7 】

製造例 2 7

1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - トリフェニルメチルイミダゾール - 2 - イル) エチルアミン

【 0 2 3 8 】

【 化 4 4 】



40

【 0 2 3 9 】

製造例 2 6 の方法に準じて標題化合物を得た。

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (ppm)

2.19 (2H, d, J=7Hz) 3.94 (1H, t, J=7Hz) 6.75 (1H, d, J=2Hz) 6.83 ~ 6.86 (1H, m) 6.90 ~ 6.93 (1H, m) 6.99 (1H, d, J=2Hz) 7.03 ~ 7.13 (8H, m) 7.25 ~ 7.36 (9H, m)

【 0 2 4 0 】

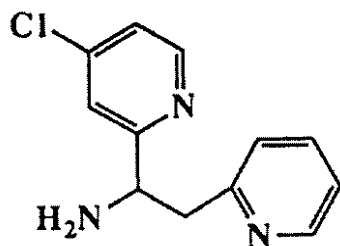
製造例 2 8

{ 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチルアミン

【 0 2 4 1 】

50

【化 4 5】



【 0 2 4 2 】

10

製造例 2 3 で得られた N - [{ 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチル] フタルイミド 9 9 g をエタノール 1 l にとかし、ヒドラジン 1 水和物 4 1 ml を加えて 1 時間還流した。析出した白色固体を濾去し、濾液を減圧留去した。再度固体を濾去した後、シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1）で精製し、標題化合物 3 8 . 6 g を油状物質として得た。

【 0 2 4 3 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

2.26 (2H, br-s) 3.07 (1H, dd, J=9, 14Hz) 3.28 (1H, dd, J=5, 14Hz) 4.50 (1H, dd, J=5, 9Hz) 7.08 (1H, d, J=8Hz) 7.14 (1H, ddd, J=1, 5, 8Hz) 7.17 (1H, dd, J=2, 5Hz) 7.34 (1H, d, J=2Hz) 7.57 (1H, td, J=8, 2Hz) 8.47 (1H, d, J=6Hz) 8.57 (1H, ddd, J=1, 2, 5Hz)

20

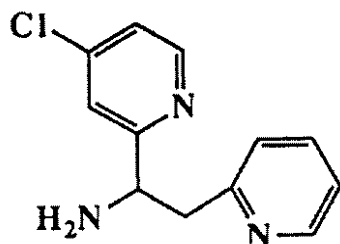
【 0 2 4 4 】

製造例 2 9

{ 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチルアミン

【 0 2 4 5 】

【化 4 6】



30

【 0 2 4 6 】

(1) 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサメチルジシラザン 2 . 5 g (1 5 . 5 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を - 2 0 に冷却し、 - 1 5 を越えないように 1 . 6 5 M n - ブチルリチウム / n - ヘキサン 9 . 4 ml (1 5 . 5 mmol) を 3 分間要して滴下し、 - 2 0 で 1 5 分間攪拌した。次いで、この溶液に 4 - クロロ - 2 - ピリジルアルデヒド 2 . 0 g (1 4 . 1 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を - 1 5 を越えないように 3 分間要して滴下し、 - 1 0 まで昇温させ、 1 5 分間攪拌して、2 - (メチル - N - トリメチルシラニルイミノ) - 4 - クロロピリジンを得た。

40

【 0 2 4 7 】

(2) - ピコリン 1 . 6 g (1 7 . 2 mmol) のテトラヒドロフラン (6 0 ml) 溶液を - 6 5 に冷却し、 - 5 5 を越えないように 1 . 6 5 M n - ブチルリチウム / n - ヘキサン溶液 1 0 . 3 ml (1 7 . 0 mmol) を 3 分間要して滴下し、 - 6 5 で 4 5 分間攪拌した。

【 0 2 4 8 】

次いで、この溶液に (1) で得られた 2 - (メチル - N - トリメチルシラニルイミノ) - 4 - クロロピリジンを - 6 0 を越えないように 2 分間を要して滴下し、 - 6 5 で 1 5 分間攪拌した。得られた反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 1 0 0 ml で希釈後、酢酸エチル 1 0 0 ml で 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥したあと減圧乾固し、標題化合物の粗

50

生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール - ジクロロメタン系）で精製し、緑色油状の標題化合物を得た。

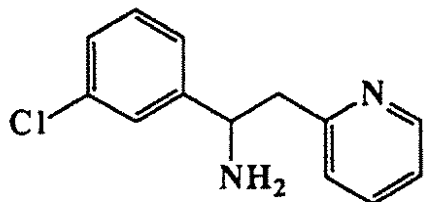
【0249】

製造例30

1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミン

【0250】

【化47】



10

【0251】

製造例24で得られたN - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル } フタルイミド 12.7 g に、抱水ヒドラジン 5.25 g のエタノール溶液 150 mlを加え、2時間加熱還流した。析出した結晶を濾別し、濾液を濃縮し、酢酸エチルを加え、再度析出した不要物を濾別後、濾液を濃縮することにより、標題化合物を得た。収量 7.9 g。

20

【0252】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (ppm)

3.01 (1H, dd, J=9Hz, 14Hz) 3.11 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 4.48 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz) 7.05 (1H, d, J=8Hz) 7.15 (1H, ddd, J=2Hz, 5Hz, 8Hz) 7.18 ~ 7.27 (3H, m) 7.41 (1H, d, J=2Hz) 7.58 (1H, td, J=2Hz, 8Hz) 8.58 (1H, d, J=5Hz)

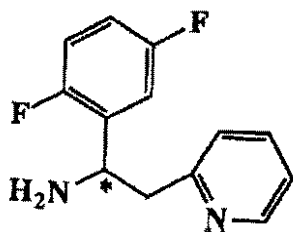
【0253】

製造例31

(-) - N - { 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチルアミン

【0254】

【化48】



30

【0255】

{ 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチルアミン 36 g、R - (-) - マンデル酸 25.73 g、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 32.43 g、1 - ヒドロキシベンズトリアゾール 22.86 g、トリエチルアミン 23.57 mg、テトラヒドロフラン 500 mlの化合物を45分加熱還流した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水を順次加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：磯プロピルアルコール = 100 : 1 (V/V)より、50 : 1 (V/V)まで暫時溶出し、先に出てきたジアステレオマーを分取した。酢酸エチル - ヘキサンより結晶化し、24.3 gを得た。こうして得られた結晶を、6 N塩酸中で2時間加熱還流した後、1 N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減

40

50

圧下留去し、上記化合物を 13.1 g 得た。

【0256】

・ $[\alpha]_D^{20} = -55.9^\circ$ (c = 1, メタノール)

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) (ppm)

3.03 (1H, dd, J=14, 9Hz) 3.20 (1H, dd, J=14, 5Hz) 4.72 (1H, dd, J=9, 5Hz) 6.85-6.91 (1H, m) 6.94-7.00 (1H, m) 7.09 (1H, d, J=8Hz) 7.13-7.21 (2H, m) 7.58 (1H, dt, J=8, 2Hz) 8.57 (1H, ddd, J=5, 2, 1Hz)

【0257】

(+) - N - { 1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチルアミン・ $[\alpha]_D^{20} = +55.9^\circ$ (c = 1, メタノール)

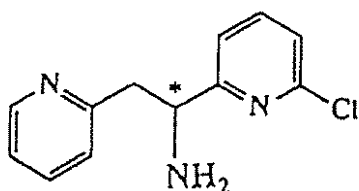
10

製造例 32

(-) - 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミン

【0258】

【化49】



20

【0259】

(±) - 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミン 22.4 g、(R) - (-) - マンデル酸 14.6 g、塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 20.3 g、1 - ヒドロキシベンズトリアゾール 16.1 g、トリエチルアミン 16.6 ml をテトラヒドロフラン 1000 ml に混合し、1 時間加熱還流下反応させた。反応液を濃縮し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (イソプロピルアルコール : クロロホルム = 1 : 99) で精製した。目的とするアミンのジアステレオマー体は、クロマトグラフィーの際に溶出されてくる最初の方であり、15.2 g を得た。このジアステレオマー体 15.2 g に 6 N 塩酸水 300 ml を加え、1.5 時間加熱還流し加水分解した。室温放冷後、希水酸化ナトリウム水溶液で pH 13 とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して標題化合物 8.9 g を得た。

30

【0260】

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) (ppm)

3.09 (1H, dd, J=9Hz, 14Hz) 3.26 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 4.48 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz) 7.09 (1H, d, J=8Hz) 7.13 (1H, ddd, J=1Hz, 5Hz, 8Hz) 7.19 (1H, t, J=8Hz) 7.20 (1H, t, J=8Hz) 7.56 (1H, t, J=8Hz) 7.57 (1H, td, J=2Hz, 8Hz) 8.56 (1H, ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz)

【0261】

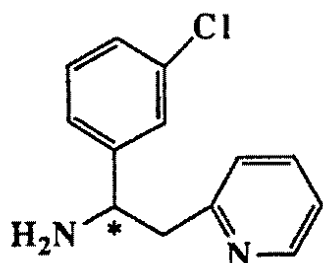
40

製造例 33

(-) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミン

【0262】

【化50】



【 0 2 6 3 】

製造例 3 0 で得られた 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル
アミン 3 5 . 9 g と D - 酒石酸 2 3 . 2 g をエタノール 5 0 0 ml、水 1 0 0 ml の混合溶媒
に 9 0 で溶かした。室温に戻し、析出した結晶を濾取した。この湿った結晶をエタノール
3 0 0 ml、水 6 0 ml の 9 0 で溶かし、室温に戻し析出した結晶を濾取した。こうして
得られた結晶を水酸化ナトリウム水溶液に懸濁し、トルエンで抽出した。トルエン層を硫
酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して、標題化合物の淡黄色油状物質 7 . 7 g を得た。
光学純度は、高速液体クロマトグラフィー（ヘキサン：イソプロパノール = 8 : 1、ジエ
チルアミン 0 . 1 % 含有）で測定した（ > 9 7 % e e ）。

10

【 0 2 6 4 】

・ $[\alpha]_D^{20} - 78.9^\circ$ ($c = 0.598$, メタノール)

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm)

20

3.01 (1H, dd, $J=9\text{Hz}, 14\text{Hz}$) 3.12 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 14\text{Hz}$) 4.49 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 9\text{Hz}$) 7.15 (1H, d
d, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$) 7.19 ~ 7.28 (3H, m) 7.41 (1H, s) 7.58 (1H, td, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$) 7.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$
) 8.59 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

【 0 2 6 5 】

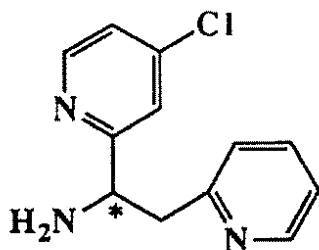
製造例 3 4

(-) - { 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチ
ルアミン

【 0 2 6 6 】

【 化 5 1 】

30



【 0 2 6 7 】

製造例 3 2 と同様にして、標題化合物を得た。

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm)

40

3.07 (1H, dd, $J=9\text{Hz}, 14\text{Hz}$) 3.28 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 14\text{Hz}$) 4.50 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 9\text{Hz}$) 7.08 (1H, d
, $J=8\text{Hz}$) 7.14 (1H, ddd, $J=1\text{Hz}, 5\text{Hz}, 8\text{Hz}$) 7.17 (1H, dd, $J=2\text{Hz}, 5\text{Hz}$) 7.34 (1H, d, $J=2\text{Hz}$) 7.57
(1H, dt, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$) 8.47 (1H, d, $J=6\text{Hz}$) 8.57 (1H, ddd, $J=1\text{Hz}, 2\text{Hz}, 5\text{Hz}$) ・ $[\alpha]_D^{20} - 5$
5 . 4 ° ($c = 0.386$, メタノール)

(+) - { 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチ
ルアミン ・ $[\alpha]_D^{20} + 55.4^\circ$ ($c = 0.386$, メタノール)

【 0 2 6 8 】

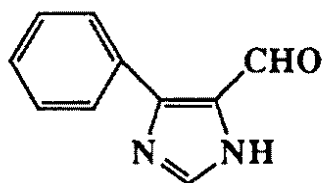
製造例 3 5

4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシアルデヒド

【 0 2 6 9 】

50

【化 5 2】



【 0 2 7 0 】

(4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチルアルコール 1 g 、 活性二酸化マンガン 3 g を 1 , 4 - ジオキサン 1 0 ml と混合し、外温 8 0 で 3 0 分反応させた。反応混合物を熱時濾過した後、濾過物をアセトンで洗い、洗液と濾液を濃縮して標題化合物 0 . 7 g を得た。

10

【 0 2 7 1 】

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) (ppm)

7.42 ~ 7.52 (3H, m) 7.81 ~ 7.84 (2H, m) 8.03 (1H, s) 9.87 (1H, s)

【 0 2 7 2 】

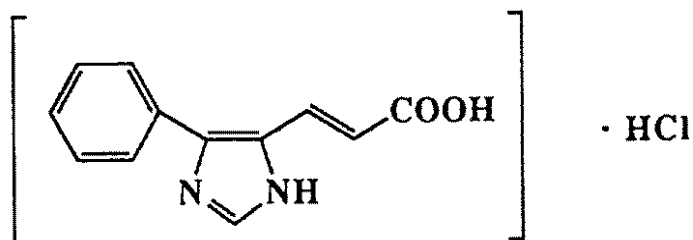
製造例 3 6

(E) - 3 - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸・塩酸塩

【 0 2 7 3 】

20

【化 5 3】



【 0 2 7 4 】

30

5 5 % 油性水素化ナトリウム 1 7 . 7 g をテトラヒドロフラン 5 0 0 ml に懸濁し、ジエチルホスホノ酢酸エチル 9 5 g をテトラヒドロフラン 2 0 0 ml に溶かしてゆっくり加えた。そのまま 3 0 分室温で攪拌し、4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキシアルデヒド 6 3 . 6 g をテトラヒドロフラン 5 0 0 ml に溶かして加えた。室温で終夜攪拌後、濃縮し、水、酢酸エチルを加えて酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。メタノール : ジクロロメタン = 2 : 9 8 で溶出し、主要な 2 つの生成物を単離した。2 つのうち、初めて出てくるものが目的とする化合物のエチルエステル体であり、これを粗生成物として 2 1 . 5 g 得た。

【 0 2 7 5 】

40

この粗生成物をメタノール 2 0 0 ml 、 2 N 水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒に溶かし、1 時間加熱還流下加水分解した。反応液を濃縮し、水、ジクロロメタンを加えて、水層に抽出した。水層を更にジクロロメタンで洗浄後、塩酸で pH 2 ~ 3 とした。析出してきた結晶を濾取、水洗後、乾燥して、標題化合物 1 3 . 5 g を得た。

【 0 2 7 6 】

・ MASS m / z : 2 1 5 (MH^+)

・ ^1H - NMR (DMSO - d_6) (ppm)

6.15 (1H, d, J=13Hz) 6.97 (1H, d, J=13Hz) 7.53 ~ 7.67 (5H, m) 9.13 (1H, s)

【 0 2 7 7 】

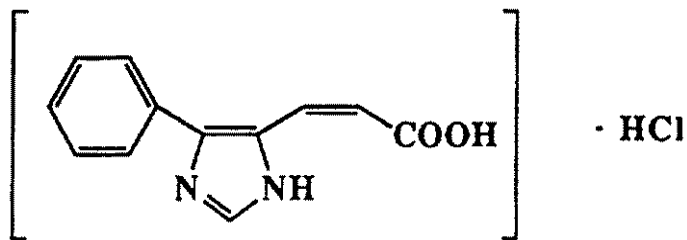
製造例 3 7

50

(Z) - 3 - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸・塩酸塩

【 0 2 7 8 】

【 化 5 4 】



10

【 0 2 7 9 】

製造例 3 6 において、シリカゲルクロマトグラフィーで後から溶出されてくる分画を得ると、(Z) - 3 - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸のエチルエステル体が 7 6 . 5 g 得られた。これにメタノール 5 0 0 ml、2 N 水酸化ナトリウム溶液の混合溶媒に溶かし、一時間加熱還流下加水分解した。反応液を濃縮し、水、ジクロロメタンを加えて水層に抽出した。水層をジクロロメタンで洗浄し、塩酸で pH 4 とした。析出してきた結晶を濾取、水洗後、乾燥して標題化合物 5 1 . 3 g を得た。

【 0 2 8 0 】

・ M A S S m / z : 2 1 5 (M H ⁺)

・ ¹H - N M R (D M S O - d ₆) (p p m)

6.90 (1H,d,J=16Hz) 7.40 (1H,d,J=16Hz) 7.54 ~ 7.65 (6H,m) 9.40 (1H,s)

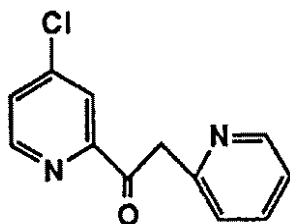
【 0 2 8 1 】

製造例 3 8

{ 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エタノン

【 0 2 8 2 】

【 化 5 5 】



30

【 0 2 8 3 】

ピコリン 1 グラム (1 1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 0 ミリリットル) 溶液を - 7 8 に冷却し、 - 6 0 以下の温度を保ちながら 1 . 6 M n - ブチルリチウム / ヘキサン溶液 6 . 4 ミリリットル (1 1 ミリモル) を滴下した。滴下終了後そのままの温度で 3 0 分攪拌し、 - 4 0 に冷却した 4 - クロロピコリン酸メチルエステル 1 . 8 4 グラム (1 1 ミリモル) のテトラヒドロフラン 4 0 ミリリットル溶液を前記反応液に加えた。そのままの温度で、 3 0 分攪拌後、室温に戻し酢酸エチル 2 0 0 ミリリットルと水 2 0 0 ミリリットルを加え、重曹水で pH 7 に中和した。酢酸エチル層を分液して、水洗、食塩水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、有機層を濃縮して、標題化合物を得た。

【 0 2 8 4 】

・ ¹H - N M R (C D C l ₃) ケト型 : エノール型 = 1 : 1 0 ケト型 ; (ppm) 4.70 (10H, s) 7.17 ~ 7.34 (10H, m) 7.48 (10H, d, J=6Hz) 8.06 (10H, s) 8.52 ~ 8.60 (10H, m) エノール型 ; (ppm) 6.81 (10H, s) 7.61 (10H, dd, J=5, 6Hz) 7.20 (10H, d, J=6Hz) 7.27 (10H, d, J=5Hz) 7.67 (10H, dd, J=5, 6Hz) 7.98 (10H, s) 8.35 (1H, d, J=5Hz) 8.51 (1H, d, J=5Hz) ・ M A S S m / z

50

: 233 (MH⁺)

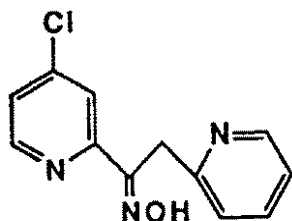
【0285】

製造例 39

{ 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エタノンオキシム

【0286】

【化56】



10

【0287】

実施例 31 で得られた 1 - (4 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) エタノンに、ヒドロキシルアミン塩酸塩 1.4 グラム (22 ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 1.8 グラム (22 ミリモル) を溶かしたメタノール溶液 50 ミリリットルを加え、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、酢酸エチル 300 ミリリットルと水 200 ミリリットルを加え、水層を pH 7 に調整して有機層を分けた。有機層は水洗、食塩水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にアセトン 20 ミリリットルを加え、生じた結晶を濾取して標題化合物 1.77 グラムを得た。収率 67 %。

20

【0288】

・融点 162 ~ 163 ・MASS m/z : 248 (MH⁺)

・元素分析値

C₁₂H₁₀ClN₃ Oとして、

	C	H	N
計算値	58.19	4.07	16.97 %
実測値	58.29	4.10	16.83 %

30

・¹H - NMR (CD₃OD) (ppm)

4.70 (2H,s) 7.17 ~ 7.24 (2H,m) 7.35 (1H,d,J=6Hz) 7.66 (1H,dd,J=6,6Hz) 8.00 (1H,s) 8.34 (1H,d,J=5Hz) 8.42 (1H,d,J=5Hz)

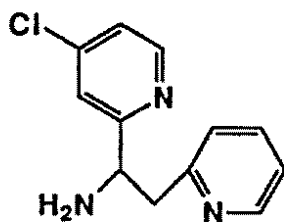
【0289】

製造例 40

{ 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチルアミン

【0290】

【化57】



40

【0291】

1 - (4 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ピリジル) エタノンオキシム 15 グラム (60.6 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 120 ミリリットルに溶解し、亜鉛粉末 22 グラムを数回に分けて反応液に加えた。添加終了後、氷冷下 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 9

50

00ミリリットルとジクロロメタン500ミリリットル混合液に加え、有機層を分液し、水洗、食塩水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標題化合物13.47グラムを得た。収率96%。

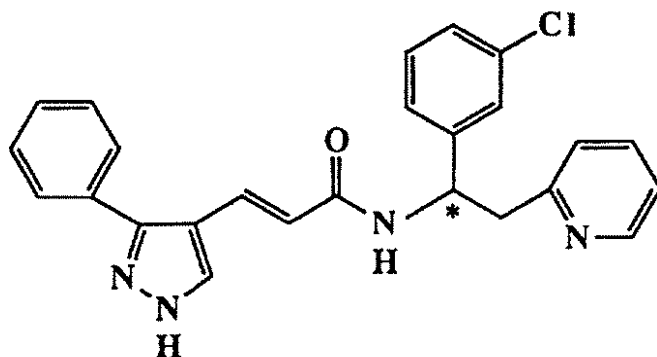
【0292】

実施例 1

(+)-(E)-N-{1-(3-クロロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)エチル}-3-(3-1H-フェニルピラゾール-4-イル)-2-プロペン酸アミド

【0293】

【化58】



10

20

【0294】

(E)-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-プロペン酸2.93g、(-)-1-(3-クロロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)エチルアミン3.18g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩2.76g、1-ヒドロキシベンズトリアゾール1.94g、トリエチルアミン2.01mlをテトラヒドロフランに懸濁し、60℃で1時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、溶媒を減圧留去した後シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン：エタノール=20：1)で精製した。微黄色アモルファスの標題化合物を5.32g得た。

【0295】

・ $[\alpha]_D^{20} + 76.6^\circ$ (c=0.483、メタノール)
 ・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) (ppm)
 3.18 (1H, dd, J=8Hz, 14Hz) 3.32 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 5.42 (1H, m) 6.28 (1H, d, J=16Hz) 7.06 (1H, d, J=8Hz) 7.10 ~ 7.24 (5H, m) 7.36 ~ 7.50 (3H, m) 7.44 ~ 7.50 (2H, m) 7.55 (1H, d, J=16Hz) 7.58 (1H, td, J=2Hz, 8Hz) 7.80 (1H, s) 8.20 (1H, d, J=8Hz) 8.45 (1H, d, J=5Hz)

【0296】

実施例 2

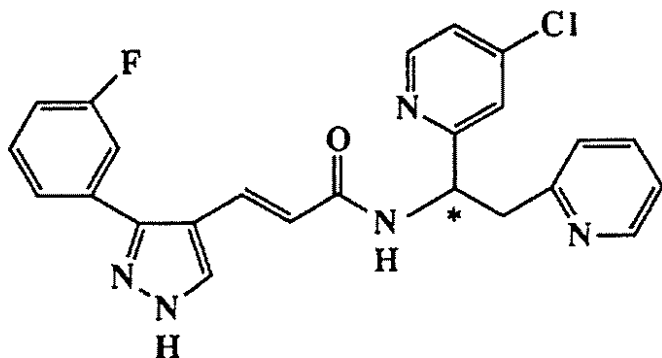
(+)-(E)-N-{1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-エチル}-3-{(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸アミド

【0297】

【化59】

30

40



10

【0298】

(E) - { 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸 7 . 1 g 、 (-) - 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチルアミン 6 . 5 g 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 5 . 9 g 、 1 - ヒドロキシベンズトリアゾール 4 . 1 g 、 トリエチルアミン 4 . 3 ml をテトラヒドロフランに懸濁し、60 で1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、溶媒を減圧留去しシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：エタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1）で精製した。溶出液を減圧留去すると固化した。この固体にジクロロメタンを加えゲル状にし濾過し、固体を濾取した。再度固体にジクロロメタンを加えゲル状に濾過し、標題化合物を白色固体として5 . 22 g を濾取した。

20

【0299】

・ $[\alpha]_D^{20} + 52.5^\circ$ ($c = 0.594$ 、メタノール)
 ・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm)
 3.34 ~ 3.46 (2H, m) 5.55 (1H, m) 6.30 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.04 ~ 7.20 (5H, m) 7.20 ~ 7.30 (2H, m) 7.38 (1H, dt, $J=6\text{Hz}, 9\text{Hz}$) 7.56 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.57 (1H, dt, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$) 7.83 (1H, s) 8.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.41 (1H, d, $J=5\text{Hz}$) 8.46 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

【0300】

実施例 3 - 16 実施例 1 および 2 に準じた方法により標題化合物を得た。

30

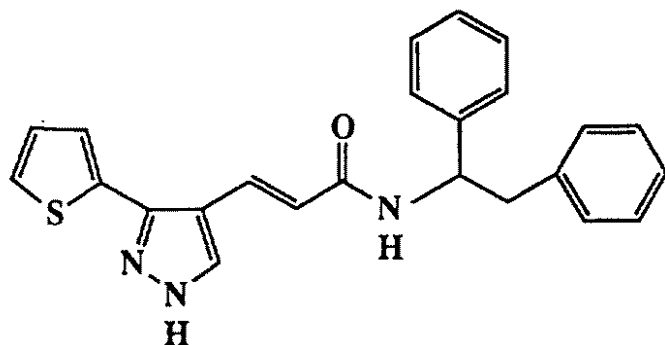
【0301】

実施例 3

(E) - N - (1 , 2 - ジフェニルエチル) - 3 - { 3 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸アミド

【0302】

【化60】



40

【0303】

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (ppm)
 3.08 ~ 3.22 (2H, m) 5.40 (1H, td, $J=8\text{Hz}, 8\text{Hz}$) 6.14 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) 6.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$) 6.8

50

6 (1H,dd,J=3Hz,5Hz) 7.04 ~ 7.28 (12H,m) 7.47 (1H,s) 7.61 (1H,d,J=16Hz)

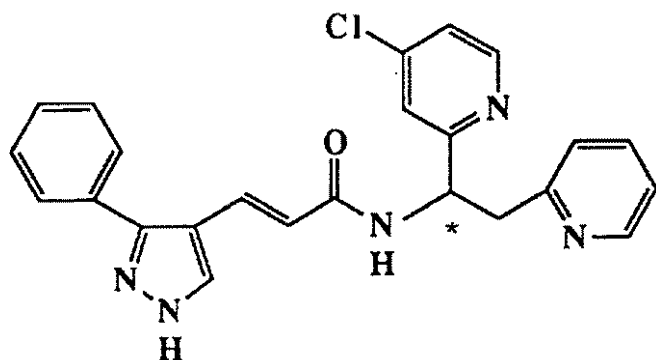
【 0 3 0 4 】

実施例 4 (+) - (E) - N - { 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル - 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロ

ペン酸アミド

【 0 3 0 5 】

【 化 6 1 】



10

【 0 3 0 6 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

3.37 (1H,dd,J=5Hz,14Hz) 3.41 (1H,dd,J=7Hz,14Hz) 5.53 ~ 5.58 (1H,m) 6.33 (1H,d,J=16 Hz) 7.10 ~ 7.14 (3H,m) 7.20 (1H,d,J=2Hz) 7.37 ~ 7.42 (3H,m) 7.48 ~ 7.50 (2H,m) 7.56 (1H,dt,J=2Hz,8Hz) 7.59 (1H,d,J=16Hz) 7.82 (1H,s) 8.13 (1H,br) 8.38 (1H,d,J=5Hz) 8.44 (1H,ddd,J=1Hz,2Hz,5Hz)

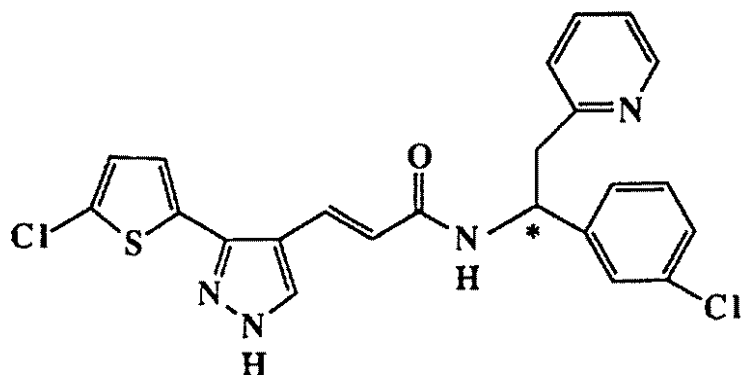
【 0 3 0 7 】

実施例 5

(+) - (E) - N - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチル - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフェン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 0 8 】

【 化 6 2 】



40

【 0 3 0 9 】

・ $[\]_D^{20} + 73.4^\circ$ ・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

3.18 (1H,dd,J=9Hz,14Hz) 3.33 (1H,dd,J=4Hz,14Hz) 5.45 (1H,m) 6.26 (1H,d,J=16Hz) 6.79 (1H,d,J=4Hz) 6.96 (1H,d,J=4Hz) 7.12 ~ 7.26 (6H,m) 7.55 ~ 7.63 (2H,m) 7.68 (1H,s) 8.44 (1H,d,J=7Hz) 8.49 (1H,ddd,J=1Hz,2Hz,5Hz)

【 0 3 1 0 】

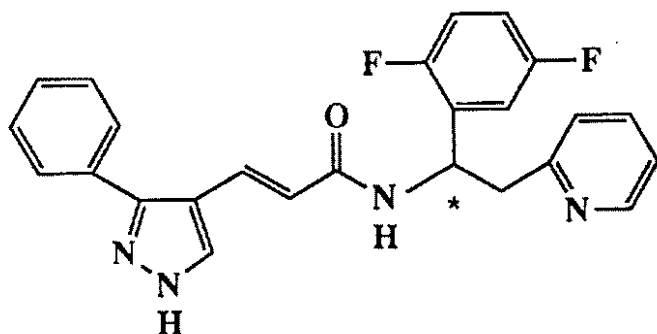
実施例 6 (+) - (E) - N - { 1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ピリジン

50

- 2 - イル) } エチル - 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロ
ペンアミド

【 0 3 1 1 】

【 化 6 3 】



10

【 0 3 1 2 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

3.22 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 3.35 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 5.62 ~ 5.67 (1H, m) 6.35 (1H, d, J=16 Hz) 6.95 ~ 7.02 (2H, m) 7.17 (1H, ddd, J=1Hz, 5Hz, 8Hz) 7.40 ~ 7.61 (7H, m) 7.91 (1H, s) 8.02 (1H, br-s) 8.50 (1H, m)

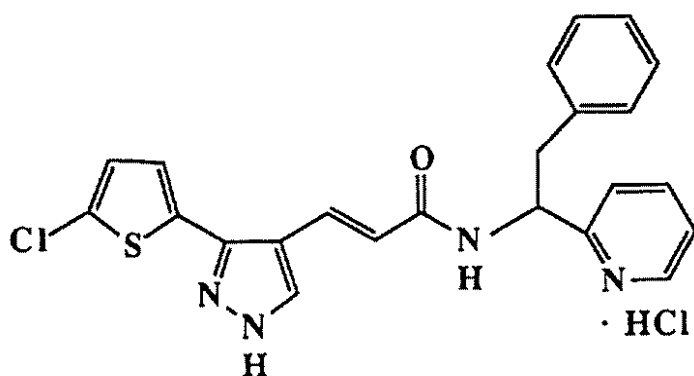
【 0 3 1 3 】

実施例 7

(E) - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } -
N - { 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - フェニル } エチル - 2 - プロペン酸アミド・塩
酸塩

【 0 3 1 4 】

【 化 6 4 】



30

【 0 3 1 5 】

・ ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) (p p m)

3.24 (2H, m) 5.50 (1H, m) 6.51 (1H, d, J=16Hz) 7.13 (1H, d, J=4Hz) 7.17 (1H, d, J=4Hz) 7.20 ~ 7.37 (5H, m) 7.41 (1H, d, J=16Hz) 7.91 (1H, m) 8.03 (1H, d, J=8Hz) 8.17 (1H, s) 8.52 (1H, m) 8.84 (1H, d, J=6Hz) 9.23 (1H, m)

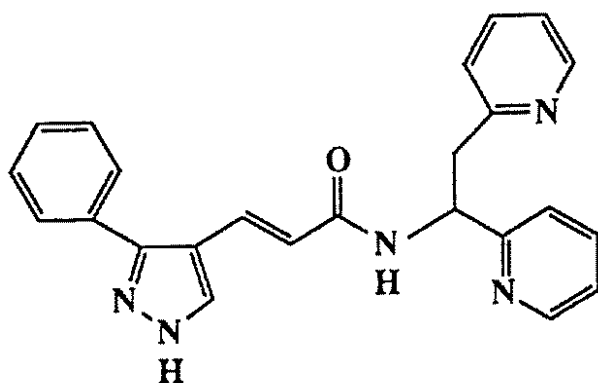
【 0 3 1 6 】

実施例 8

(E) - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - { 1 , 2 - ジ (ピリジン
- 2 - イル) エチル - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 1 7 】

【 化 6 5 】



10

【 0 3 1 8 】

・ ^1H -NMR (CDCl_3) (p p m)

3.37 (1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 3.43 (1H, dd, J=8Hz, 14Hz) 5.60 (1H, m) 6.33 (1H, d, J=15Hz) 7.09 ~ 7.14 (3H, m) 7.17 (1H, d, J=8Hz) 7.36 ~ 7.60 (8H, m) 7.82 (1H, s) 8.09 (1H, d, J=8Hz) 8.44 (1H, dd, J=2Hz, 5Hz) 8.48 (1H, ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz)

【 0 3 1 9 】

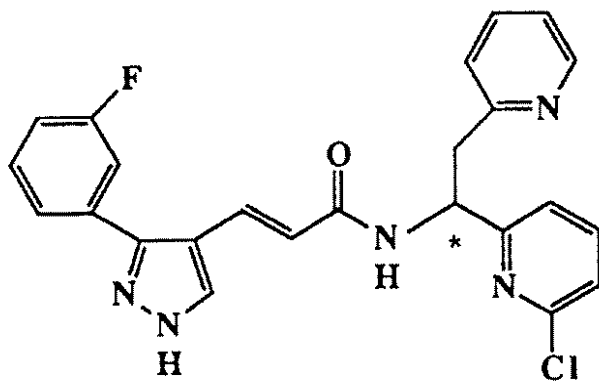
実施例 9

(+) - (E) - N - { 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル - 3 - { 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸アミド

20

【 0 3 2 0 】

【 化 6 6 】



30

【 0 3 2 1 】

・ [] $\text{D}^{20} + 104.3^\circ$ ・ ^1H -NMR (CDCl_3) (p p m)

3.37 (1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 3.42 (1H, dd, J=8Hz, 14Hz) 5.56 (1H, m) 6.29 (1H, d, J=16Hz) 7.02 ~ 7.37 (8H, m) 7.49 ~ 7.58 (2H, m) 7.77 (1H, s) 8.01 (1H, d, J=8Hz) 8.46 (1H, dd, J=2Hz, 6Hz)

40

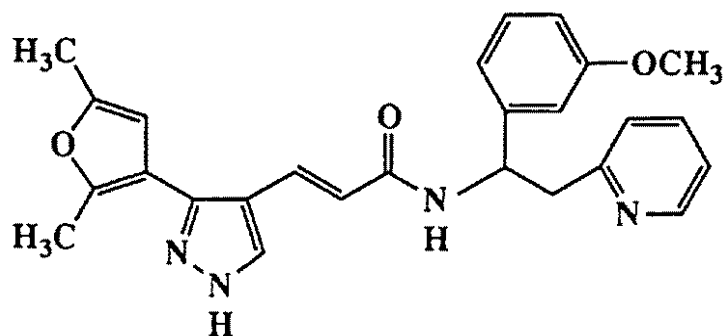
【 0 3 2 2 】

実施例 10

(E) - 3 - { 3 - (2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル - } - N - { 1 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } - エチル - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 2 3 】

【 化 6 7 】



10

【 0 3 2 4 】

・ ^1H -NMR (CDCl_3) (ppm)

2.25 (3H,s) 2.26 (3H,s) 3.20 (1H,dd,J=8Hz,14Hz) 3.34 (1H,dd,J=5Hz,14Hz) 3.73 (3H,s) 5.42 (1H,m) 6.01 (1H,s) 6.22 (1H,d,J=16Hz) 6.50 ~ 6.78 (2H,m) 6.83 (1H,d,J=8Hz) 7.05 (1H,d,J=8Hz) 7.12 ~ 7.20 (2H,m) 7.40 (1H,d,J=16Hz) 7.56 (1H,td,J=2Hz,8Hz) 7.75 (1H,d,J=7Hz) 7.81 (1H,s) 8.50 (1H,d,J=5Hz)

【 0 3 2 5 】

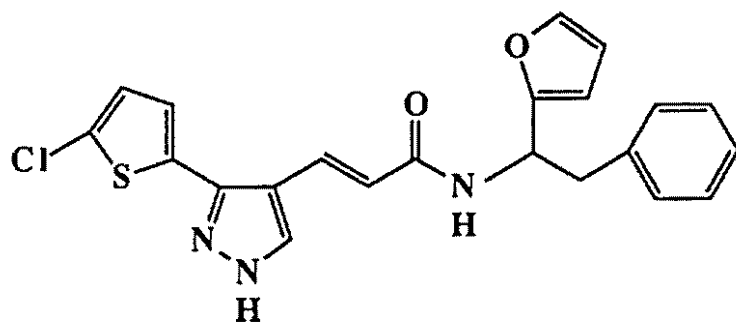
実施例 1 1

(E) - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - N - { 1 - (フラン - 2 - イル) - 2 - フェニル } エチル - 2 - プロペン酸アミド

20

【 0 3 2 6 】

【 化 6 8 】



30

【 0 3 2 7 】

・ ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) (ppm)

3.02 (1H,dd,J=7Hz,14Hz) 3.13 (1H,dd,J=5Hz,14Hz) 5.23 (1H,m) 6.23 (1H,d,J=3Hz) 6.32 ~ 6.44 (2H,m) 7.04 ~ 7.26 (8H,m) 7.38 (1H,d,J=16Hz) 7.57 (1H,s) 8.16 (1H,bs) 8.52 (1H,d,J=9Hz)

【 0 3 2 8 】

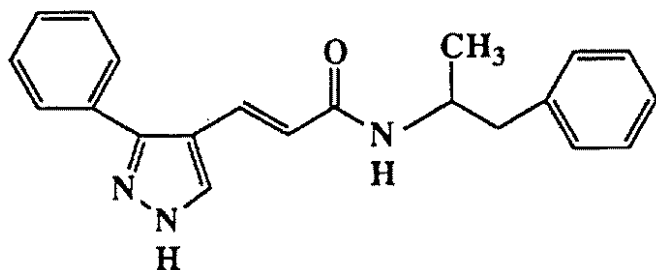
実施例 1 2

(E) - N - (1 - メチル - 2 - フェニル) エチル - 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸アミド

40

【 0 3 2 9 】

【 化 6 9 】



【 0 3 3 0 】

10

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm)

1.04 (3H, d, J=6Hz) 2.63 (1H, dd, J=7Hz, 13Hz) 2.79 (1H, dd, J=7Hz, 13Hz) 4.05 (1H, m) 6.35 (1H, d, J=16Hz) 7.14 ~ 7.36 (6H, m) 7.40 ~ 7.60 (5H, m) 7.94 (1H, d, J=8Hz)

【 0 3 3 1 】

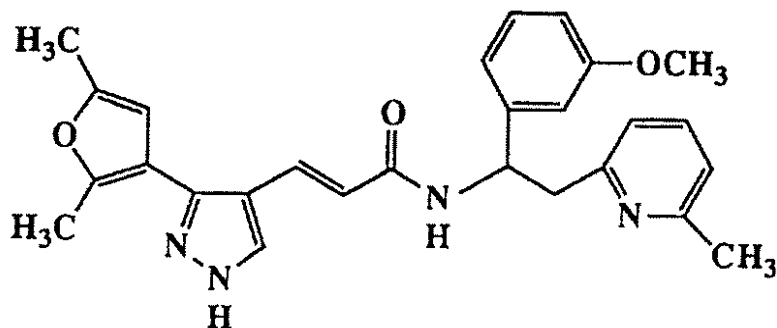
実施例 13

(E)-3-{3-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-N-{1-(3-メトキシフェニル)-2-(2-メチルピリジン-6-イル)エチル}-2-プロペン酸アミド

【 0 3 3 2 】

【 化 7 0 】

20



【 0 3 3 3 】

30

・ ^1H -NMR (CDCl₃) (ppm)

2.23 (3H, s) 2.24 (3H, s) 2.51 (3H, s) 3.13 (1H, dd, J=8Hz, 14Hz) 3.28 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 3.73 (3H, s) 5.39 (1H, m) 6.01 (1H, d, J=2Hz) 6.23 (1H, d, J=16Hz) 6.72 (1H, dd, J=3Hz, 8Hz) 6.78 (1H, t, J=2Hz) 6.83 (1H, d, J=8Hz) 6.88 (1H, d, J=8Hz) 7.00 (1H, d, J=8Hz) 7.17 (1H, t, J=8Hz) 7.41 (1H, d, J=16Hz) 7.46 (1H, t, J=8Hz) 7.80 (1H, s) 8.04 (1H, d, J=7Hz)

【 0 3 3 4 】

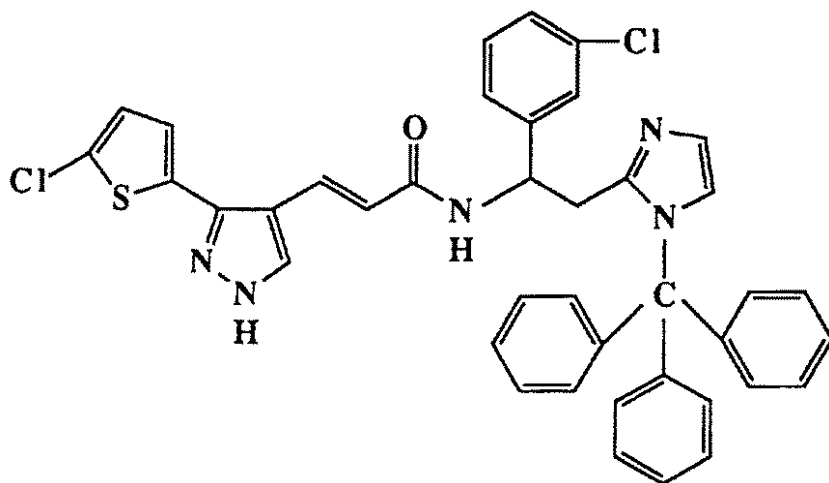
実施例 14

(E)-N-{1-(3-クロロフェニル)-2-(1-トリフェニルメチルイミダゾール-2-イル)}エチル-3-{3-(2-クロロチオフェン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}-2-プロペン酸アミド

40

【 0 3 3 5 】

【 化 7 1 】



10

【 0 3 3 6 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

2.32 (1H, dd, J=4Hz, 16Hz) 2.68 (1H, dd, J=8Hz, 16Hz) 4.32 ~ 4.40 (1H, m) 6.10 (1H, d, J=16 Hz) 6.73 (1H, s) 6.80 (1H, d, J=4Hz) 6.88 ~ 7.14 (11H, m) 7.25 ~ 7.35 (9H, m) 7.53 (1H, d, J=15Hz) 7.67 (1H, s) 8.82 (1H, d, J=8Hz)

20

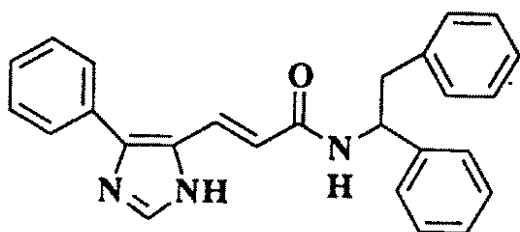
【 0 3 3 7 】

実施例 1 5

(E) - N - (1 , 2 - ジフェニルエチル) - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 3 8 】

【 化 7 2 】



30

【 0 3 3 9 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

3.04 (2H, d, J=8Hz) 5.28 (1H, dd, J=7Hz, 15Hz) 6.40 (1H, br-s) 6.98 ~ 7.30 (16H, m) 7.56 (1H, d, J=15Hz)

【 0 3 4 0 】

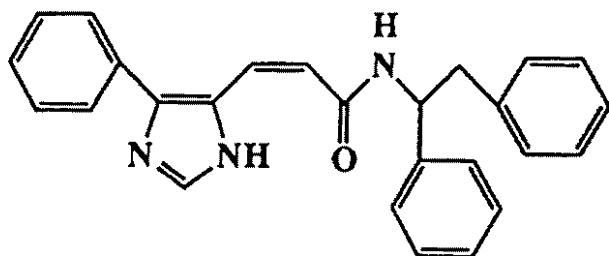
実施例 1 6

(Z) - N - (1 , 2 - ジフェニルエチル) - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸アミド

40

【 0 3 4 1 】

【 化 7 3 】



【 0 3 4 2 】

・¹H - NMR (C D C l₃) (p p m)

3.15 (2H,d,J=8Hz) 5.32 (1H,dd,J=8Hz,15Hz) 5.51 (1H,d,J=13Hz) 6.46 (1H,d,J=8Hz) 6.82 (1H,d,J=13Hz) 7.07 ~ 7.61 (16H,br-s)

【 0 3 4 3 】

【 0 3 4 4 】

実施例

(E) - 3 - { (2 - ベンジルアミノ) ベンジル } - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペンアミド

・¹H - NMR (D M S O - d₆) ; 4.40(2H,s) 4.63(2H,s) 5.31(1H,s) 6.40-7.38(14H,m) 7.70(1H,d,J=16Hz) 8.30(1H,s br) 13.31(1H,s br)

【 0 3 4 5 】

実施例

1 - [(E) - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アクリロイル] モルフィン

・¹H - NMR (D M S O - d₆) ; 3.31(4H,m) 3.60(4H,m) 7.05(1H,d,J=18Hz) 7.08-7.20(2H,m) 7.55(1H,d,J=18Hz) 8.36(1H,br s) 13.34(1H,br s)

【 0 3 4 6 】

実施例

(E) - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - N - ピロリジノ - 2 - プロペンアミド塩酸塩

・¹H - NMR (D₂ O) ; 2.05(4H,m) 3.56(4H,m) 5.90(1H,d,J=15Hz) 6.80(2H,s) 7.21 (1H,d,J=15Hz) 7.73(1H,s)

【 0 3 4 7 】

実施例

(E) - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - アクリロイル] チオモルホリン

・¹H - NMR (D M S O - d₆) ; 2.58(4H,m) 3.88(4H,m) 7.05(1H,d,J=14Hz) 7.10-7.25(2H,m) 7.55(1H,d,J=14Hz) 8.39(1H,br s)

【 0 3 4 8 】

実施例

4 - ベンジル - 1 - [(E) - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } アクリロイル] ピペリジン

・¹H - NMR (D M S O - d₆) ; 1.04(2H,m) 1.60(2H,m) 1.76(1H,m) 2.30-2.70(4H,m) 2.94(1H,m) 4.16(1H,m) 4.40(1H,m) 7.05(1H,d,J=15Hz) 7.05-7.30(7H,m) 7.58(1H,d,J=15Hz) 8.18(1H,s) 13.15(1H,s)

【 0 3 4 9 】

実施例

2 - ヒドロキシエチル - 1 - { (E) - 3 - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - アクリロイル } ピペリジン

・¹H - NMR (C D C l₃) ; 1.25-1.85(6H,m) 1.90(1H,m) 2.86(1H,t,J=14Hz) 3.25(1H,t,J=10Hz) 3.55(1H,m) 3.83(1H,d,J=14Hz) 4.30-4.90(2H,m) 7.08(1H,d,J=15Hz) 7.75(1

10

20

30

40

50

H, d, J=15Hz) 7.15-7.75(6H, m)

【 0 3 5 0 】

実施例

(E) - 3 - (1 H - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - N - [2 - (ピリジン - 2 - イル) - エチル] - 2 - プロペン酸アミド

・ ^1H - NMR (CDCl_3) ; 3.05(2H, t, J=6Hz) 3.76(2H, dt, J=5, 6Hz) 6.18(1H, d, J=16Hz) 6.82(1H, t, J=5Hz) 7.10-7.70(9H, m) 7.79(1H, s) 8.46-8.50(1H, m)

【 0 3 5 1 】

実施例

(E) - 3 - [1 H - (3 - フルオロフェニル) ピラゾール - 4 - イル] - N - [(R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - プロペンアミド 10

・ ^1H - NMR (CDCl_3) ; 1.55(3H, d, J=7Hz) 5.29-5.38(1H, m) 5.82(1H, d, J=8Hz) 6.20(1H, d, J=16Hz) 7.06-7.42(9H, m) 7.61(1H, d, J=16Hz) 7.79(1H, s)

【 0 3 5 2 】

実施例

(E) - 3 - [3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - ((E) - 2 - フェニルシクロプロピル) - 2 - プロペンアミド

・ ^1H - NMR (CDCl_3) ; 1.16-1.32(2H, m) 2.12(1H, m) 3.01(1H, m) 6.04(1H, bs) 6.19(1H, d, J=16Hz) 6.89(1H, d, J=4Hz) 7.05(1H, d, J=4Hz) 7.14-7.22(2H, m) 7.23-7.31(3H, m) 7.69(1H, d, J=16Hz) 7.71(1H, s) 20

【 0 3 5 3 】

実施例

N - [3 - [- (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - (E) - 2 - プロペノイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン

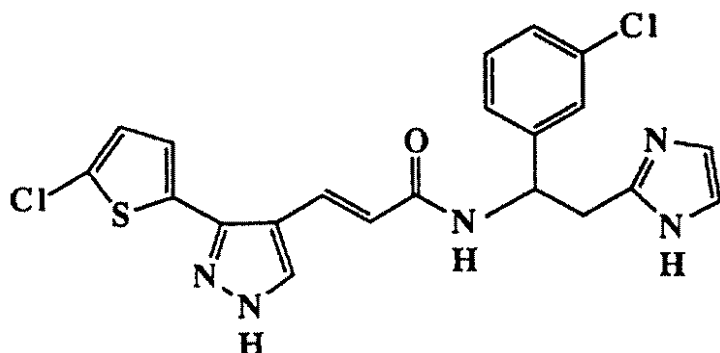
・ ^1H - NMR ($\text{DMSO}-d_6$) ; 2.27-2.93(2H, m) 3.69-3.91(2H, m) 4.69(1H, bs) 4.84(1H, bs) 7.07-7.25(8H, m) 7.56(1H, d, J=15Hz) 8.39(1H, bs)

実施例 1 7

(E) - N - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) } エチル - 3 - [{ 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペン酸アミド 30

【 0 3 5 4 】

【 化 7 4 】



【 0 3 5 5 】

実施例 1 4 で得られた (E) - N - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - トリフェニルメチルイミダゾール - 2 - イル) } エチル - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸アミド 0 . 2 5 g のジクロロメタン溶液 1 0 ml にトリフルオロ酢酸 0 . 5 ml を加え、室温で一夜攪拌する。更に反応液にトリフルオロ酢酸 0 . 5 ml を加え、6 時間攪拌する。トリフルオロ酢酸を大部分留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。ジクロロメタン - メタノール = 8 0 : 1 (V / V) より 7 0 : 1 (V / V) まで漸次溶出して、標題化合物を 0 . 1 2 6 g 50

を得る。

【 0 3 5 6 】

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm)

3.05 ~ 3.16 (2H, m) 5.37 (1H, q, J=8Hz) 6.47 (1H, d, J=16Hz) 6.91 (2H, s) 7.15 ~ 7.34 (6H, m) 7.44 (1H, d, J=16Hz) 8.21 (1H, br-s) 8.80 (1H, d, J=8Hz) 13.4 (1H, br-s)

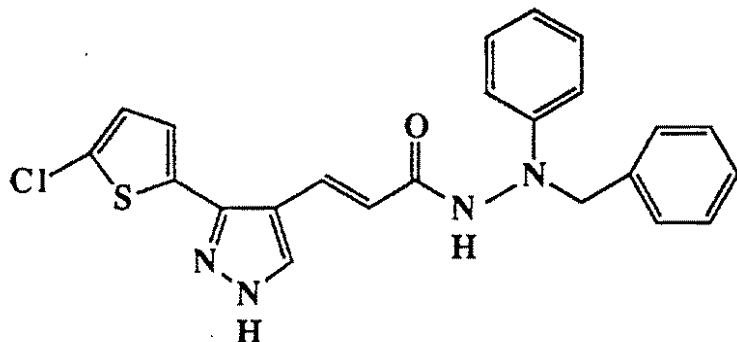
【 0 3 5 7 】

実施例 18

(E) - 3 - { (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - N² - フェニル - N² - ベンジル - 2 - プロペン酸ヒドラジド

【 0 3 5 8 】

【 化 7 5 】



【 0 3 5 9 】

(E) - 3 - { 3 - (2 - クロロチオフエン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - プロペン酸 1.0 g をジクロロメタンに溶かし、オキサリルクロライド 1.4 ml と触媒量のジメチルホルムアミドを加え室温で 5 時間攪拌した。溶媒と過剰のオキサリルクロライドを減圧留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶かした。トリエチルアミン 1.6 ml と 1 - フェニル - 1 - ベンジルヒドラジン 940 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 620 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

【 0 3 6 0 】

・ ^1H -NMR (DMSO- d_6) (ppm)

4.72 (2H, s) 6.46 (1H, d, J=16Hz) 6.70 ~ 6.81 (3H, m) 7.10 ~ 7.46 (10H, m) 7.54 (1H, d, J=16Hz)

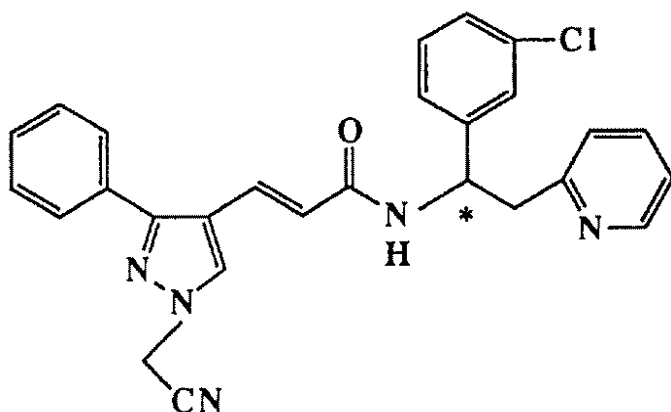
【 0 3 6 1 】

実施例 19

(+) - (E) - N - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - エチル } - 3 - (1 - シアノメチル - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 6 2 】

【 化 7 6 】



10

【 0 3 6 3 】

(-) - (E) - N - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル } - 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸アミド 19 . 1 g をジメチルホルムアミド 150 ml に溶かし、氷冷攪拌下 60 % 水素化ナトリウム 2 . 73 g を少しずつ加えた。45 分攪拌した後、プロモアセトニトリル 4 . 76 ml を滴下した。30 分後氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、溶媒を減圧留去した後シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル - n - ヘキサン系）で精製した。最初に溶出されてくるのは、(+) - (E) - N - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル } - 3 - (2 - シアノメチル - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - 2 - プロペン酸アミドであった。酢酸エチル - ジエチルエーテルで結晶化し、微黄色固体 3 . 34 g を得た。2 番目に溶出されてきたものが、標題化合物であり、エタノール - イソプロピルエーテルより結晶化させ、白色結晶 11 . 7 g を得た。

20

【 0 3 6 4 】

・ []_D²⁰ + 44 . 5 ° ・ ¹H - NMR (CDCl₃) (ppm)
3.13 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 3.33 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 5.13 (2H, s) 5.38 (1H, m) 6.27 (1H, d, J=16Hz) 6.95 (1H, d, J=8Hz) 7.06 (1H, m) 7.12 ~ 7.20 (4H, m) 7.37 ~ 7.46 (3H, m) 7.30 ~ 7.60 (4H, m) 7.86 (1H, s) 8.01 (1H, d, J=7Hz) 8.50 (1H, d, J=5Hz)

30

【 0 3 6 5 】

実施例 20 ~ 26

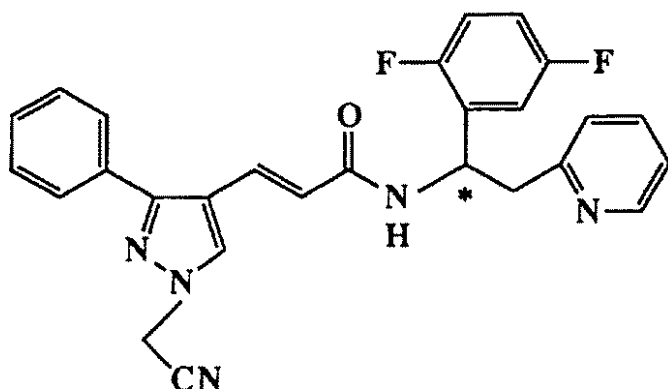
実施例 19 の方法に準じて、以下の化合物を得た。

実施例 20

(+) - (E) - 3 - (1 - シアノメチル - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル) - N - { 1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル } - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 6 6 】

【 化 7 7 】



40

50

【 0 3 6 7 】

・融点 175 ~ 176 ・MASS m/z : 470 (MH⁺)

・重量分析 (C₂₇H₂₁F₂N₅Oとして)

理論値 C 69.08 H 4.51 N 14.92 % 測定値 C 69.10 H 4.56 N 14.88 % ・ []_D²⁰ + 20.3°

【 0 3 6 8 】

・¹H-NMR (CDCl₃) (ppm)

3.19 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 3.33 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 5.12 (2H, s) 5.63 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz) 6.29 (1H, d, J=16Hz) 6.63 ~ 6.67 (1H, m) 6.79 ~ 6.85 (1H, m) 6.94 ~ 7.00 (2H, m) 7.15 (ddd, J=1Hz, 5Hz, 5Hz) 7.36 ~ 7.58 (6H, m) 7.87 (1H, s) 8.05 (1H, d, J=7Hz) 8.49 (1H, ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz) 10

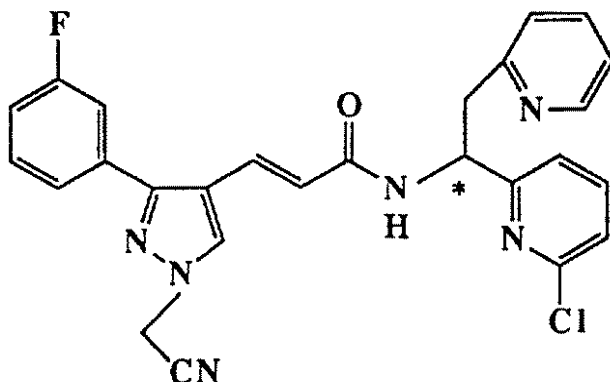
【 0 3 6 9 】

実施例 2 1

(+) - (E) - N - { 1 - (2 - クロロピリジン - 6 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル } - 3 - { 1 - シアノメチル - 3 - (3 - フルオロフェニル) - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 7 0 】

【 化 7 8 】



20

30

【 0 3 7 1 】

・ []_D²⁰ + 75.3° ・¹H-NMR (CDCl₃) (ppm)

3.31 (1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 3.43 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 5.13 (2H, s) 5.51 (1H, dd, J=7Hz, 13Hz) 6.30 (1H, d, J=16Hz) 7.00 ~ 7.16 (5H, m) 7.26 ~ 7.56 (6H, m) 7.71 (1H, d, J=7Hz) 7.86 (1H, s) 8.47 (1H, m)

【 0 3 7 2 】

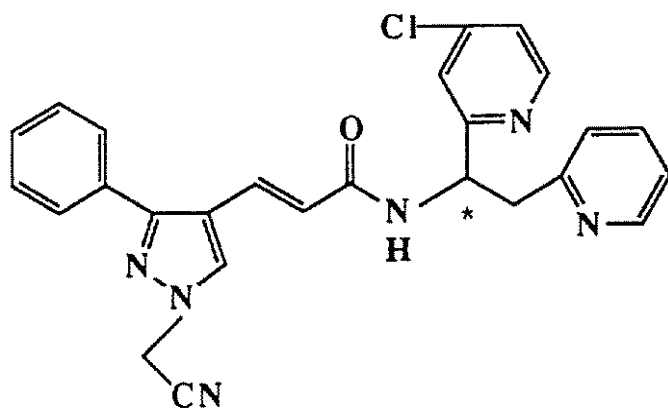
実施例 2 2

(+) - (E) - N - { 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル - 3 - (1 - シアノメチル) - 3 - フェニルピラゾール - 4 - イル } } - 2 - プロペン酸アミド

40

【 0 3 7 3 】

【 化 7 9 】



10

【 0 3 7 4 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

3.33 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 3.43 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 5.12 (2H, s) 5.51 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz)
 6.30 (1H, d, J=16Hz) 7.03 (1H, d, J=7Hz) 7.10 ~ 7.15 (3H, m) 7.40 ~ 7.59 (6H, m) 7.84
 (1H, d, J=7Hz) 7.86 (1H, s) 7.84 (1H, d, J=7Hz) 7.86 (1H, s) 8.41 (1H, d, J=5Hz) 8.47 (1H
 , ddd, J=1Hz, 2Hz, 5Hz)

【 0 3 7 5 】

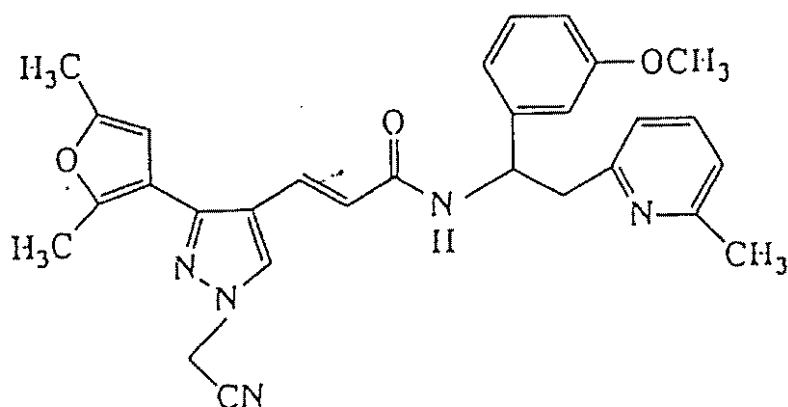
実施例 2 3

20

(E) - 3 - { 1 - シアノメチル - 3 - (2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - イル } - N - { 1 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - メチルピリジン - 6 - イル) エチル } - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 7 6 】

【 化 8 0 】



30

【 0 3 7 7 】

・ ^1H - NMR (CDCl_3) (p p m)

2.26 (3H, s) 2.29 (3H, s) 2.53 (3H, s) 3.11 (1H, dd, J=8Hz, 14Hz) 3.29 (1H, dd, J=4Hz, 14H
 z) 3.73 (3H, s) 5.35 (1H, m) 6.06 (1H, s) 6.18 (1H, d, J=16Hz) 6.70 ~ 6.74 (2H, m) 6.77
 ~ 6.82 (2H, m) 7.00 (1H, d, J=8Hz) 7.16 (1H, m) 7.42 (1H, d, J=16Hz) 7.43 (1H, t, J=8Hz) 7
 .74 (1H, s) 7.94 (1H, d, J=7Hz)

40

【 0 3 7 8 】

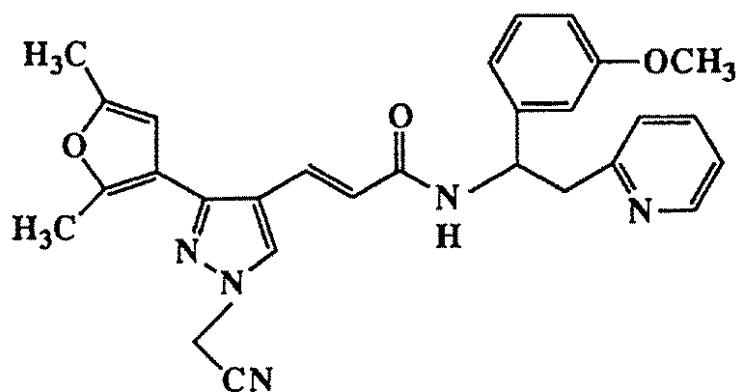
実施例 2 4

(E) - 3 - { 1 - シアノメチル - 3 - (2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - イル) - ピラゾール - 4 - イル } - N - { 1 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチル - 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 7 9 】

【 化 8 1 】

50



10

【 0 3 8 0 】

・ ^1H -NMR (CDCl_3) (p p m)

2.27 (3H,s) 2.30 (3H,s) 3.17 (1H,dd,J=8Hz,14Hz,) 3.33 (1H,dd,J=5Hz,14Hz) 3.72 (3H,s) 5.05 (2H,s) 5.39 (1H,m) 6.06 (1H,s) 6.20 (1H,d,J=16Hz) 6.70 ~ 6.76 (2H,m) 6.79 (1H,d,J=8Hz) 7.00 (1H,d,J=8Hz) 7.12 ~ 7.20 (2H,m) 7.40 (1H,d,J=16Hz) 7.55 (1H,td,J=2Hz,8Hz) 7.76 (1H,s) 7.78 (1H,d,J=8Hz) 8.51 (1H,d,J=5Hz)

【 0 3 8 1 】

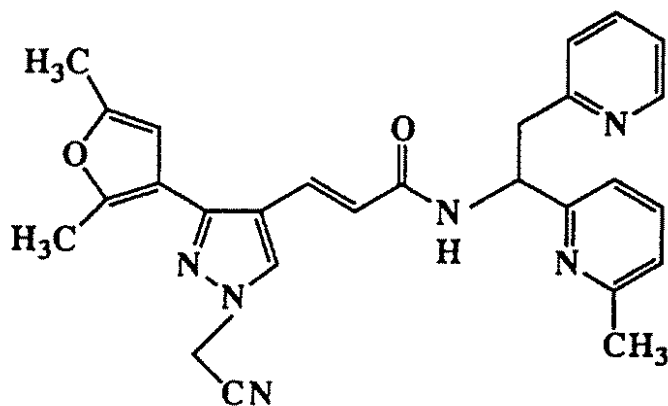
実施例 2 5

(E) - (1 - シアノメチル - 3 - (2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - イル) - N - { 1 - (2 - メチルピリジン - 6 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチル - 2 - プロペン酸アミド

20

【 0 3 8 2 】

【 化 8 2 】



30

【 0 3 8 3 】

・ ^1H -NMR (CDCl_3) (p p m)

2.27 (3H,s) 2.31 (3H,s) 2.52 (3H,s) 3.28 (1H,dd,J=6Hz,14Hz) 3.42 (1H,dd,J=7Hz,14Hz) 5.08 (2H,s) 5.49 (1H,dd,J=7Hz,14Hz) 6.07 (1H,s) 6.25 (1H,d,J=16Hz) 6.81 (1H,d,J=8Hz) 6.83 (1H,d,J=8Hz) 7.05 (1H,d,J=8Hz) 7.11 (1H,m) 7.40 (1H,m) 7.42 (1H,d,J=16Hz) 7.53 (1H,td,J=2Hz,8Hz) 7.67 (1H,d,J=7Hz) 7.79 (1H,s) 8.48 (1H,m)

40

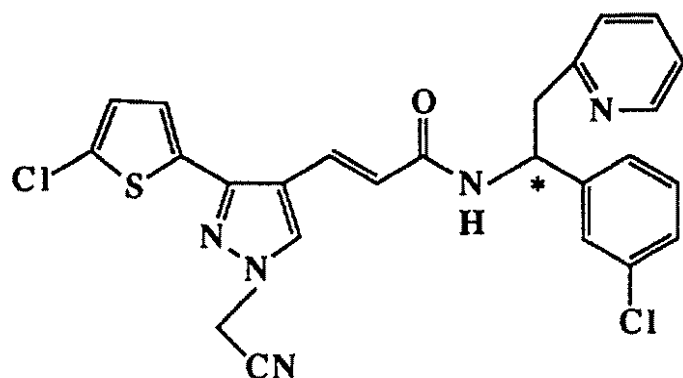
【 0 3 8 4 】

実施例 2 6

(+) - (E) - N - { 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) } エチル - 3 - { 1 - シアノメチル - 3 - (2 - クロロチオフェン - 5 - イル) ピラゾール - 4 - イル } 2 - プロペン酸アミド

【 0 3 8 5 】

【 化 8 3 】



10

【0386】

・ []_D²⁰ + 54.9°. ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm)
 3.14 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 3.35 (1H, dd, J=5Hz, 14Hz) 5.08 (2H, s) 5.39 (1H, m) 6.32 (1H, d, J=16Hz) 6.88 (1H, d, J=4Hz) 6.95 (1H, d, J=8Hz) 7.05 ~ 7.20 (6H, m) 7.54 ~ 7.60 (2H, m) 7.82 (1H, s) 8.13 (1H, d, J=6Hz) 8.55 (1H, m)

【0387】

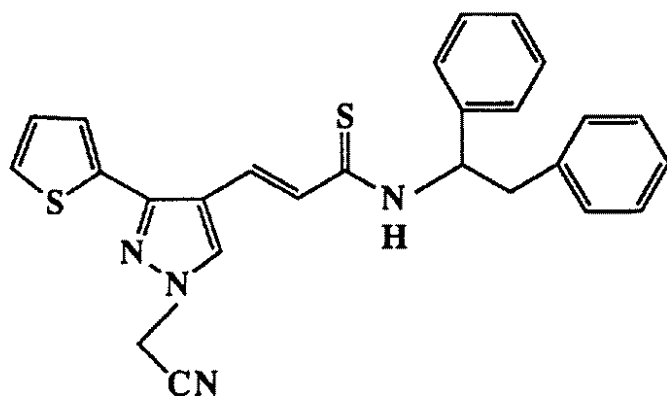
実施例 27

(E)-3-{1-cyano-3-(2-chlorophenyl)pyrazol-4-yl}-N-(1,2-diphenylethyl)-2-propenamide

20

【0388】

【化84】



30

【0389】

(E)-3-{1-cyano-3-phenylpyrazol-4-yl}-N-(1,2-diphenylethyl)-2-propenamide 720 mg、ローソン試薬 2.2 g をトルエンに懸濁し、40分間還流した。室温に戻し、析出した固体を濾去した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。淡黄色アモルファスとして標題化合物を180 mg得た。

40

【0390】

・ ¹H-NMR (CDCl₃) (ppm)
 3.25 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz) 3.42 (1H, dd, J=6Hz, 14Hz) 6.04 (1H, td, J=7Hz, 7Hz) 6.57 (1H, d, J=16Hz) 7.08 ~ 7.45 (14H, m) 7.73 (1H, s) 7.84 (1H, d, J=16Hz)

【0391】

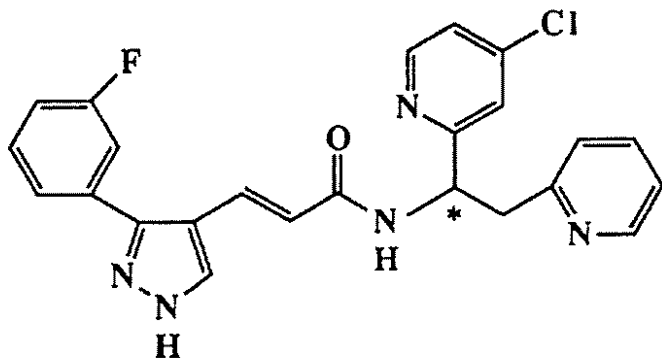
実施例 28

(+)-E-N-[1-(4-chloropyridin-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)-ethyl]-3-[3-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-propenamide

【0392】

50

【化 8 5】



10

【0393】

窒素ガス気流下製造例 32 で得られた (-) - { 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル } - エチルアミン 4 . 0 g をテトラヒドロフラン 80 ml に溶解し、製造例 13 で得られた (E) - { 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 2 - プロペン酸 4 . 2 g 、次いで 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を加え、24 で 19 時間攪拌した。その後反応液を水 120 ml で抽出した後、抽出液を合わせて 1 % 酢酸水 80 ml 、飽和炭酸水素ナトリウム 80 ml 、飽和食塩水 80 ml の順に洗浄し、減圧下濃縮乾固し、その表題化合物 (H P L C 純度 98 . 1 %) を得た。次に、これを 1 規定塩酸 120 ml に溶解しジクロロメタン 80 ml で 2 回洗浄した後炭酸水素ナトリウムで中和し、析出物を濾取、よく水洗後 50 で 5 時間通風乾燥を行い表題化合物 7 . 25 g 、H P L C 純度 98 . 6 % を微黄色の粉末として得た。

20

【0394】

・収率 95 % ・ $[\alpha]_D^{20} + 52.5^\circ$ ・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; 3.34-3.46 (2H, m) 5.55 (1H, m) 6.30 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.04-7.20 (5H, m) 7.20-7.30 (2H, m) 7.38 (1H, dt, $J=6, 9\text{Hz}$) 7.56 (1H, d, $J=16\text{Hz}$) 7.58 (1H, dt, $J=2, 8\text{Hz}$) 7.83 (1H, s) 8.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$) 8.41 (1H, d, $J=5\text{Hz}$) 8.46 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

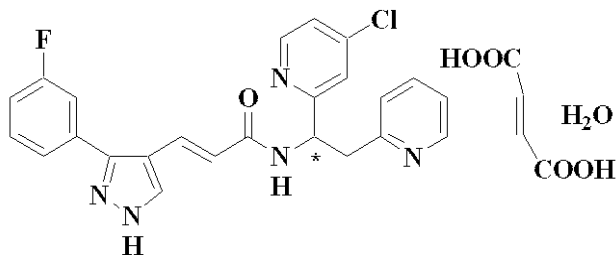
【0395】

実施例 29

(+) - E - N - [1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - エチル] - 3 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペンアミド 1 フマル酸塩 1 水和物

【0396】

【化 8 6】



40

【0397】

実施例 12 で得られた (+) - (E) - N - [1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - エチル] - 3 - [3 - (3 - フルオロフェニル) 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - プロペンアミド 38 . 0 g をエタノール 480 ml 、水 160 ml に加熱溶解し、不要物を濾去した。濾液を氷冷攪拌し、種つけした。40 分後析出した結晶を濾取し、80 で 2 日間風乾し、表題化合物 39 . 0 g を得た。

・融点 153 . 5 - 156 ・ $[\alpha]_D + 44.8^\circ$ ($c = 1$ 、メタノール)

50

• ^1H - NMR (DMSO- d_6) ; 3.18(1H, dd, J=9, 14Hz) 3.32(1H, dd, J=4, 14Hz) 5.43-5.50(1H, m) 6.44(1H, d, J=16Hz) 6.63(2H, s) 7.17-7.35(6H, m) 7.40-7.44(2H, m) 7.52-7.59(1H, m) 7.66(1H, ddd, J=2, 8, 8Hz) 8.07(1H, bs) 8.48(1H, ddd, J=1, 2, 5Hz) 8.52(1H, dd, J=1, 5Hz) 8.63(1H, d, J=8Hz)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 211/27	(2006.01)	C 0 7 C 211/27	
C 0 7 D 209/48	(2006.01)	C 0 7 D 209/48	Z
C 0 7 D 213/38	(2006.01)	C 0 7 D 213/38	
C 0 7 D 213/61	(2006.01)	C 0 7 D 213/61	
C 0 7 D 233/64	(2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 6
C 0 7 D 261/08	(2006.01)	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 263/32	(2006.01)	C 0 7 D 263/32	
C 0 7 D 271/04	(2006.01)	C 0 7 D 271/04	
C 0 7 D 271/08	(2006.01)	C 0 7 D 271/08	
C 0 7 D 275/02	(2006.01)	C 0 7 D 275/02	
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	C 0 7 D 277/30	
C 0 7 D 277/30	(2006.01)	C 0 7 D 285/06	
C 0 7 D 285/06	(2006.01)	C 0 7 D 285/10	
C 0 7 D 285/10	(2006.01)	C 0 7 D 291/04	
C 0 7 D 291/04	(2006.01)	C 0 7 D 333/46	
C 0 7 D 333/46	(2006.01)	C 0 7 D 339/04	
C 0 7 D 339/04	(2006.01)	C 0 7 D 339/06	
C 0 7 D 339/06	(2006.01)	C 0 7 D 341/00	
C 0 7 D 341/00	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)		

(31)優先権主張番号 特願平5-237188

(32)優先日 平成5年8月31日(1993.8.31)

(33)優先権主張国 日本国(JP)

(72)発明者 大工 嘉治

茨城県土浦市永国 1 1 6 2 - 1 1

(72)発明者 岸 直也

茨城県つくば市稲荷前 9 - 7 つくばね第2寮 2 0 4

(72)発明者 吉田 房代

茨城県牛久市井ノ岡町 2 1 2 4

(72)発明者 野本 研一

茨城県つくば市竹園 1 - 6 - 2 9 0 1 - 5 0 5

(72)発明者 小川 利明

茨城県北相馬郡藤代町宮和田 7 4 0 - 1 - 1 0 1 4

(72)発明者 高村 忠伸

茨城県土浦市乙戸南 2 - 1 2 - 1 2

(72)発明者 野瀬 浩一

茨城県北相馬郡守谷町けやき台 2 - 3 4 - 7

- (72)発明者 富松 幹夫
茨城県つくば市下広岡 6 6 8 - 3 2
- (72)発明者 水野 正則
茨城県鹿島郡波崎町土合北 1 - 1 - 1 7
- (72)発明者 根木 茂人
茨城県つくば市東 2 - 8 - 1 5
- (72)発明者 左右田 茂
茨城県牛久市牛久町 1 6 8 7 - 2 1

審査官 荒木 英則

- (56)参考文献 特開昭 6 3 - 2 0 1 1 6 9 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D231/00-231/52
C07D233/00-233/96
A61K 31/00- 31/80
A61P 1/00- 43/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)