

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6618525号
(P6618525)

(45) 発行日 令和1年12月11日 (2019. 12. 11)

(24) 登録日 令和1年11月22日 (2019. 11. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006. 01)
A 6 1 P 25/24 (2006. 01)
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)
A 6 1 P 25/16 (2006. 01)
A 6 1 P 25/14 (2006. 01)

C O 7 D 231/12 C S P E
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14

請求項の数 35 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-508553 (P2017-508553)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月14日 (2015. 8. 14)
 (65) 公表番号 特表2017-525700 (P2017-525700A)
 (43) 公表日 平成29年9月7日 (2017. 9. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/045413
 (87) 国際公開番号 W02016/025918
 (87) 国際公開日 平成28年2月18日 (2016. 2. 18)
 審査請求日 平成30年8月13日 (2018. 8. 13)
 (31) 優先権主張番号 62/037, 815
 (32) 優先日 平成26年8月15日 (2014. 8. 15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/146, 629
 (32) 優先日 平成27年4月13日 (2015. 4. 13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 514010601
 ヤンセン ファーマシューティカルズ、イ
 ンコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州
 O 8 5 6 O, タイタスビル, トレントン
 ハーバートン ロード 1 1 2 5
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100194423
 弁理士 植竹 友紀子

最終頁に続く

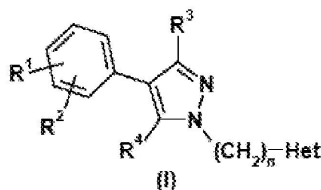
(54) 【発明の名称】 ピラゾール類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

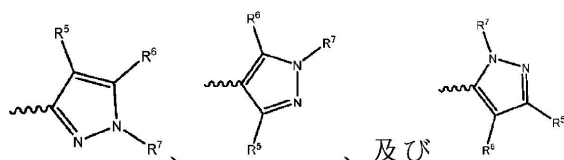
式 (I) :

【化 1】



(式中、
 n は 1 又は 2 であり、
 H e t は、

【化 2】



から選択され、

R^1 及び R^2 は、各々独立に、水素；F、Cl、及びBrから選択されるハロゲン；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ、及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-6} アルコキシ；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 $-S-C_{1-3}$ アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキル；及び $-SF_5$ から選択され、あるいは

10

R^1 及び R^2 は一緒になって、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、5～7員の炭素環式化合物；並びにO、S又はNであり得る1～3つのヘテロ原子を含有し、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、5～7員の複素環を形成し、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素；ハロゲン；少なくとも1つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-5} （ハロ）アルキルから選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とし、

20

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素；ハロゲン；アミノ；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ、及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルコキシ；並びにヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、かつ

R^7 は、水素；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルキル；又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキルである）

30

の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN-酸化物（ただし、

4-プロモ-1,3-ジメチル-5-((4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール；

4-プロモ-1-エチル-3-メチル-5-((4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール；

40

4-プロモ-3-エチル-1-メチル-5-((4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール；及び

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

を除く)。

【請求項2】

nが1である、請求項1に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN-酸化物。

【請求項3】

R^1 及び R^2 の少なくとも1つが水素ではない、請求項1又は2に記載の化合物、又は

50

これらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物。

【請求項4】

R^1 及び R^2 の少なくとも1つが、F、Cl、Br、 C_{1-4} (ハロ)アルキル、 C_{3-6} (ハロ)シクロアルキル、 C_{1-3} (ハロ)アルコキシ、 C_{1-3} (ハロ)アルコキシ- C_{1-3} (ハロ)アルキル、 C_{3-6} (ハロ)シクロアルキル- C_{1-3} (ハロ)アルキル、及び C_{3-6} (ハロ)シクロアルキル- C_{1-3} (ハロ)アルコキシから選択され、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素、F、Cl、Br、及び C_{1-3} (ハロ)アルキルから選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とする、請求項1に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物。

10

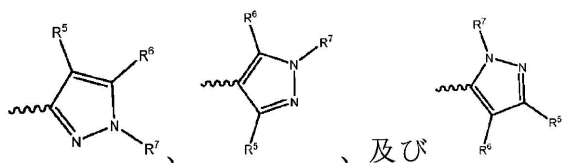
【請求項5】

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素、F、Cl、Br、及び C_{1-3} (ハロ)アルキルから選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とする、請求項1に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物。

【請求項6】

Hetは、

【化3】



20

から選択され；

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素；F；Cl；アミノ；ハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-3} (ハロ)アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル； C_{1-3} (ハロ)アルコキシ； C_{3-6} (ハロ)シクロアルキル；並びに C_{3-6} (ハロ)シクロアルキル- C_{1-3} (ハロ)アルキルから選択され、かつ

30

R^7 は、水素；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} (ハロ)アルコキシ及び C_{3-6} (ハロ)シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} (ハロ)アルキル及び C_{1-3} (ハロ)アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物。

【請求項7】

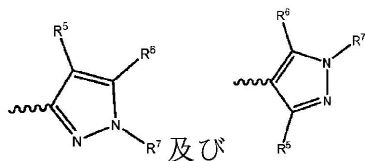
nは1であり、

R^1 及び R^2 は、各々独立に、F、Cl、 C_{1-2} (ハロ)アルキル、及び C_{1-2} (ハロ)アルコキシから選択され、

40

Hetは、

【化4】



から選択され、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素、F、及びClから選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とし、

50

R⁵ 及び R⁶ は、各々独立に、水素、C₁ ~ 3 (ハロ) アルキル、C₃ ~ 6 (ハロ) シクロアルキル、C₃ ~ 6 (ハロ) シクロアルキル、及び C₃ ~ 6 (ハロ) シクロアルキル - C₁ ~ 3 (ハロ) アルキルから選択され、かつ

R⁷ は、水素；ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 3 (ハロ) アルコキシ及び C₃ ~ 6 (ハロ) シクロアルキルから選択される少なくとも 1 つの置換基で任意選択的に置換された、C₁ ~ 3 アルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、C₁ ~ 3 (ハロ) アルキル及び C₁ ~ 3 (ハロ) アルコキシから選択される少なくとも 1 つの置換基で任意選択的に置換された、C₃ ~ 5 シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物。

【請求項 8】

4 - [2 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチルピラゾール、
 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - エチルピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [2 - (1 - エチルピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - (1 - エチルプロピル) - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - シクロペンチル - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、

10

20

30

40

50

1, 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - [2 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 4 - [2 - [4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - エチル - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 4 - [3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、

10

20

30

40

50

4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 1 , 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 , 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - (3 - シクロプロピルフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 1 - メチル - 4 - [[4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - ピラゾール、

10

20

30

40

50

ペンタフルオロ - [3 - [1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール - 4 -
 - イル]] フェニル] - スルファン、
 4 - [2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5
 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジ
 メチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル
 - ピラゾール、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピ
 ラゾール、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール
 、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピ
 ラゾール、
 3 - [[4 - (4 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル -
 ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメ
 チル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメ
 チル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (3 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル -
 ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 ,
 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 -
 メチル - ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [(4 - フェニルピラゾール - 1 - イル) メチル] ピラゾール、
 1 , 3 - ジメチル - 5 - [(4 - フェニルピラゾール - 1 - イル) メチル] ピラゾール
 、及び

10

20

1 - メチル - 5 - [(4 - フェニルピラゾール - 1 - イル) メチル] ピラゾール
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容され
 る塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物。

30

【請求項 9】

4 - [[4 - (3 - ジフルオロメトキシ - 4 - クロロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イ
 ル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [[4 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イ
 ル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾー
 ル - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール -
 1 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1
 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル
] メチル] - 1 H - ピラゾール (マレイン酸塩として) 、及び
 3 - [[4 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチ
 ル] - 1 H - ピラゾール (マレイン酸塩として)

40

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容され
 る塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物。

【請求項 10】

50

4 - (4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール、

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール、

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 ' - メチル - 2 ' H - 1 , 3 ' - ビピラゾール、

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 ' - メチル - 2 ' H - 1 , 3 ' - ビピラゾール、

2 - ((4 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、

3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((5 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール、及び

2 - (1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン

からなる群から選択される化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物。

【請求項 1 1】

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾール、

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、

4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、

4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、及び

4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 3】

治療有効量の請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

第 2 の活性成分を更に含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、

10

20

30

40

50

溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物を含む、NMDA受容体の活動過多に関連する疾病、障害又は病気を治療するための医薬組成物。

【請求項16】

前記疾病、障害又は病気が、双極性障害、大鬱病性障害、及び治療抵抗性鬱病からなる群から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

請求項1に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物を含む、GluN2B受容体により媒介される疾病、障害又は病気の治療のための医薬組成物。

【請求項18】

GluN2B受容体により媒介される前記障害、疾病又は病気が、治療抵抗性の鬱病及び大鬱病性障害からなる群から選択される、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記障害、疾病又は病気が、治療抵抗性の鬱病である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記障害、疾病又は病気が、大鬱病性障害である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項21】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物を含み、それを必要とする患者における疾病、障害又は病気を治療するための医薬組成物。

【請求項22】

前記疾病又は障害が神経若しくは精神障害である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記疾病又は障害が、気分障害、ストレス関連障害、及び神経変性からなる群から選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記ストレス関連障害が、不安障害である、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記神経性障害が、てんかんである、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項26】

医薬の製造のための、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物の使用。

【請求項27】

前記医薬は、NMDA受容体の活動過多に関連する疾病、障害又は病気を治療するためのものである、請求項26に記載の使用。

【請求項28】

前記医薬は、GluN2B受容体により媒介される疾病、障害又は病気の治療のためのものである、請求項26に記載の使用。

【請求項29】

前記医薬は、治療抵抗性の鬱病の治療のためのものである、請求項26に記載の使用。

【請求項30】

前記医薬は、大鬱病性障害の治療のためのものである、請求項26に記載の使用。

【請求項31】

前記医薬は、双極性障害の治療のためのものである、請求項26に記載の使用。

【請求項32】

前記医薬は、神経若しくは精神障害の治療のためのものである、請求項26に記載の使用。

【請求項33】

前記医薬は、気分障害、ストレス関連障害、又は神経変性の治療のためのものである、

10

20

30

40

50

請求項 26 に記載の使用。

【請求項 34】

前記医薬は、不安障害の治療のためのものである、請求項 26 に記載の使用。

【請求項 35】

前記医薬は、てんかんの治療のためのものである、請求項 26 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(優先権)

本出願は、2015年4月13日に提出された米国特許仮出願第62/146,629号及び2014年8月15日に提出された米国特許仮出願第62/037,815号に対する優先権を主張するものであり、これらの出願の全内容は本明細書において参照により援用されている。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、ピラゾール誘導体、並びに様々な疾病及び病気の治療を目的とした、それらピラゾール誘導体の化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

グルタミン酸塩は、脳内に広く分布している主要な興奮性神経伝達物質の1つである。興奮性伝達子としてのグルタミン酸塩の役割が最初に示唆されたのは、グルタミン酸塩の静脈内投与がけいれんを誘発することが観察された1950年代であるが、グルタミン酸作動性神経伝達物質系全体が、その様々な受容体で検出されたのは、多数のアンタゴニストが開発され、あるいは、PCP及びケタミンと同様に、アンタゴニストとして同定された1970年代及び1980年代以降のことである。1990年代においては遂に、分子生物学が、グルタミン酸作動性受容体を分類するための手段となった。

【0004】

グルタミン酸塩は、哺乳類の中枢神経系における主な興奮性神経伝達物質であり、脳において興奮性シナプス伝達を媒介する向イオン性グルタミン酸受容体の亜型が、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体である。NMDA受容体は、脳全体にわたって偏在して分布し、シナプス可塑性、シナプス形成、興奮毒性、記憶獲得及び学習において重要な役割を果たす。NMDA受容体は、静止膜電位にて Mg^{2+} で遮断されるという点で、向イオン性グルタミン酸受容体(AMPA及びカイニン酸受容体)の他の主な亜型とは異なり、高度に Ca^{2+} 透過性であって、2種の別個の神経伝達物質：グルタミン酸塩及びグリシン(又はD-セリン)による同時活性化を必要とする(Traynelis S F et al.,「Pharmacol Rev」.2010;62(3):405~96)。NMDA受容体を介した Ca^{2+} の内向き流束によって、シグナル伝達カスケードが誘発され、シナプス効果の長期増強(LTP)(Berberich S et al.,「Neuropharmacology」2007;52(1):77~86)及び長期抑制(LTD)(Massey, P V et al.,「J Neurosci」.2004;24(36):7821~8)の両方を含むシナプス可塑性の種々の形態に決定的に重要な遺伝子発現が調節される。

【0005】

哺乳類のNMDA受容体の大部分は、必須GluN1ユニット2つ及び可変GluN2受容体サブユニット2つ(それぞれ、GRIN1遺伝子、及び4種あるGRIN2遺伝子のうちの1つによってコードされる)から構成されるヘテロテトラマーを形成する。一方又は両方のGluN2サブユニットは、潜在的にGluN3A又はGluN3Bサブユニットで置換され得る。GRIN1遺伝子生成物が8つのスプライスバリエーションを有するのに対し、4種の別個のGRIN2遺伝子(GRIN2A-D)が存在し、それらのGRI

10

20

30

40

50

N2遺伝子によって4種の別個のGluN2サブユニットがコードされる。GluN1サブユニット上にはグリシン結合部位が存在し、GluN2サブユニット上にはグルタミン酸結合部位が存在する。

【0006】

GluN2サブユニットは、NMDA受容体アセンブリの機能的及び薬理学的特性の判定において主要な役割を果たし、脳の様々な領域内で特異的分布を呈する。例えば、GluN2Bサブユニットは、主として哺乳類成体の脳内の前脳部に発現し(Paoletti P et al., 「Nat Rev Neurosci」. 2013; 14(6): 383~400, Watanabe M et al., 「J Comp Neurol」. 1993; 338(3): 377~90)、学習、記憶処理、気分、注意力、感情及び疼痛知覚に関与する(Cull-Candy S et al., 「Curr Opin Neurobiol」. 2001; 11(3): 327~35)。

【0007】

GluN2B含有NMDA受容体機能を調節する化合物は、双極性障害、大鬱病性障害(Miller OH et al., 「eLife」. 2014; 3:e03581; Li N et al., 「Biol Psychiatry」. 2011; 69(8): 754~61)、治療抵抗性鬱病(Preskorn SH et al., 「J Clin Psychopharmacol」. 2008; 28(6): 631~7)及び他の気分障害(例えば、産後鬱病、季節性感情障害及びこれらに類するもの)、アルツハイマー病(Hanson JE et al., 「Neurobiol Dis」. 2015; 74: 254~62; Li S et al., 「J Neurosci」. 2011; 31(18): 6627~38)、パーキンソン病(Duty S, 「CNS Drugs」. 2012; 26(12): 1017~32; Steece-Collier K et al., 「Exp Neurol」. 2000; 163(1): 239~43; Leaver KR et al., 「Clin Exp Pharmacol Physiol」. 2008; 35(11): 1388~94)、ハンチントン舞踏病(Tang TS et al., 「Proc Natl Acad Sci USA」. 2005; 102(7): 2602~7; Li L et al., 「J Neurophysiol」. 2004; 92(5): 2738~46)、多発硬化症(Grasselli G et al., 「Br J Pharmacol」. 2013; 168(2): 502~17, Farjam M et al., 「Iran J Pharm Res」. 2014; 13(2): 695~705)、認知障害(Wang D et al., 2014, 「Expert Opin Ther Targets Expert Opin Ther Targets」. 2014; 18(10): 1121~30)、頭部損傷(Bullock MR et al., 「Ann N Y Acad Sci」. 1999; 890: 51~8)、脊髄損傷、卒中(Yang Y et al., 「J Neurosurg」. 2003; 98(2): 397~403)、てんかん(Naspolini AP et al., 「Epilepsy Res」. 2012 Jun; 100(1~2): 12~9)、運動障害(例えば、ジスキネジア)(Morissette M et al., 「Mov Disord」. 2006; 21(1): 9~17)、様々な神経変性病(例えば、筋萎縮性側索硬化症(Fuller PI et al., 「Neurosci Lett」. 2006; 399(1~2): 157~61)又は細菌性若しくは慢性感染症に関連する神経変性)、疼痛(例えば、慢性、癌性、術後性及び神経障害性疼痛(Wu LJ and Zhuo M, 「Neurotherapeutics」. 2009; 6(4): 693~702)、糖尿病性神経障害、片頭痛(Peters M et al., 「J Pharmacol Exp Ther」. 2007; 321(2): 564~72)、脳虚血(Yuan H et al., 「Neuron」. 2015; 85(6): 1305~18)、精神分裂症(Grimwood S et al., 「Neuroreport」. 1999; 10(3): 461~5)、脳炎(Dalmau J. et al., 「Lancet Neurol」. 2008

10

20

30

40

50

; 7 (1 2) : 1 0 9 1 ~ 8 .)、自閉症及び自閉症スペクトラム障害 (W o n H . e t a l . , 「 N a t u r e 」 . 2 0 1 2 ; 4 8 6 (7 4 0 2) : 2 6 1 ~ 5)、記憶及び学習障害 (T a n g , Y . P . e t a l . , 「 N a t u r e 」 . 1 9 9 9 ; 4 0 1 (6 7 4 8) : 6 3 ~ 9)、強迫性障害 (A r n o l d P D e t a l . , 「 P s y c h i a t r y R e s 」 . 2 0 0 9 ; 1 7 2 (2) : 1 3 6 ~ 9 .)、注意力欠陥多動性障害 (A D H D) (D o r v a l K M e t a l . , 「 G e n e s B r a i n B e h a v 」 . 2 0 0 7 ; 6 (5) : 4 4 4 ~ 5 2)、並びに中毒性疾患 (例えば、アルコール中毒、薬物中毒) (N a g y J , 2 0 0 4 , 「 C u r r D r u g T a r g e t s C N S N e u r o l D i s o r d 」 . 2 0 0 4 ; 3 (3) : 1 6 9 ~ 7 9 . ; S h e n H e t a l . , 「 P r o c N a t l A c a d S c i . U S A 」 . 2 0 1 1 ; 1 0 8 (4 8) : 1 9 4 0 7 ~ 1 2)を含むがこれらに限定されない、多くの神経障害及び精神障害の治療に有効であり得る。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

N R 2 B 受容体を阻害する化合物が、本明細書に記載されている。

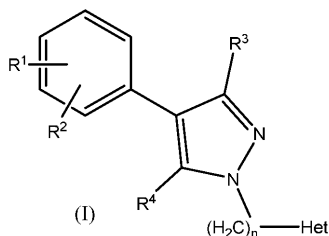
【0009】

一態様では、式 (I) :

【0010】

【化1】

20



の化合物、及びこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、又はN - 酸化物が、本明細書に記載されている。

【0011】

30

本発明はまた、医薬品中に用いられる治療有効量の式 (I) の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN - 酸化物、及び任意選択的に医薬的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。医薬組成物は、ヒト用又は動物用医薬品中に用いることができる。

【0012】

本発明は、N M D A 活動過多、最も好ましくはN R 2 B の活動過多に関連する障害を治療する方法を更に提供するものであり、本方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の式 (I) の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはこれらのN - 酸化物を投与することを含む。

【0013】

40

本発明はまた、それを必要とする患者における中枢神経系障害を治療する方法も提供するものであり、この方法は、前記患者に治療有効量の式 (I) の化合物、若しくはこれらの医薬的に許容される塩を投与することを含む。

【0014】

本発明はまた、本明細書に記載されているいずれの方法にも用いられる化合物を提供する。本発明は、本明細書に記載されているいずれの方法にも用いられる薬剤を調製するための化合物の使用を更に提供するものである。

【0015】

本発明に係る1つ又は2つ以上の実施形態の詳細は、付随する下記の発明を実施するための形態に述べられている。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、発明を実施するため

50

の形態並びに特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【発明を実施するための形態】

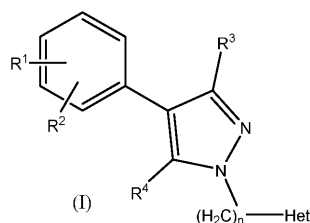
【0016】

例示的な化合物及び組成物

本発明は、とりわけ、式(I)：

【0017】

【化2】



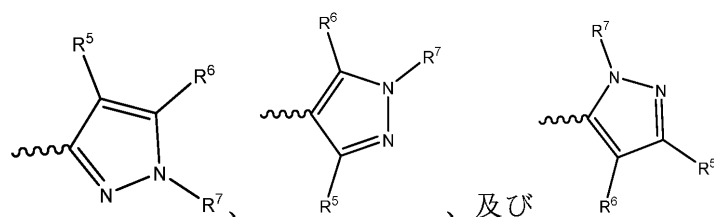
の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN-酸化物を提供するものであり、式中、

n = 1 又は 2 であり、

Het は、

【0018】

【化3】



から選択され；

R¹及びR²は、各々独立に、水素；F、Cl、Brから選択されるハロゲン；直鎖状又は分枝状で、少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、C₁~₆アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₁~₃アルコキシ；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₃~₆シクロアルキル；ヒドロキシ、ハロゲンから選択される少なくとも1つの置換基、例えば、1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、C₃~₆シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₁~₃アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₁~₃アルコキシ；少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、C₁~₆アルコキシ；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₁~₃アルコキシ；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₃~₆シクロアルキル；少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、-O-C₃~₆シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₁~₃アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、C₁~₃アルコキシ；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、-S-C₁~₃アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、-SO₂-C₁~₃アルキル；及び-SF₅から選択され；あるいは

10

20

30

40

50

R^1 及び R^2 は一緒になって、少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ；ハロゲン；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で置換された、 C_{1-3} アルコキシ、から選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基で任意選択的に置換された、5～7員の炭素環式化合物；又はO、S又はNであり得る1～3つのヘテロ原子を含有し、少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ；ハロゲン；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で置換された、 C_{1-3} アルコキシから選択される1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの置換基で任意選択的に置換された、5～7員の複素環を形成し、

10

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素；ハロゲン；及び直鎖状又は分枝状で、少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルキルから選択され；但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、水素を表すことを条件とし；

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素；ハロゲン； C_{1-6} アルキルアミノ及びジ（ C_{1-6} アルキル）アミノをはじめとするアミノ；直鎖状又は分枝状で、ハロゲン、ヒドロキシから選択される少なくとも1つの置換基、例えば、1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；直鎖状又は分枝状で、少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルコキシ；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；及び少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で置換された、 C_{1-3} アルコキシから選択され；かつ

20

30

R^7 は、水素；直鎖状又は分枝状で、少なくとも1つの置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；及び少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で置換された、 C_{1-3} アルコキシから選択される。

40

【0019】

特定の実施形態では、 n は1である。

【0020】

他の実施形態において、 R^1 及び R^2 のどちらか一方は水素を表さない（すなわち、 R^1 及び R^2 が両方とも水素を表すわけではない）。 R^1 及び R^2 は、水素とは異なる場合、フェニル環のメタ位又はパラ位に位置することが好ましい。例えば、フェニル環は、水素以外の置換基を、第3位、第4位、第3位と第4位、又は第3位と第5位に、含有し得、他の全ての位置に水素を置換基として有する。

【0021】

50

幾つかの特定の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、各々独立に、F；Cl；Br；直鎖状又は分枝状で、少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-4} アルキル；例えば、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；例えば、シクロプロピル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ - C_{1-3} アルキル；例えば、メトキシメチル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-3} アルキル；例えば、シクロプロピルメチル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-3} アルコキシ；例えば、シクロプロピルメトキシから選択される。

10

【0022】

他の特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素；F；Cl；Br；直鎖状又は分枝状で、少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；例えば、メチルから選択され；但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とする。

20

【0023】

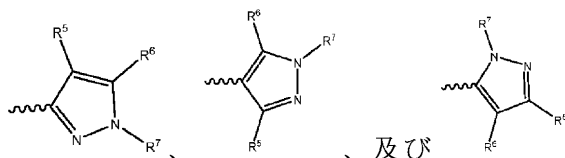
幾つかの実施形態において、 R^3 及び R^4 は両方とも水素である。

【0024】

更に他の実施形態において、Hetは、

【0025】

【化4】



30

から選択され；

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素；F；Cl；アミノ；直鎖状又は分枝状で、ハロゲン原子、ヒドロキシから選択される少なくとも1つの置換基、例えば、1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル；直鎖状又は分枝状で、少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；例えば、メトキシ；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル；並びに少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-3} アルキル；例えば、シクロプロピルメチルから選択され；かつ

40

R^7 は、水素；直鎖状又は分枝状で、ハロゲン、ヒドロキシから選択される少なくとも1つの置換基、例えば、1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピルメチル；

50

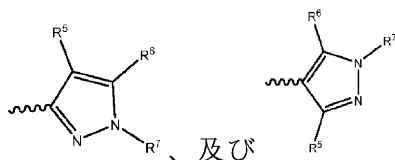
あるいは、少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で置換された、 C_{1-3} アルコキシ；例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルである。

【0026】

幾つかの実施形態において、 n は1であり； R^1 及び R^2 は、各々独立に、F；Cl；2～3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-2} アルキル；最高3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-2} アルコキシから選択され、Hetは、

【0027】

【化5】



であり；

R^3 及び R^4 は、各々独立に水素、F、及びClから選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素を表すことを条件とし；

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素；アミノ；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され；かつ

R^7 は、水素；直鎖状又は分枝状で、ハロゲン、ヒドロキシから選択される少なくとも1つの置換基、例えば、1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルコキシ；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル；及び少なくとも1つの置換基、例えば、ヒドロキシ、ハロゲンから選択される1つ、2つ又は3つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；及び少なくとも1つのハロゲン原子、例えば、1つ、2つ又は3つのハロゲン原子で置換された、 C_{1-3} アルコキシ；例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルから選択される。

【0028】

本発明の具体的な化合物は、限定されないが、

4-[2-[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]エチル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール、

3-[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1-メチルピラゾール、

5-[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾール、

4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール、

4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(2-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾール、

- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾール、
- 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - エチルピラゾール、
- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [2 - (1 - エチルピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
- 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - (1 - エチルプロピル) - ピラゾール、
- 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - シクロペンチル - ピラゾール、
- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾール、
- 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール、
- 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール、
- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
- 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
- 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
- 4 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
- 1 , 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
- 1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
- 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
- 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
- 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
- 4 - [2 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
- 4 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
- 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
- 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
- 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、

10

20

30

40

50

5 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール
 - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 - メチ
 ルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(2 - メチ
 ルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラ
 ザール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 4 - [2 - [4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾ
 ール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - (1 H
 - ピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール
 - 1 - イル] メチル] - 1 - エチル - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(3 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール
 - 1 - イル] メチル] - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール
 - 1 - イル] メチル] - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - エチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1
 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1
 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1
 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - (1 H
 - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 1 , 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾ
 ール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール -
 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール -
 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 , 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾ
 ール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メ
 チル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メ
 チル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メ
 チル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メ
 チル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ルメチル) - ピラゾール、

10

20

30

40

50

5 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - (3 - シクロプロピルフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 1 - メチル - 4 - [[4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - ピラゾール、
 ペンタフルオロ - [3 - [1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール - 4 - イル]] フェニル] - スルファン、
 4 - [2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - (4 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (4 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - (3 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、

10

20

30

40

50

3 - [[4 - (3 - プロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、

5 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、

3 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、

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

1 - メチル - 5 - [(4 - フェニルピラゾール - 1 - イル) メチル] ピラゾール、
4 - [[4 - (3 - ジフルオロメトキシ - 4 - クロロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、

4 - [[4 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、

4 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、

3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール、

3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール、

3 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピラゾール (マレイン酸塩として)、及び

3 - [[4 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピラゾール (マレイン酸塩として) である。

【 0 0 2 9 】

本発明はまた、医薬品中に用いられる治療有効量の式 (I) の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはこれらの N - 酸化物、及び任意選択的に医薬的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。医薬組成物は、ヒト用又は動物用医薬品中に用いることができる。

【 0 0 3 0 】

特定の定義

用語「アルキル」とは、鎖内に 1 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を指す。幾つかの実施形態において、アルキル基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。幾つかの実施形態において、アルキル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。アルキル基の例としては、メチル (Me)、エチル (Et)、n - プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル (t Bu)、ペンチル、イソペンチル、tert - ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に示す教示に照らして上記の例のいずれか 1 つに相当すると見なされる基が挙げられる。幾つかの実施形態において、アルキルとは、直鎖又は分岐鎖炭化水素基を指す。これらの実施形態における具体的な実施例は、メチル、エチル、プロピル (例えば、n - プロピル及びイソプロピル)、ブチル (例えば、n - ブチル及び t - ブチル)、ヘキシル及びこれらに類するものである。

【 0 0 3 1 】

用語「ハロアルキル」とは、鎖内に 1 ~ 12 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 つの水素がハロゲンで置換されている、直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。幾つかの実施形態において、ハロアルキル基は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基である。幾つかの実施形態において、ハロアルキル基は、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基である。1 つの例示的な置換基は、フルオロである。本発明の好ましい置換アルキル基には、トリフルオロメチル基のようなトリハロゲン化アルキル基が挙げられる。ハロアルキルとしては、 CF_3 、 CH_2F 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、及びこれらに類するものが挙げられるが、これらに限

定されない。特定の実施例において、(ハロ)アルキルという用語は、少なくとも1つのハロゲン原子で置換されたアルキルを指す。これらの実施形態の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルが挙げられる。

【0032】

「シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子を有する単環式非芳香族炭化水素基を指す。シクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びこれらに類するものが挙げられる。

【0033】

用語「環状基」には、完全飽和、部分不飽和、及び芳香族炭素環又は複素環が包含され、これらの環には芳香族(「アリール」又は「ヘテロアリール」)又は非芳香族環状基、例えば、少なくとも1つの炭素原子含有環中に少なくとも1つのヘテロ原子を有し得る5～7員の単環式環系が包含される。ヘテロ原子を含有する複素環基は、窒素原子、酸素原子、及び/又は硫黄原子から選択される1つ、2つ、3つ又は4つのヘテロ原子を有し、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化され得、窒素ヘテロ原子は任意選択的に四級化され得る。複素環基は、環又は環系の任意のヘテロ原子若しくは炭素原子に結合され得る。幾つかの実施形態では、複素環の1つ又は2つ以上の炭素原子を酸化することによってカルボニル基が形成される。環状基は、非置換であるか、あるいは1つ又は2つ以上の置換基、例えば、ハロゲン、 C_{1-6} (ハロ)アルキル、 C_{1-6} (ハロ)アルコキシ、OHなどを担持し得る。

【0034】

用語「アルコキシ」は、アルキル基を分子の残部に連結する末端酸素を有する、直鎖又は分岐鎖アルキル基を含む。幾つかの実施形態において、アルコキシ基は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基である。幾つかの実施形態において、アルコキシ基は、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基である。アルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシなどが挙げられる。特定の実施形態において、アルコキシという用語は、単独で用いられるか、又は他の用語と組み合わせて用いられ、式-O-アルキルの基を指す。これらの実施形態におけるアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、*n*-プロポキシ及びイソプロポキシ)、*t*-ブトキシ、ヘキシルオキシ及びこれらに類するものが挙げられる。(ハロ)アルコキシという用語は、少なくとも1つのハロゲン原子で置換されたアルコキシを指す。(ハロ)アルコキシ基の例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシが挙げられる。

【0035】

用語「複素環」とは、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子を任意選択的に含有する、単環式又は二環式炭化水素環構造を表す。複素環は、環中に2～10個の炭素原子を有し得る。

【0036】

用語「ハロゲン」は塩素、フッ素、臭素、又はヨウ素を表す。用語「ハロ」又は「ハロゲン原子」は、クロロ、フルオロ、ブロモ、又はヨードを表す。特定の実施形態において、ハロとは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、特にフッ素、塩素及び臭素、より具体的にはフッ素及び塩素を指す。

【0037】

「ベンジル」及び-CH₂-フェニルは、互換可能に用いられる。

【0038】

「G1uN2B受容体」とは、G1uN2B又はNR2Bサブユニットを含有するNMDA受容体を指す。

【0039】

「医薬的に許容される」は、連邦政府若しくは州政府の規制当局又は米国以外の国の該当する当局により承認された又は承認可能であること、あるいは動物における、より具体的にはヒトにおける使用について米国薬局方又は他の一般的に認知されている薬局方に列

10

20

30

40

50

挙げられていることを意味する。特定の実施形態において、「医薬的に許容される」とは、健全な医療良識の範囲内に包含され、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしに、妥当な有益性／危険性の比に見合う、ヒト及び動物の組織と接触した使用に適した化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指す。

【0040】

式(I)の化合物は、同様に本発明の範囲内に含まれる塩を形成し得る。特に明記しない限り、本明細書中の式(I)の化合物に対する参照は、その塩類に対する参照を含むものと理解される。様々な実施形態において、本明細書中に用いられている「塩(類)」という用語は、無機酸及び／若しくは有機酸、及び塩基を用いて生成された酸性塩及び／又は塩基性塩を示す。双極性イオン(内錯塩又は分子内塩)は、本明細書中に用いられている「塩(類)」という用語に包含される(かつ、例えば、化合物がカルボキシル基のような酸残基を含んで、形成され得る)。また、アルキルアンモニウム塩のような第四級アンモニウムも、本明細書中に含まれる。式(I)の化合物の塩は、例えば、塩が沈殿する培地等で、又は水性培地等で、化合物を或る量の(例えば、当量の)酸又は塩基と反応させ、続いて、凍結乾燥させることにより、形成され得る。

【0041】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩(例えば、トリフルオロ酢酸などの酢酸又はトリハロ酢酸を用いて形成されるものなど)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩(hemisulfates)、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、ペルオキシ硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(硫酸から形成されるものなど)、スルホン酸塩(本明細書中で述べたものなど)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えば、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、及びこれらに類するものが挙げられる。

【0042】

例示的な塩基性塩(例えば、化合物にカルボキシル基などの酸性残基を含んで形成されるもの)としては、アンモニウム塩；ナトリウム、リチウム、及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；有機塩基(例えば、有機アミン)を有する塩、例えば、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミン；並びにアミノ酸を有する塩、例えば、アルギニン、リジン及びこれらに類するものが挙げられる。塩基性窒素含有基は、例えば、低級アルキルハロゲン化物(例えば、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、及び硫酸ジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物)、ハロゲン化アラルキル(例えば、ベンジル及び臭化フェネチル)、並びにその他等の薬剤で四級化され得る。

【0043】

「医薬的に許容される塩」は、医薬的に許容されていて、かつ親化合物の所望の薬理的活性を有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は、非毒性であり、無機又は有機酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。そのような塩としては、具体的には(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸を含んで形成される酸付加塩；又は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、

メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンホスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸を含んで形成される酸付加塩；あるいは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、又はアルミニウムイオン；又は、有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなど）との配位結合物（coordinates）のいずれかで置換されたときに形成される塩が挙げられる。更なる塩類としては、あくまで例示にすぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど、化合物が塩基性官能基を含有する場合は、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩のような非毒性の有機酸又は無機酸の塩が挙げられる。

10

【0044】

特定の実施形態において、「医薬的に許容される塩」とは、親化合物が、既存の酸又は塩基部分をその塩形態に変換することによって改質される、本開示の化合物誘導体を指す。医薬的に許容される塩類の例としては、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩；及びこれらに類するものが挙げられる。本発明に係る医薬的に許容される塩としては、例えば、非毒性無機酸又は有機酸から形成された親化合物の、従来の非毒性塩が挙げられる。本発明に係る医薬的に許容される塩は、従来の化学方法によって、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。そのような塩は、一般的に、それらの化合物の遊離酸又は塩基形態を、水中若しくは有機溶媒中、又はその両方の混合物中で、化学量的な量の適切な塩基又は酸と反応させることにより、調製できる。一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性培地が、好ましい。好適な塩類の一覧は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及び「Journal of Pharmaceutical Science」, 66, 2 (1977)に見出される。

20

30

【0045】

「医薬的に許容されるビヒクル」は、本発明の化合物と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤又は担体を指す。「医薬的に許容される賦形剤」は、薬理学的組成物に添加されるか、さもなければ薬剤の投与を容易にする賦形剤、担体、又は希釈剤として用いられかつ該薬剤と相溶する、例えば、不活性物質のような、毒性を有さず、生物学的に許容され、かつ別様に被験対象に投与するうえで生物学的に適した物質を指す。賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及び様々な種類のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【0046】

「被験対象」にはヒトが含まれる。用語「ヒト」、「患者」、及び「被験対象」は、本明細書において互換可能に使用されている。

【0047】

何らかの疾患又は障害を「治療すること」又はそれらの「治療」は、一実施形態において、疾患又は障害を寛解させること（すなわち、疾患又は少なくとも1つのその臨床症状の進展を阻止する又は低減させること）を指す。別の実施形態において、「治療する」又は「治療」は、被験対象により認識され得ない少なくとも1つの身体的パラメータを寛解させることを指す。なお別の実施形態において、「治療する」又は「治療」は、身体的（例えば、認識される症状の安定化）、生理的（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれか又はその両方において、疾患又は障害を調節することを指す。なお別の実施形

50

態において、「治療する」又は「治療」は、疾患又は障害の発症を遅延することを指す。

【0048】

本発明による治療方法では、そのような疾病、障害、又は病気に罹患しているか、あるいはそれを有すると診断された被験対象に、治療有効量の本発明による医薬品を投与する。「治療有効量」とは、指定の疾病、障害、又は病気に対する当該の治療を必要とする患者において、概ね所望される治療的若しくは予防的効果を得るのに十分な量又は用量を意味する。本発明の化合物の有効量又は用量は、モデリング、用量漸増試験又は臨床試験などの常法によって、並びに、例えば、投与様式、投与経路又は薬物送達；化合物の薬物動態；疾病、障害、は病気の重症度及び経過；被験対象が以前又は現在受けている治療；被験対象の健康状態及び薬剤への応答；並びに治療する医師の判断などの日常的要素を考慮に入れることによって、確定することができる。用量の例は、被験対象の体重1kg当たり化合物約0.001～約200mg/日、好適には約0.05～100mg/kg/日、又は1回若しくは分割用量単位（例えば1日2回、1日3回、1日4回）で約1～35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトの場合では、適切な投薬量の例示的な範囲は、約0.05～約7g/日又は約0.2～約2.5g/日である。

10

【0049】

「本発明の化合物」、「本発明の化合物」及び同等の表現は、本明細書に記載されている式(I)の化合物を包含することが意図され、この表現は、文脈が容認する場合、医薬的に許容される塩、多形体、N-酸化物、溶媒和物、例えば水和物を含む。同様に、中間体への言及は、それら自体が特許請求されていても、いなくても、それらの塩及び文脈が容認する場合は溶媒和物を包含することが意図される。

20

【0050】

更に、本発明は、不斉炭素原子を含有する本発明の化合物の事例においてD形態、L形態、及びDとLとの混在に関し、また、1つを超える不斉炭素原子が存在する事例においてジアステレオマー形態に関する。不斉炭素原子を含有し、かつ概してラセミ化合物として生じる本発明の化合物は、公知の方法で、例えば、光学活性な酸を使用して、光学活性異性体に分離され得る。しかしながら、また、最初から、光学活性な出発物質を使用し、次いで、対応する光学活性化合物又はジアステレオマー化合物を、最終生成物として得ることが可能である。

【0051】

30

また、本発明の化合物には、互変異性形も含まれる。単一結合と隣接する二重結合とのスワップにより、互変異性形態が生ずると共に、同時にプロトンが遊走する。互変異性形態には、同じ実験式及び全電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が包含される。例示的なプロトトロピー互変異性体としては、ケトン-エノールの対、アミド-イミド酸の対、ラクタム-ラクチムの対、アミド-イミド酸の対、エナミン-イミンの対、及び環状形態が挙げられ、これらのプロトトロピー互変異性体では、複素環系、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、及び1H-及び2H-ピラゾールの2つ以上の位置がプロトンで占有され得る。互変異性形態は、平衡状態にあるか、又は適切な置換により、立体配置的に一形態にロックされ得る。

40

【0052】

また、本発明の化合物には、中間体又は最終的な化合物において発生する原子の全ての同位体も包含され得る。同位体には、原子番号が同じで質量数が異なる原子が包含される。例えば、水素の同位体としては、三重水素及び重水素が挙げられる。

【0053】

また、式(I)の化合物の溶媒和物及び水和物、並びにこれらの医薬的に許容される塩類の溶媒和物、多形体、N-酸化物、及び水和物も包含される。

【0054】

本明細書に用いられている「化合物」という用語は、特に明記しない限り、描写されている構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を包含することを意

50

味する。

【0055】

本明細書において、用語「同位体変種」は、そのような化合物を構成する1個又は2個以上の原子に、不自然な割合の同位体を含有する化合物を指す。例えば、或る化合物の「同位体変種」は、放射性標識する、すなわち、例えば、重水素(^2H 又は D)、炭素13(^{13}C)、窒素15(^{15}N)などの1つ又は2つ以上の非放射性若しくは放射性同位体を含むことができる。そのような同位体置換が行われる化合物において、存在する場合は以下の原子は、例えば、任意の水素が ^2H / D であり得る、任意の炭素が ^{13}C であり得る、又は任意の窒素が ^{15}N であり得るようになり得ること、及びそのような原子の存在又は配置は、当業者によって決定され得ることが理解される。同様に、本発明は、例えば、得られる化合物が薬剤及び/又は基質組織分布研究に使用され得る場合に、放射線同位体による同位体変種の調製を含むことができる。本発明の放射標識化合物は、単光子放出コンピュータ断層撮影法(SPECT)などの診断法にて使用することができる。放射性同位体の三重水素(すなわち ^3H)及び炭素-14(すなわち ^{14}C)は、取り込みが容易でしかも検出手段としてすぐに使えるという点で特に有用である。更に、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N のような陽電子放出同位体により置換されている化合物を調製することもでき、基質受容体占有率を検査する陽電子放出断層撮影法(PET)研究に有用である。

10

【0056】

本発明の化合物の全ての同位体変種は、放射性であっても、なくても、本発明の範囲内に包含されることが意図される。一態様において、本明細書には、式Iの化合物の重水素化又は三重水素化類似体が提供されている。

20

【0057】

同じ分子式を有するが性質において異なるか、又はその原子の結合の配列において異なるか、又は空間におけるその原子の配置において異なる化合物を、「異性体」と呼ぶことも、理解される。空間におけるその原子の配置において異なる異性体を、「立体異性体」と呼ぶ。

【0058】

互いの鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオマー」と呼び、互いの重ね合わせられない鏡像である立体異性体を、「エナンチオマー」と呼ぶ。化合物が不斉中心を有するとき、例えば、4つの異なる基に結合している場合、1対の鏡像異性体が可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置を特徴とすることができ、カーン・プレログのR-及びS-順位則によって記述されるか、又は分子が偏光面を回転させる様式によって、右旋性若しくは左旋性(すなわち、それぞれ(+)又は(-)異性体)として指定される。キラル化合物は、個々のエナンチオマー又はその混合物として、存在し得る。等比率のエナンチオマーを含む混合物を、「ラセミ混合物」と呼ぶ。

30

【0059】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の相互交換可能な形態であり、水素原子及び電子の置き換えにおいて変動する化合物をいう。したがって、2つの構造は、電子及び原子(通常、H)の移動を通して、等価であってもよい。例えば、エノール及びケトン、酸又は塩基のいずれかによる処理によって迅速に相互変換するので、互変異性体である。互変異性の別の例は、フェニルニトロメタンの酸形態及びニトロ形態であって、これらは、酸又は塩基による処理により、同様に形成される。

40

【0060】

互変異性体形態は、目的の化合物の最適な化学的反応性及び生物学的活性の達成に関連し得る。

【0061】

本発明の化合物はまた、「回転異性体」、すなわち、異なる配座に至る回転が妨害されて、それによって1つの配座異性体からもう1つの配座異性体に変換するための回転エネルギー障壁が克服される場合に起こる配座異性体としても存在し得る。

【0062】

50

本発明の化合物は、１つ又は２つ以上の不斉中心を備え得るため、そのような化合物は、個体（Ｒ）-若しくは（Ｓ）-立体異性体又はこれらの混合物として生成され得る。

【００６３】

そうでないことが示されない限り、明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は呼称は、個々のエナンチオマーと、それらのラセミ混合物又はそれ以外の混合物との両方を含むことを意図する。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当該分野で周知である。

【００６４】

幾つかの実施形態において、本化合物は、プロドラッグとして提供され得る。本明細書中に用いられている用語「プロドラッグ」は、被験対象に投与した際、代謝過程又は化学工程による化学変換を経て、式（Ｉ）の化合物又はその塩及び／若しくは溶媒和物を生ずる化合物を示す。

【００６５】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物、及びこれらの塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」とは、化合物が、形成された若しくは検出された環境から少なくとも部分的に又は実質的に分離されていることを意味する。例えば、本発明の化合物に富む組成物は、部分分離の範疇に含まれ得る。実質的分離の範疇に含まれ得るのは、本発明の化合物若しくはこれらの塩を、少なくとも約５０重量％、少なくとも約６０重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約８０重量％、少なくとも約９０重量％、少なくとも約９５重量％、少なくとも約９７重量％、又は少なくとも約９９重量％含有する組成物である。

【００６６】

本明細書において、語句「任意選択的に置換された」とは、置換されていない場合もあれば又は置換されている場合もあることを意味する。本明細書において、用語「置換」とは、水素原子が除去されかつ置換基で置換されていることを意味する。所定の原子における置換は、原子価による制限を受ける。

【００６７】

本発明による化合物は、治療的に用いることができる薬理学的に重要な特性を有することが見出されている。本発明の化合物は、単独で使用することも、互いに組み合わせて使用することも、又は他の活性化合物と組み合わせて使用することもできる。式（Ｉ）の化合物は、ＮＭＤＡ（Ｎ-メチル-D-アスパラギン酸）受容体の阻害剤、より具体的にはＮＭＤＡ　NR2B受容体の亜型に特異的な阻害剤であり得る。したがって、本発明の化合物及びその塩、また、それらの化合物又はそれらの塩を含む医薬製剤は、NR2B受容体の活動過多に関連する、それに付随する、及び／若しくはそれに包含される障害、並びに／又はNR2B受容体を阻害することが重要とされる障害の治療並びに予防の目的に使用できることは、本発明の主題の一部分である。

【００６８】

様々な実施形態において、本発明の化合物は、NR2B受容体阻害剤であり、IC₅₀値<10μM、好ましくは1μM、より好ましくは100nMである。

【００６９】

例示的な治療法

これらの塩、溶媒和物及び水和物を包含する本発明の化合物は、ヒトをはじめとする哺乳類の中樞神経系障害を治療する目的に使用できる。

【００７０】

より具体的には、本発明は、神経障害及び精神障害の治療に関し、これらの障害としては、限定されないが、（１）気分障害又は気分（感情性）障害；（２）不安障害をはじめとする神経性ストレス関連及び身体表現性障害；（３）心理的発育障害；（４）生理的攪乱及び身体的要因に関連する行動症候群；（５）錐体路外障害及び運動障害；（６）偶発発作性障害、及び発作性障害、てんかん；（７）疼痛；（８）神経変性形態；（９）脳血管疾患、急性及び慢性；及び何らかの脳血管疾患後遺症が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

本発明に従って治療され得る気分障害又は気分（感情性）障害の例としては、限定されないが、例えば、鬱病、軽躁病、躁病、及び混在形態などのⅠ型双極性障害；ⅠⅠ型双極性障害；単発性抑鬱性若しくは再発性大鬱病性障害、小鬱病性障害、分娩後発症の鬱病性障害、精神病性症状を伴う鬱病性障害などの鬱病性障害；循環気質、気分変調、躁鬱寛解期；及び月経前不快気分障害などの持続性気分障害が挙げられる。

【 0 0 7 2 】

本発明に従って治療され得る神経性、ストレス関連及び身体表現性障害に属する障害の例としては、限定されないが、不安障害（例えば、全身性不安障害；広場恐怖、特定の恐怖症、社会恐怖症、慢性不安障害を伴う又は伴わないパニック障害）；強迫性障害；外傷後ストレス障害（PTSD）などの重篤なストレスに対する反応及び適応障害；他の神経性障害、例えば、非人格化 - 現実感喪失症候群が挙げられる。

10

【 0 0 7 3 】

本発明に従って治療され得る心理的発育障害の例としては、限定されないが、アスペルガー症候群及びレット症候群、精神遅滞及び常同運動に関連する自閉障害、小児自閉症及び過活動性障害、特定の運動機能発達障害、特定のスカラースキル発達障害を含むがこれらに限定されない、広汎性発達障害が挙げられる。

【 0 0 7 4 】

本発明を用いて治療され得る生理的攪乱及び身体的要因に関連する行動症候群の例としては、分娩後及び産後鬱病を含むがこれらに限定されない産褥関連の精神障害及び行動障害；神経性食欲不振症及び神経性過食症を含むがこれらに限定されない、摂食障害が挙げられる。

20

【 0 0 7 5 】

本発明に従って治療され得る錐体路外障害及び運動障害の例としては、限定されないが、パーキンソン病；第2のパーキンソニズム、例えば、脳炎後パーキンソニズム；他の障害に包含されるパーキンソニズム；レビー小体病；大脳基底核の変性疾患；振戦、本態性振戦及び薬物誘発性振戦、筋クローヌス性、舞蹈病及び薬物誘発性舞蹈病、薬物誘発性チック及び器質因性チック、薬物誘発性急性ジストニア、薬物誘発性遅発性ジスキネジア、エルドーバ誘発性ジスキネジアを含むがこれらに限定されない他の錐体外路障害及び運動障害；神経遮断薬悪性症候群（NMS）、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、神経遮断薬誘発性早発性又は急性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性アカシジア、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性振戦を含むがこれらに限定されない神経遮断薬誘発性運動障害；脚不穩症候群、スティッフマン症候群が挙げられる。

30

【 0 0 7 6 】

本発明に従って治療され得る大脳基底核の機能不全及び／又は変性を伴う運動障害の更なる例としては、限局性ジストニア、多発性限局性若しくは分節性ジストニアを含むがこれらに限定されないジストニア；捻転ジストニア、半球状、全身性、及び遅発性ジストニア（精神薬理学薬物により誘発される）が挙げられるが、これらに限定されない。限局性ジストニアとしては、顎部ジストニア（斜顎）、眼瞼けいれん（眼瞼のけいれん）、四肢ジストニア（書痙などの四肢のけいれん）、顎口腔ジストニア及びけいれん性発声障害（声帯のけいれん）が挙げられる。

40

【 0 0 7 7 】

本発明に従って治療され得る偶発発作性障害、及び発作性障害の例としては、限定されないが、てんかん、例えば、局在関連の（限局性）（局所的）特発性てんかん及び限局性発症の発作を伴うてんかん性症候群；局在関連の（限局性）（局所的）症候てんかん及び単純局所発作を伴うてんかん性症候群；局在関連の（限局性）（局所的）症候てんかん及び複合局所発作を伴うてんかん性症候群；乳児期筋クローヌス性てんかん、新生児けいれん（家族性）、小児欠神てんかん（ピクノレプシー）、覚醒時大発作を伴うてんかん、欠神てんかん、筋クローヌス性てんかん（衝撃的小発作）及び非特異性の無緊張症、間代性

50

、ミオクローヌス性、強直性、強直性・間代性てんかん発作を含むがこれらに限定されない全身性特発性てんかん及びてんかん性症候群などが挙げられる。

【0078】

本発明に従って治療され得る更なるてんかんの例としては、限定されないが、ミオクローヌス欠損てんかん、ミオクロニー失立発作てんかん、乳児けいれんてんかん、レノックス・ガストー症候群、サラーム攻撃、症候性早期ミオクロニー脳症、ウェスト症候群、小発作及び大発作；てんかん重積状態が挙げられる。

【0079】

疼痛の例としては、限定されないが、持続性身体表現性障害などの心理的要因に関連する疼痛性障害；急性、慢性、及び慢性難治性疼痛、頭痛；背痛、歯痛、腹痛、腰痛、関節痛を含むがこれらに限定されない生理学的経過及び身体疾患に関連する急性及び慢性疼痛；リウマチ、筋肉痛、神経痛及び線維筋痛を含むがこれらに限定されない筋骨格系及び結合組織の疾病に関連する急性及び慢性疼痛；神経、神経根及び叢障害（例えば、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、疼痛を伴う幻肢症候群、手根管症候群、座骨神経の病変、糖尿病性単神経障害）に関連する急性及び慢性疼痛；末梢神経系の多発性神経障害及び他の障害（例えば、遺伝性及び特発性神経障害、炎症性多発性神経障害、薬物、アルコール又は毒剤により誘発される多発性神経障害、腫瘍性疾患における多発性神経障害、糖尿病性多発性神経障害）に関連する急性及び慢性疼痛が挙げられる。

【0080】

神経変性の形態を含む疾病の例としては、限定されないが、急性神経変性（例えば、卒中、広汎性及び局所性脳損傷、硬膜外、硬膜下及びくも膜下出血などの頭蓋内脳損傷）；並びに慢性神経変性（例えば、アルツハイマー病、ハンチントン病、及びALS）が挙げられる。

【0081】

脳血管疾患の例としては、限定されないが、くも膜下出血、脳内出血及び他の非外傷性頭蓋内出血；脳梗塞、卒中；前大脳動脈並びに大脳動脈の閉塞及び狭窄（脳梗塞に帰結しないもの）；脳動脈解離、脳動脈瘤、脳アテローム性動脈硬化症、進行性血管白質脳症、高血圧性脳症、頭蓋内静脈系の非化膿性血栓症、脳動脈炎、脳アミロイド血管障害、並びに脳血管疾患の後遺症が挙げられる。

【0082】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN-酸化物の投与は、疾病の予防（例えば、疾病、病気若しくは障害の素因を生じ得るが、障害の病理又は徴候を未だ経験していない個体、あるいはこれを呈していない個体における、疾病、病気若しくは障害の予防）に、効果的である。

【0083】

例示的な医薬組成物

本発明は、医薬品（例えばヒト用又は動物用医薬品）に使用するための、治療有効量の式Iの化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN-酸化物を含む医薬組成物を、更に提供するものである。幾つかの実施形態において、本組成物は、医薬的に許容される担体を更に含む。

【0084】

医薬組成物を生成するための生理学的に許容される担体、希釈物及び/又はアジュバントに加えて、本発明による化合物、若しくはこれらの塩、溶媒和物、又はこれらのプロドラッグが有効量使用される。活性化合物の用量は、患者の投与経路、年齢及び体重、治療対象となる疾病の性質及び重篤度、並びに類似の要因に応じて異なる場合がある。1日用量は、単回投与として1回投与するのでもよいし、あるいは2回以上の1日用量に細分してもよく、概して0.001～5000mgである。特に好ましくは0.1～3000mg、例えば、1～2000mgの1日用量を投与する。

【0085】

好適な投与形態は、経口、非経口、静脈内、筋内、局所、吸入、経鼻、及び舌下製剤で

10

20

30

40

50

ある。特に好ましいのは、本発明による化合物の経口投与製剤、非経口（例えば、静脈内若しくは筋内）投与製剤、経鼻製剤（例えば、乾燥粉末）又は舌下製剤を利用することである。慣習的なガレナス製剤形態、例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル、分散性粉末、粒状体、水溶液、アルコール含有水溶液、水性若しくは油性懸濁液、シロップ、ジュース、又はドロップを用いてもよい。

【0086】

固体医薬品形態は、不活性成分及び担体物質、例えば、炭酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、乳糖、デンプン、マンニトール、アルギン酸塩、ゼラチン、グアーガム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、メチルセルロース、タルク、高分散ケイ酸、シリコーン油、高分子脂肪酸（例えば、ステアリン酸）、ゼラチン、寒天、又は植物性若しくは動物性脂肪、又は固体高分子ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）を含み得；経口投与に好適な製剤は、所望される場合、付加的な香味料及び／又は甘味剤を含み得る。

10

【0087】

液状医薬品形態は、滅菌可能であり、かつ／又は、適宜に、防腐剤、安定剤、湿潤剤、浸透剤、乳化剤、展着剤、溶媒、塩、糖若しくは糖アルコール（浸透圧調整用若しくは緩衝用）などの補助剤、並びに／又は粘度調整剤を含む。

【0088】

そのような添加物の例は、酒石酸塩及びクエン酸塩緩衝液、エタノール及び金属イオン封鎖剤（例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸及びその非毒性塩）である。高分子ポリマー、例えば、液状ポリエチレン酸化物、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デキストラン、又はゼラチンは、粘度の調整に好適である。固体担体物質の例は、デンプン、乳糖、マンニトール、メチルセルロース、タルク、高分散ケイ酸、高分子脂肪酸（例えば、ステアリン酸）、ゼラチン、寒天、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、動物性及び植物性脂肪、並びにポリエチレングリコールのような固体高分子ポリマー類である。

20

【0089】

非経口投与又は局所投与用の油性懸濁液は、例えば、パルミチン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ミリスチン酸、ベヘン酸、ペンタデカン酸、リノール酸、エライジン酸、ブラシジン（brasidic）酸、エルカ酸、又はオレイン酸のような脂肪酸鎖中に、8～22個の炭素原子を有する液状脂肪酸エステルなどの植物性油脂、合成油脂又は半合成油脂であってもよく、当該の脂肪酸は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール又はこれらの異性体、グリコール又はグリセロールのような、1～6個の炭素原子を有する一価～三価アルコールでエステル化される。そのような脂肪酸エステルの例は、市販のミグリオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ポリエチレングリコール6-カプリン酸、飽和脂肪族アルコールのカプリル酸ノカプリン酸エステル、トリオレイン酸ポリオキシエチレングリセロール、オレイン酸エチル、とりわけ、例えば、人工ダックテール腺脂肪、ココナッツ脂肪酸イソプロピルエステル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、乳酸エチル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピル、ポリオール脂肪酸エステルなどの蠟状脂肪酸エステル類である。粘度の異なるシリコーン油、又は脂肪族アルコール、例えば、イソトリデシルアルコール、2-オクチル-ドデカノール、セチルステアリルアルコール若しくはオレイルアルコール、又は脂肪酸、例えば、オレイン酸もまた好適である。なお更に、ヒマシ油、甘扁桃油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、落花生油、又はダイズ油などの植物油を使用することも可能である。

30

40

【0090】

好適な溶媒、ゼラチン化剤及び可溶化剤は、水又は水混和性溶媒である。好適な物質の例は、エタノール又はイソプロピルアルコールなどのアルコール類、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール、ポリエチレングリコール、フタル酸塩、アジピン酸塩、プロピレングリコール、グリセロール、ジ又はトリプロピレングリコール、蠟、メチルセロソ

50

ルブ、セロソルブ、エステル、モルフォリン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、シクロヘキサノンなどである。

【0091】

セルロースエーテルは、水又は有機溶媒（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース又はエチルセルロース、又は溶性デンプン）の両方に溶解し、又は膨張し得るため、フィルム形成剤として使用できる。

【0092】

ゼラチン化剤とフィルム形成剤との混合もまた、完全に可能である。この事例において、特に、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸及びこれらの塩、アミロペクチンセミグリコール酸ナトリウム、アルギン酸又はアルギン酸プロピレングリコールなどのイオン巨大分子が、ナトリウム塩、アラビアゴム、キサンタンガム、グアーガム、又はカラゲナンとして使用される。追加的な製剤助剤として、グリセロール、粘着力の異なるパラフィン、トリエタノールアミン、コラーゲン、アラントイン及びノバンチソル（novantisolic）酸を用いることができる。また、調合を行うには、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪族アルコールエーテル硫酸塩、ジ - Na - N - ラウリル - - イミノジプロピオン酸塩、ポリエトキシ化ヒマシ油又はモノオレイン酸ソルピタン、モノステアリン酸ソルピタン、ポリソルベート（例えば、ツイーン）、セチルアルコール、レシチン、モノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸ポリオキシエチレン、アルキルフェノールポリグリコールエーテル、塩化セチルトリメチルアンモニウム、又はモノ/ジアルキルポリグリコールエーテルオルトリン酸モノエタノールアミン塩の界面活性剤、乳化剤又は湿潤剤を使用する必要がある場合もある。エマルジョンを安定化させるための、安定剤（モンモリロナイト又はコロイド状ケイ酸など）、又は、例えば活性物質の分解を防ぐための抗酸化剤（例えばトコフェロール、又はブチルヒドロキシアニソール）、又は p - ヒドロキシ安息香酸エステルのような保存料を、同様に、所望される製剤を調製する際に使用できる。

【0093】

非経口投与用製剤は、アンプル又はバイアルなどの個別用量単位形態とすることができる。溶液としては、活性化合物の水溶液、好ましくは水性溶液、特に等張溶液及び懸濁液を使用するのが好ましい。これらの注入形態は、すぐに使える製剤として利用することもできるし、又は活性化合物、例えば、該当する場合、他の固体担体物質を含有する凍結乾燥物を、所望される溶媒又は懸濁化剤と混合することによって、使用の直前に調製することもできる。

【0094】

経鼻製剤は、水性若しくは油性溶液、又は水性若しくは油性懸濁液として存在し得る。それらは、また、使用前に好適な溶媒又は懸濁化剤を用いて調製される凍結乾燥物としても存在し得る。

【0095】

吸入可能な製剤は、粉末、溶液又は懸濁液として存在し得る。吸入可能な製剤は、例えば、乳糖等の好適な製剤助剤と活性成分との混合物のような、粉末の形態のものが好ましい。

【0096】

製剤は、慣習的な抗菌及び無菌状態の下で生成、分取され、封入される。

【0097】

上述されているように、本発明の化合物は、更なる活性薬剤、例えば、中枢神経系障害の治療に有用な治療活性化合物を用い、併用療法として投与され得る。本発明における例示的な化合物としては、限定されないが、

三環系抗鬱薬、例えば、イミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン、

四環系抗鬱薬、例えば、ミアンセリン、

セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、例えば、ベンラフ

10

20

30

40

50

アキシン、

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、例えば、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、

モノアミンオキシダーゼ阻害剤、例えば、トラニルシプロミン、モクロベミド、及び

他の抗鬱薬、例えば、オキシトリプタン、アゴメラチン、が挙げられる。

【0098】

併用療法では、単一用量形態にて幾つかの活性成分を含有する組成物として、及び/又は個別用量形態にて個体活性成分を含有するキットとして、活性成分を調合できる。併用療法に用いられる活性成分は、同時投与してもよいし、又は別個に投与してもよい。

10

【0099】

前述の明細書は、あくまで例示を目的として提供される実施例とともに、本発明の原理を教示するが、本発明の実践は、以下の特許請求の範囲及びそれらの均等物の範囲内に含まれる全ての通常の変形、改作及び/又は修正を包含することが理解されるであろう。

【実施例】

【0100】

化学名は、ChemDraw Ultra 12.0 (Cambridge Software Corp., Cambridge, MA) 又は ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry) を使用して生成した。本化合物が単一のエナンチオマーであることは (R/S*) の接頭辞で示してあるが、図示されている立体化学は任意的なものであって、絶対立体化学を断定したものではない。

20

【0101】

略語：

本明細書で使用される略語及び頭字語は以下の通りである。

【0102】

【表 1 - 1】

頭字語	用語
ACN	アセトニトリル
aq	水性
Au(III)Cl ₃	塩化金(III)
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩
br.	ブロード
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
CsF	フッ化セシウム
CuI	ヨウ化銅(I)
DCE	1, 2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
dd	二重線の二重線
ddd	二重線の二重線の二重線
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dt	三重線の二重線
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et ₃ N	トリエチルアミン
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
HCl	塩化水素
H ₂ O	水
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
HPLC	高圧液体クロマトグラフィ
Hz	ヘルツ
J	結合定数
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム
LiCl	塩化リチウム
LiOH	水酸化リチウム
M	モル濃度
M	マルチプレット
m/z	質量電荷比
MeOH	メタノール
mg	ミリグラム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
MHz	メガヘルツ
min	分
mL	ミリリットル
mm	ミリメートル

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

頭字語	用語
mmol	ミリモル
MS	質量分析
MsCl	塩化メタンスルホニル
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
N	規定
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NBS	N-ブロモコハク酸イミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
NFBS	N-フルオロベンゼンスルホンイミド
NH ₃	アンモニア
NMR	核磁気共鳴
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(dtbpf) ₂ Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
ppm	パート・パー・ミリオン
q	四重線
qt	三重線の四重線
quint	五重線
Rt	保持時間
rt	室温
s	一重線
SEMCl	塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル
t	トリプレット
T	温度
td	二重線の三重線
TBAF	テトラブチルアンモニウムフッ化物
tBuLi	Tert-ブチルリチウム
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
μL	マイクロリットル
μm	マイクロメートル
x	回
NT	試験せず

10

20

30

40

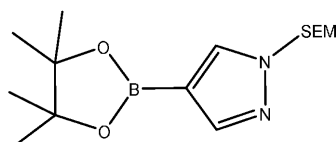
【0104】

化学的構造

中間体(1): SEM-ピラゾロ-4-ボロン酸ピナコールエステルの合成:

【0105】

【化 6】



【0106】

国際公開第2011/130146号、84頁の手順に従って、SEM-ピラゾロ-4-ボロン酸ピナコールエステルを調製した。ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(20g、103mmol)をDMF(180mL)中に溶かした溶液を、0℃まで冷却し、窒素雰囲気中にて水素化ナトリウム(60%油中分散液)(6.2g、150mmol)を用いて処理した。

10

【0107】

反応混合物を周囲温度にて30分間撹拌した。次いで、反応混合物を0℃まで冷却し、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(23.65mL、134mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。

【0108】

この反応混合物を、氷(およそ200mL)を含有する飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)中に注ぎ、氷が溶けるまで撹拌した。冷めた混合物を酢酸エチルで2回抽出した。化合させた有機抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、SEM-ピラゾロ-4-ボロン酸ピナコールエステルを得た(27.6g、86%の収率)。

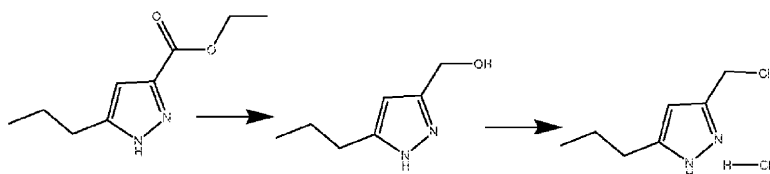
20

【0109】

中間体(2)：3-(クロロメチル)-5-プロピル-1H-ピラゾール塩酸塩の合成：

【0110】

【化 7】



30

【0111】

工程 1：

1.23g(32mmol)の LiAlH_4 をTHF(100mL)中に溶かした懸濁液に、5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.82g、10mmol)のTHF(50mL)溶液を、0℃にて少量加えた。0℃にて1時間、及び室温にて12時間撹拌した後、混合物を水とメタノールの溶液(v/v、85:15)(100mL)で加水分解した。金属水酸化物を濾過し、エタノールで洗浄した。

【0112】

有機層を分離させ、水層をジクロロメタン(3回×100mL)で抽出した。続いて、これらの抽出物を上記の有機層と化合させ、(Na_2SO_4 上で)乾燥させて、蒸発乾固させた。トルエン-アセトン-エタノール(v/v、1:1:1)溶離剤として使用して、残留シロップを得、フラッシュクロマトグラフィによりシリカゲル上で精製した。

40

【0113】

適切な画分から溶媒を除去し、(5-プロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-メタノールを得た。収率：840mg(60%)

【0114】

工程 2：

(5-プロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-メタノール(840mg、6mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶かした混合物に、0℃にて無希釈の SOCl_2 (

50

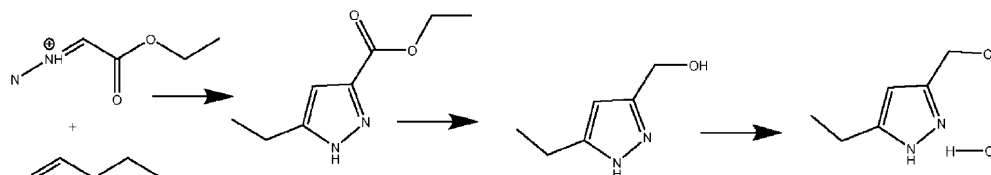
100 mL) を部分的に加え、室温にて12時間撹拌した。過剰な SOCl_2 を減圧蒸留によって除去した。残渣をエタノール (150 mL) 中に溶解し、濾過して、ジエチルエーテルを加えることにより、白色板状晶を生じた。収率: 1.11 g (95%) MS (ESI m/z) 159.0 $[M+H]^+$

【0115】

中間体 (3): 3-(クロロメチル)-5-エチル-1H-ピラゾール塩酸塩の合成:

【0116】

【化8】



10

【0117】

L. Wang, Chemistry a European Journal, 2013, vol. 19 (23), 7555 ~ 7560 の手順に従って、5-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0118】

中間体 (2) について説明されている手順に従って、5-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルから順に、中間体 (3)、すなわち 3-(クロロメチル)-5-エチル-1H-ピラゾール塩酸塩を同様に得た。MS (ESI m/z) 145.6 $[M+H]^+$

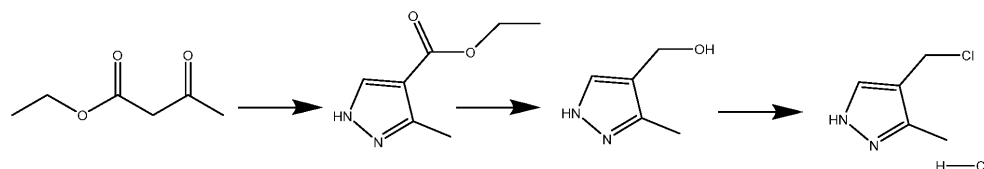
20

【0119】

中間体 (4): 4-(クロロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール塩酸塩の合成:

【0120】

【化9】



30

【0121】

国際公開第2009/137338号の手順に従って、3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを得た。N,N-ジメチル-ホルムアミドジメチルアセタール及び酢酸エチルを1時間還流させ、続いて、80℃にてヒドラジン水和物のエタノール溶液で2時間撹拌した。

【0122】

中間体 (2) について説明されている手順に従って、3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルから順に、中間体 (4)、すなわち 4-(クロロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール塩酸塩を同様に得た。MS (ESI m/z) 130.5 $[M+H]^+$

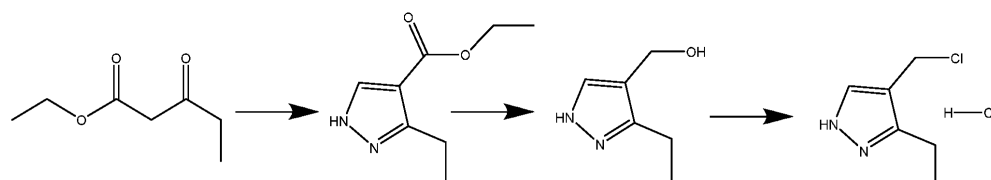
40

【0123】

中間体 (5): 4-(クロロメチル)-3-エチル-1H-ピラゾール塩酸塩の合成:

【0124】

【化10】



50

【 0 1 2 5 】

中間体 (4) について説明されている手順に従って、3 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを同様に得た。

【 0 1 2 6 】

N , N - ジメチル - ホルムアミドジメチルアセタール及び 3 - オキソ - ペンタノン酸エチルエステルを 1 時間還流させ、続いて、80 °C にてヒドラジン水和物のエタノール溶液を 2 時間撹拌した。

【 0 1 2 7 】

中間体 (2) について説明されている手順に従って、3 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルから順に、中間体 (5) 、すなわち 4 - (クロロメチル) - 3 - エチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩を同様に得た。MS (ESI) m/z 144.6 [M + H]⁺

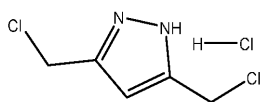
10

【 0 1 2 8 】

中間体 (6) : 3 , 5 - ビス (クロロメチル) - 1 H - ピラゾール塩酸塩の合成 :

【 0 1 2 9 】

【 化 1 1 】



【 0 1 3 0 】

T . G . S c h e n k e t a l , I n o r g . C h e m 1 9 8 5 , 2 4 , 2 3 3 4 ~ 2 3 3 7 に従って、中間体 (6) を合成した。

20

【 0 1 3 1 】

本発明において有用な市販の中間体としては、

5 - (クロロメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩、V i t a s M L a b から入手可能、注文ID : B B L 0 1 9 5 3 8

5 - (クロロメチル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、A B C R から入手可能、注文ID : A B 2 2 4 3 7 2

3 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール、A B C R から入手可能、注文ID : A B 2 0 0 7 4 7

30

4 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩、A l d r i c h から入手可能、注文ID : C B R 0 1 6 9 6 - 1 G

4 - (2 - クロロエチル) - 1 H - ピラゾール塩酸塩、A B C R から入手可能、注文ID : A B 2 6 6 2 4 6

3 - (クロロメチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩、F l u o r o c h e m から入手可能、注文ID : 3 1 3 3 6 9

4 - (クロロエチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、C h e m D i v から入手可能、注文ID : B B 0 1 - 4 3 6 0

3 - (クロロメチル) - 1 H - ピラゾール塩酸塩、C h e m D i v から入手可能、注文ID : B B 2 0 - 2 5 5 7

40

4 - (クロロメチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩、C h e m D i v から入手可能、注文ID : B B 5 7 - 1 5 4 9

5 - (クロロメチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩、C h e m D i v から入手可能、注文ID : B B 5 7 - 3 4 3 5

3 - (クロロメチル) - 1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文ID : E N 3 0 0 - 8 4 0 8 4

3 - (クロロメチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文ID : E N 3 0 0 - 7 4 5 7 6

3 - (クロロメチル) - 1 - (ペンタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文ID : E N 3 0 0 - 8 4 0 9 1

50

4 - (2 - クロロエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文 I D : B B V - 3 4 5 4 3 9 0 0

5 - (2 - クロロエチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文 I D : B B V - 3 8 1 3 6 8 1 7

4 - (2 - クロロエチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文 I D : B B V - 4 1 1 7 8 3 5 8

5 - (2 - クロロエチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文 I D : B B V - 3 8 1 3 6 1 7 9

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール、P e a k d a l e , U K から入手可能、注文 I D : 1 0 0 2 4 6 5

4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール、P e a k d a l e , U K から入手可能、注文 I D : 3 0 0 2 9 1 4

4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - ピラゾール、A B C R から入手可能、注文 I D : A B 2 3 5 3 4 7

4 - (3 - ブロモフェニル) - 1 H - ピラゾール、A B C R から入手可能、注文 I D : A B 2 3 3 7 4 3

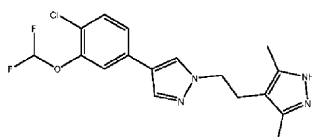
4 - フェニル - 1 H - ピラゾール、E n a m i n e から入手可能、注文 I D : E N 3 0 0 ~ 0 7 0 2 3、が挙げられる。

【 0 1 3 2 】

実施例 1 : 4 - [2 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールのコハク酸塩 :

【 0 1 3 3 】

【 化 1 2 】

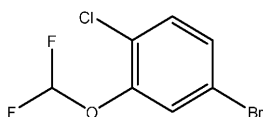


【 0 1 3 4 】

工程 1 : 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼン :

【 0 1 3 5 】

【 化 1 3 】



【 0 1 3 6 】

4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンは、その全体が本明細書において参照により援用されている国際公開第 2 0 0 7 / 0 6 5 6 5 5 号に記載されている方法に従って調製された。

【 0 1 3 7 】

4 - ブロモ - 2 - クロロフェノール (1 0 . 0 g 、 4 8 m m o l) を D M F (1 0 0 m L) 中に溶解させ、水 (1 5 m L) を加え、続いて、クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸ナトリウム (2 1 . 5 g 、 1 5 0 m m o l) 及び炭酸カリウム (1 3 . 2 g 、 9 6 m m o l) を加えた。

【 0 1 3 8 】

混合物を室温で 1 5 分攪拌した後、窒素下にて 1 0 0 で 2 時間加熱した。この混合物を水 (2 0 0 m L) 及び酢酸エチル (2 0 0 m L) に分配した。有機相を分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。

【 0 1 3 9 】

この粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0 ~ 8 0 % E t O A c のヘキ

10

20

30

40

50

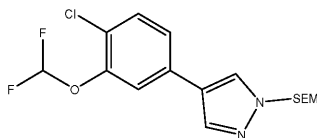
サン溶液で溶出させ、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼン (7 . 5 g、61 % 収率) を無色油として得た。

【 0 1 4 0 】

工程 2 : 4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - 1 - SEM - 1 H - ピラゾール :

【 0 1 4 1 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 4 2 】

4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼン (7 . 5 g、29 mmol)、SEM - ピラゾロ - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (17 . 2 g、53 mmol)、 Na_2CO_3 (6 . 4 g、60 mmol)、トルエン (300 mL)、エタノール (50 mL) 及び水 (25 mL) の混合物を減圧し、窒素を補充し、続いて、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 . 155 g、1 mmol) を加えた。

【 0 1 4 3 】

90 にて6時間撹拌した後、混合物を室温まで冷却し、水 (200 mL) を加えた。有機相を分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィ (5 ~ 10 % メタノールのジクロロメタン溶液を溶離剤として) を用いて精製し、エタノールからの再結晶化により生成物が得られた。収率 : 6 . 08 g (56 %)。

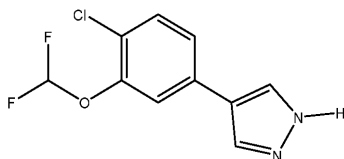
20

【 0 1 4 4 】

工程 3 : 4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール :

【 0 1 4 5 】

【 化 1 5 】



30

【 0 1 4 6 】

4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - 1 - SEM - 1 H - ピラゾール (5 . 1 g、13 . 6 mmol) を無水ジオキサン (50 mL) に溶かした溶液に、塩化水素の 4 . 0 M ジオキサン溶液 (34 mL、136 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて16時間撹拌した後、減圧下で濃縮して固体にし、これを EtAc (200 mL) 中に溶かした。

【 0 1 4 7 】

40

飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) を加え、層を分離させて、水相を EtOAc (3×100 mL) で3回抽出した。化合された有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して固体にした。次いで、この生成物を CH_2Cl_2 に溶解させ、フラッシュカラムクロマトグラフィにより、シリカゲル上で (CH_2Cl_2 / MeOH 100 / 0 ~ 95 / 5 で溶出させて) 精製した。生成物が含有されている画分を濃縮することによって、白色固体を得た。収率 : 2 . 6 g (78 %)。MS (ESI m/z) 245 . 6 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

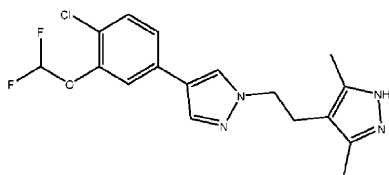
【 0 1 4 8 】

工程 4 : 4 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - エチル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール :

50

【 0 1 4 9 】

【 化 1 6 】



【 0 1 5 0 】

4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (1 2 3 m g 、 0 . 5 0 m m o l) を無水 D M F (4 . 0 m L) 中に溶かした溶液を減圧し、窒素を補充し、続いて、この溶液に 6 0 % 水素化ナトリウム含有パラフィン油 (2 2 m g 、 0 . 5 5 m m o l) を加えた。

10

【 0 1 5 1 】

反応混合物を室温にて 2 0 分間撹拌した後、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (1 5 9 m g 、 1 . 0 m m o l) (C h e m D i v 、 B B 0 1 - 4 3 6 0) を加えた。この反応混合物を室温で 2 0 時間撹拌した。混合物を水 (5 0 m L) 及び酢酸エチル (5 0 m L) に分配した。

【 0 1 5 2 】

有機相を分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、0 ~ 1 0 0 % E t O A c のヘキサン溶液で溶出させ、4 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - エチル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (1 2 3 m g 、 6 7 % 収率) を無色樹脂として得た。M S (E S I m / z) 3 6 7 . 7 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 . 9 8 (s 、 6 H) ; 2 . 8 2 (t 、 2 H 、 J = 7 . 3 5) ; 4 . 1 2 (t 、 2 H 、 J = 7 . 3 5) ; 7 . 1 8 (t 、 1 H 、 J = 7 . 3 4) ; 7 . 4 6 (m 、 1 H) ; 7 . 5 2 (m 、 2 H) ; 7 . 9 5 (s 、 1 H) ; 8 . 1 1 (s 、 1 H) ; 1 1 . 9 2 (s 、 1 H) 。

20

【 0 1 5 3 】

工程 5 : 4 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - エチル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールのコハク酸塩の形成

30

4 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - エチル } - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (1 . 0 0 g 、 2 . 8 3 m m o l) とコハク酸 (1 . 0 0 g 、 2 . 8 3 m m o l) との混合物にエタノール (3 0 m L) を加え、この混合物を 7 8 まで加熱し、溶液が清澄になるまで 5 分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、結果として得られた固体を減圧下で 5 0 にて一晩乾燥させて、実施例 1 (1 . 0 0 g 、 2 . 8 3 m m o l) を白色固体として得た。コハク酸塩 (C ₄ H ₆ O ₄) (融点 : 7 9 ~ 8 1)

【 0 1 5 4 】

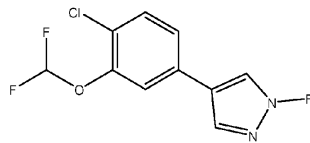
表 1 中の実施例は、実施例 1 の記載と同様、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを適切なクロロアルキル - 1 H - ピラゾール誘導体で置換することにより調製された。

40

【 0 1 5 5 】

【表 2 - 1】

表 1 [4-(4-クロロ-3-ジフルオロメトキシフェニル)-ピラゾール-1-イル]誘導体。



実施例	R	名前・構造	形態	MW	融点(℃)
2		3-[[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1-メチルピラゾール 	塩基	339.7	88~91
3		5-[[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチルピラゾール 	塩基	353.7	80~84
4		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール 	塩基	339.7	106~107
5		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(2-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾール 	塩基	339.7	63~66

【 0 1 5 6 】

【表 2 - 2】


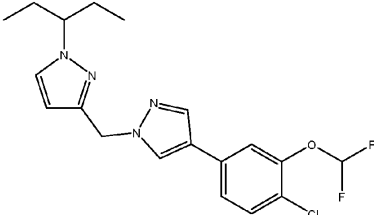

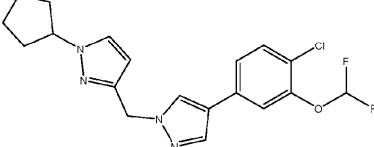
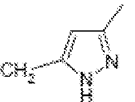
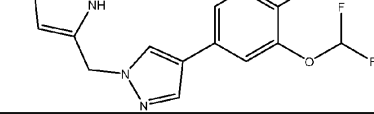
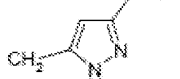
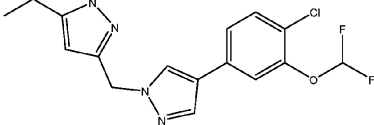
(表 1 の続き)

実施例	R	名前・構造	形態	MW	融点(℃)
6		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾール 	塩基	325.7	110~114
7		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)ピラゾール 	塩基	325.7	170~173
8		3-[[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1-エチルピラゾール 	塩基	353.7	65~68
9		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]ピラゾール 	塩基	339.7	108~111
10		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[2-(1-エチルピラゾール-4-イル)エチル]ピラゾール 	コハク酸塩	366.7	63~67

【 0 1 5 7 】

【表 2 - 3】


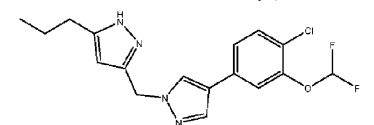
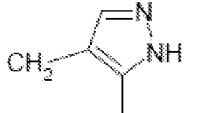
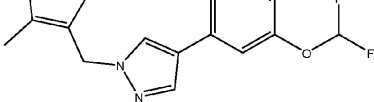
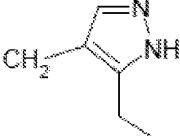
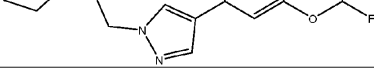
(表 1 の続き)

実施例	R	名前ー構造	形態	MW	融点 (°C)
11		3-[[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1-(1-エチルプロピル)ピラゾール 	コハク酸塩	394.8	樹脂
12		3-[[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1-シクロペンチルピラゾール 	コハク酸塩	392.8	樹脂
13		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]ピラゾール 	塩基	339.7	107~110
14		3-[[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-5-エチル-1H-ピラゾール 	塩基	353.7	103~104

【 0 1 5 8 】

【表 2 - 4】

(表 1 の続き)

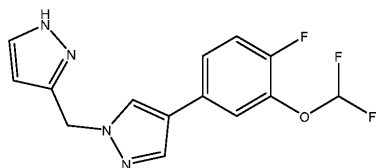
実施例	R	名前ー構造	形態	MW	融点 (°C)
15		3-[[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール 	クエン酸塩	367.4	樹脂
16		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール 	塩基	339.7	134~136
17		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[(5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール 	クエン酸塩	352.4	樹脂

【 0 1 5 9 】

実施例 18 : 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール :

【 0 1 6 0 】

【 化 1 7 】

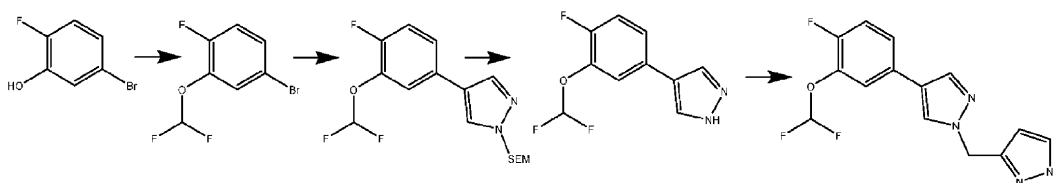


【 0 1 6 1 】

実施例 1 の記載と同様、5 - ブロモ - 2 - クロロ - フェノールを 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェノールで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 18 の化合物を調製した。

【 0 1 6 2 】

【 化 1 8 】



【 0 1 6 3 】

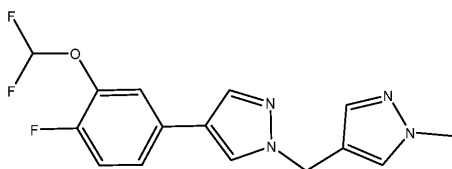
融点 : 78 ~ 81 ; MS (ESI m/z) 309.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3.31 (s, 2H); 7.14 (t, 1H, $J = 7.27$); 7.44 (m, 1H); 7.57 (m, 2H); 8.26 (s, 2H); 8.14 (dd, 1H, $J = 8.01$); 12.80 (s, 1H)。

【 0 1 6 4 】

実施例 19 : 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール :

【 0 1 6 5 】

【 化 1 9 】



【 0 1 6 6 】

実施例 18 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 19 の化合物を調製した。

【 0 1 6 7 】

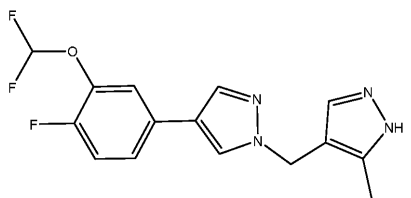
融点 : 105 ~ 110 ; MS (ESI m/z) 323.2 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 6 8 】

実施例 20 : 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール酒石酸塩 :

【 0 1 6 9 】

【化 20】



【0170】

実施例 18 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - クロロメチル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩で置換することにより、実施例 20 の化合物を調製した。

10

【0171】

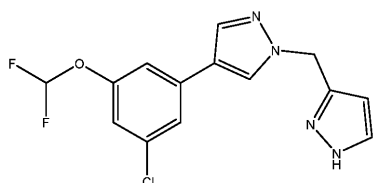
融点：樹脂；MS (ESI m/z) 337.3 [M+H]⁺

【0172】

実施例 21：4 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (1H - ピラゾール - 3 - イルメチル)ピラゾール：

【0173】

【化 21】



20

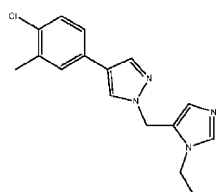
【0174】

実施例 1 の記載と同様、5 - ブロモ - 2 - クロロ - フェノールを 5 - ブロモ - 3 - クロロ - フェノールで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 21 の化合物を調製した。

【0175】

【化 22】

30



【0176】

融点：87 ~ 90；MS (ESI m/z) 325.7 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 5.31 (s, 2H)；6.22 (s, 1H)；7.34 (t, 1H, J = 7.35)；7.49 (m, 1H)；8.02 (s, 1H)；8.36 (s, 1H)；12.81 (s, 1H)

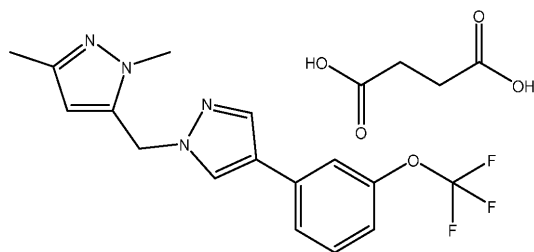
40

【0177】

実施例 22：1, 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール - 1 - イル]メチル]ピラゾールコハク酸塩：

【0178】

【化 2 3】



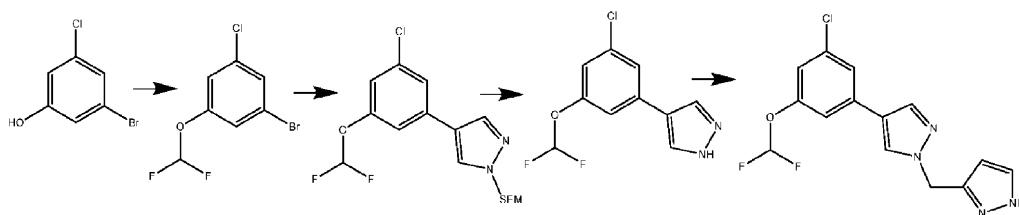
【0179】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼン
を 1 - ブロモ - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ -
エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル
- 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 2 2 の化合物を調製した。

10

【0180】

【化 2 4】



20

【0181】

融点：69 ~ 73 、コハク酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 336 . 3 [M +
H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 2 . 51 (s、3 H) ; 3 .
31 (s、3 H) ; 3 . 75 (s、2 H) ; 5 . 40 (s、1 H) ; 6 . 01 (s、1 H)
; 7 . 18 (d、1 H、J = 8 . 46) ; 7 . 49 (dd、1 H、J = 8 . 22) ; 7
. 62 (d、1 H、J = 8 . 22) ; 8 . 02 (s、1 H) ; 8 . 33 (s、1 H) 。

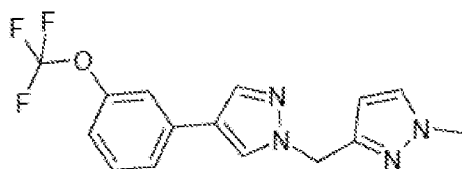
【0182】

実施例 2 3 : 1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピ
ラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾールコハク酸塩 :

30

【0183】

【化 2 5】



【0184】

実施例 2 2 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを
3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 2 3 の
化合物を調製した。

40

【0185】

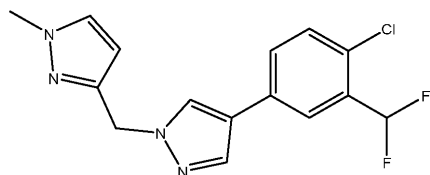
融点：90 ~ 95 、コハク酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 323 . 2 [M +
H]⁺

【0186】

実施例 2 4 : 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピラゾ
ール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール :

【0187】

【化 26】

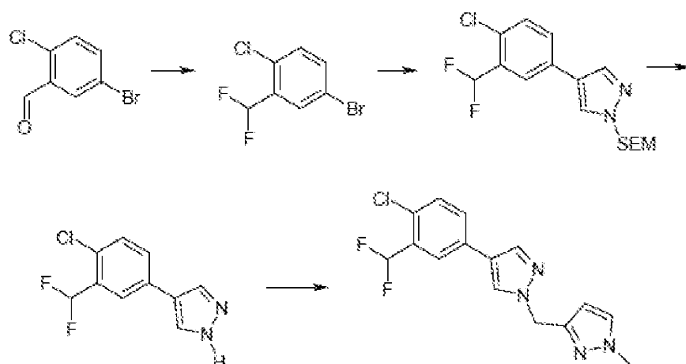


【0188】

実施例 24 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0189】

【化 27】



10

20

【0190】

工程 1：4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼン

5 - ブロモ - 2 - クロロ - ベンズアルデヒド (4.4 g、20 mmol) をジクロロメタン (DCM) (50 mL) 中に溶かした溶液に、DAST (ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド) (4.03 g、25 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温にて混合物を 18 時間撹拌した。反応混合物を氷水中に入れて急冷し、DCM で抽出した。有機層を乾燥させて、濃縮した。収率：3.1 g (64%)

【0191】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾールで置換することにより、実施例 24 の化合物を調製した。

30

【0192】

融点：84 ~ 88 ; MS (ESI m/z) 323.7 [M + H]⁺。

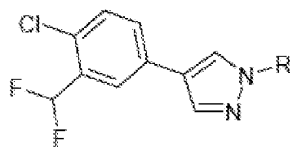
【0193】

実施例 24 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾールを適切なクロロアルキル - 1H - ピラゾール誘導体で置換することにより、表 2 中の実施例を調製した。

【0194】

【表 3】

表 2 [4-(4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェニル)-ピラゾール-1-イル]誘導体



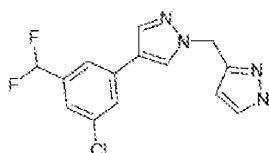
実施例	R	名前・構造	形態	MW	融点(°C)
25		5-[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル-3-ジメチル-ピラゾール 	塩基	337.7	85~87
26		4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェニル]-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾール 	塩基	309.7	102~106
27		4-[2-[4-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-1-イル]エチル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール 	HCl	351.8	49~53

【0195】

実施例 28 : 4-[3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル]-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾール :

【0196】

【化 28】



【0197】

実施例 24 の記載と同様、5-ブロモ-2-クロロ-ベンズアルデヒドを5-ブロモ-3-クロロ-ベンズアルデヒドで置換し、かつ3-クロロメチル-1-メチル-1H-ピラゾールを3-クロロメチル-1H-ピラゾールで置換することにより、実施例 28 の化合物を調製した。

【0198】

融点 : 104 ~ 105 ; MS (ESI m/z) 309.7 [M+H]⁺

【0199】

実施例 29 : 5-[4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾールコハク酸塩 :

【0200】

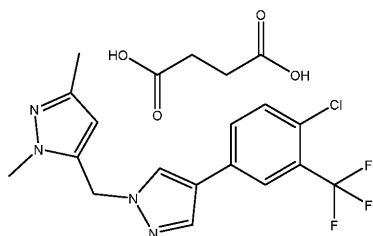
10

20

30

40

【化 29】



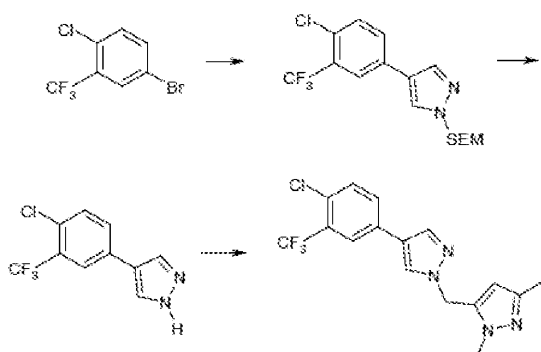
【0201】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - トリフルオロメチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾールで置換することにより、実施例 29 の化合物を調製した。

10

【0202】

【化 30】



20

【0203】

融点：133 ~ 136、コハク酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 355.7 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 2.51 (s, 3H); 3.32 (s, 3H); 3.76 (s, 2H); 5.41 (s, 1H); 6.10 (s, 1H); 7.69 (d, 1H, J = 8.17); 7.20 (dd, 1H, J = 8.50); 8.01 (s, 1H); 8.44 (s, 1H)。

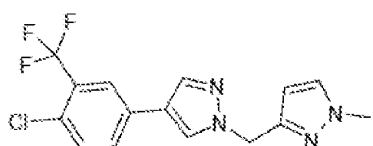
30

【0204】

実施例 30 : 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール :

【0205】

【化 31】



40

【0206】

実施例 29 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾールで置換することにより、実施例 30 の化合物を調製した。

【0207】

融点：84 ~ 88 ; MS (ESI m/z) 341.7 [M + H]⁺

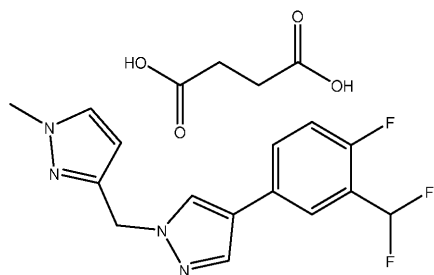
【0208】

実施例 31 : 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾールコハク酸塩 :

【0209】

50

【化 3 2】



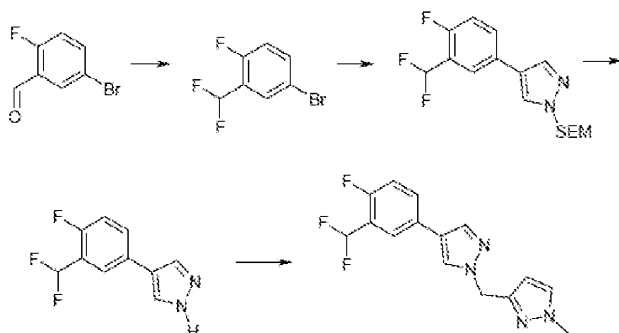
【 0 2 1 0】

10

実施例 3 1 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 2 1 1】

【化 3 3】



20

【 0 2 1 2】

工程 1：4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼン

5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド (4 . 0 6 g、2 0 m m o l) を D C M (5 0 m L) 中に溶かした溶液に、D A S T (ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド) (4 . 0 3 g、2 5 m m o l) を加え、窒素雰囲気下、室温にて混合物を 1 8 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に入れて急冷し、D C M で抽出した。有機層を乾燥させて、濃縮した。収率：2 . 7 4 g (6 1 %)

【 0 2 1 3】

30

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【 0 2 1 4】

融点：1 0 0 ~ 1 0 3 ; M S (E S I m / z) 3 0 7 . 2 [M + H] ⁺

【 0 2 1 5】

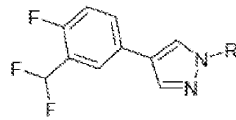
実施例 3 1 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを適切なクロロアルキル - 1 H - ピラゾール誘導体で置換することにより、表 3 中の実施例を調製した。

40

【 0 2 1 6】

【表 4 - 1】

表 3 [4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピラゾール-1-イル]誘導体



実施例	R	名前-構造	形態	MS	融点(°C)
32		5-[[4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾール 	塩基	321.3	44~48
33		4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール 	塩基	307.2	71~73
34		4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-1-[(2-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾール 	塩基	307.2	90~92

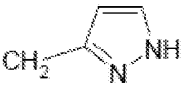
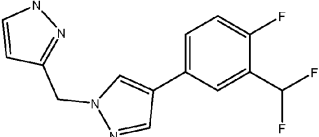
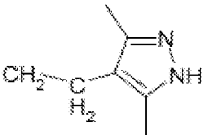
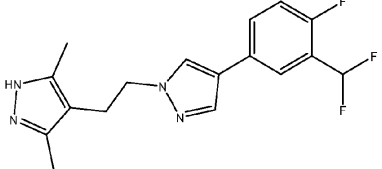
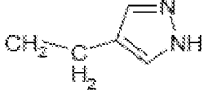
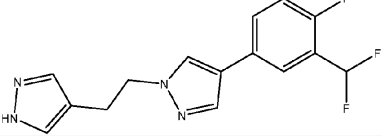
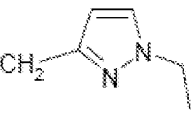
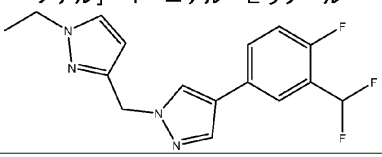
【 0 2 1 7 】

10

20

【表 4 - 2】

(表 3 の続き)

実施例	R	名前－構造	形態	MS	融点(°C)
35		4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾール 	塩基	293. 2	樹脂
36		4-[2-[4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピラゾール-1-イル]エチル]-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール 	塩基	335. 3	樹脂
37		4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-1-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]ピラゾール 	コハク酸塩	307. 2	104~106
38		3-[[4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-1-エチルピラゾール 	コハク酸塩	321. 3	106~108

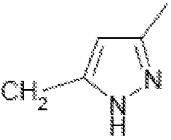
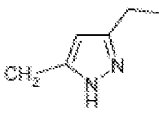
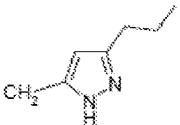
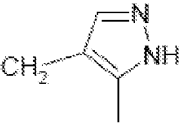
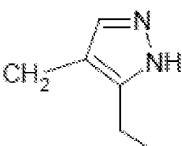
10

20

【 0 2 1 8 】

【表 4 - 3】

(表 3 の続き)

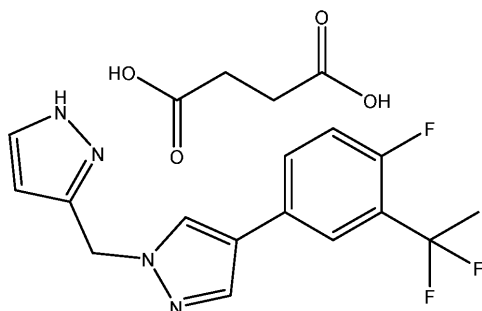
実施例	R	名前－構造	形態	MS	融点(°C)
39		4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-1-[(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]ピラゾール	塩基	307.2	113~115
40		3-[[4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-5-エチル-1H-ピラゾール	クエン酸塩	321.0	樹脂
41		3-[[4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール	クエン酸塩	335.0	140~142
42		4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-1-[(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール	クエン酸塩	306.9	樹脂
43		4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-1-[(5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール	L(+)-酒石酸塩	321.3	樹脂

【 0 2 1 9 】

実施例 44 : 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾールコハク酸塩 :

【 0 2 2 0 】

【 化 3 4 】



【 0 2 2 1 】

実施例 44 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 2 2 2 】

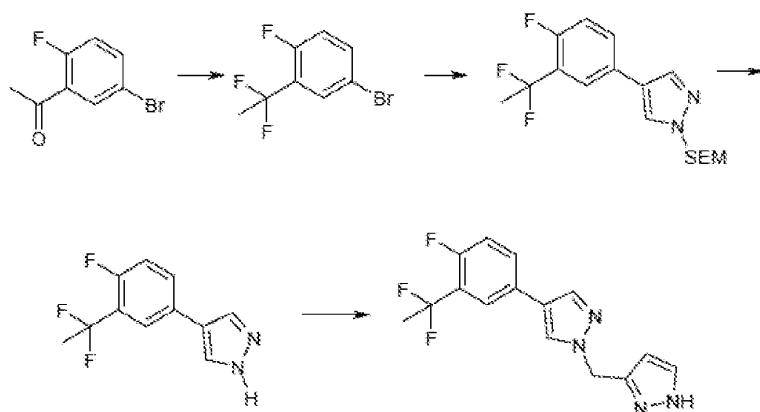
10

20

30

40

【化 3 5】



10

【0 2 2 3】

工程 1 : 4 - ブロモ - 2 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 1 - フルオロ - ベンゼン
1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エタノン (4 . 3 4 g 、 2 0 m m o l)
() を D C M (5 0 m L) 中に溶かした溶液に、D A S T (ジエチルアミノ硫黄トリフルオ
リド) (4 . 0 3 g 、 2 5 m m o l) を加え、窒素雰囲気下、室温にて混合物を 1 8 時間
撹拌した。

【0 2 2 4】

反応混合物を氷水中に入れて急冷し、D C M で抽出した。有機層を乾燥させて、濃縮し
た。収率 : 2 . 7 8 g (5 8 %)

20

【0 2 2 5】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼン
を 4 - ブロモ - 2 - (1 , 1 - ジフルオロ - エチル) - 1 - フルオロ - ベンゼンで置換し
、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロ
メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【0 2 2 6】

融点 : 9 6 ~ 9 8 、コハク酸塩 ; M S (E S I m / z) 3 0 7 . 2 [M + H] ⁺ ; ¹
H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 2 . 0 3 (t 、 3 H 、 J = 1 9 . 1 1
s 、 1 H) ; 7 . 3 3 (d d 、 1 H 、 J = 1 0 . 0 1) ; 7 . 7 0 (m 、 1 H) ; 8 . 2
7 (s 、 1 H) ; 8 . 5 3 (s 、 1 H) ; 1 2 . 8 0 (s 、 1 H)

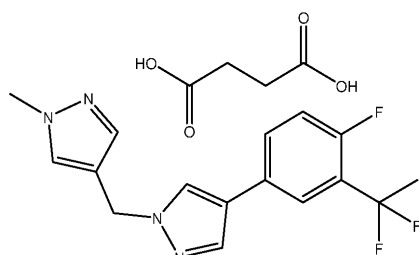
30

【0 2 2 7】

実施例 4 5 : 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] -
1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾールコハク酸塩 :

【0 2 2 8】

【化 3 6】



40

【0 2 2 9】

実施例 4 4 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - クロロメチル -
1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 4 5 の化合物を調製した。

【0 2 3 0】

融点 : 樹脂、コハク酸塩、1 : 1 ; M S (E S I m / z) 3 2 1 . 3 [M + H] ⁺

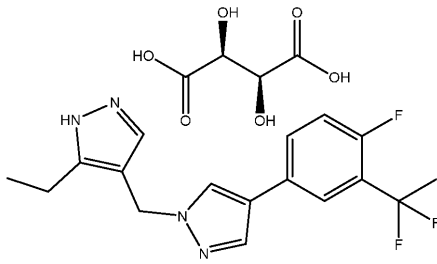
【0 2 3 1】

50

実施例 46 : 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール酒石酸塩 :

【 0 2 3 2 】

【 化 3 7 】



10

【 0 2 3 3 】

実施例 44 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - クロロメチル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール塩酸塩で置換することにより、実施例 46 の化合物を調製した。

【 0 2 3 4 】

融点：樹脂、L (+) - 酒石酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m / z) 335 . 3 [M + H] ⁺

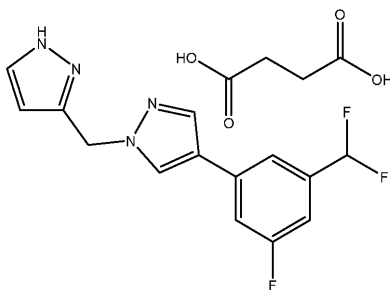
【 0 2 3 5 】

実施例 47 : 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾールコハク酸塩 :

20

【 0 2 3 6 】

【 化 3 8 】



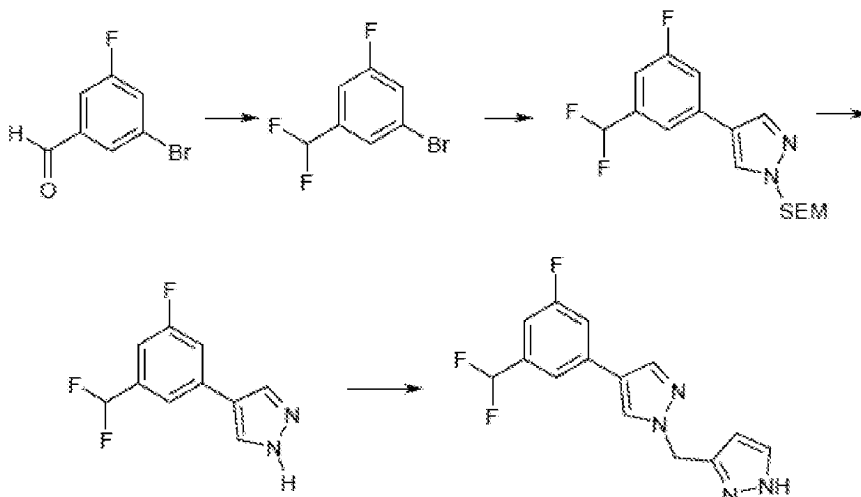
30

【 0 2 3 7 】

実施例 47 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 2 3 8 】

【 化 3 9 】



40

【 0 2 3 9 】

50

実施例 31 の記載と同様、5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒドを 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ベンズアルデヒドで置換し、かつ 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【0240】

融点：126 ~ 128、コハク酸塩；MS (ESI m/z) 293.2 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-*d*₆) 2.42 (s、2H)；2.50 (s、2H)；5.32 (s、2H)；6.22 (t、1H、J = 1.99)；7.02 (t、1H、J = 55.86)；7.13 (m、1H、J = 8.75)；7.65 (m、1H)；8.02 (s、1H)；8.35 (s、1H)；12.32 (s、1H)

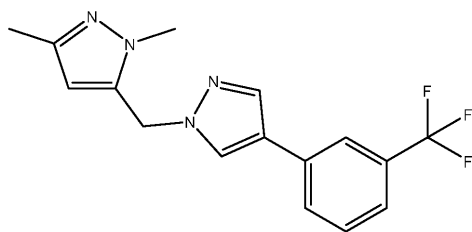
10

【0241】

実施例 48：1,3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール - 1 - イル]メチル]ピラゾール：

【0242】

【化40】



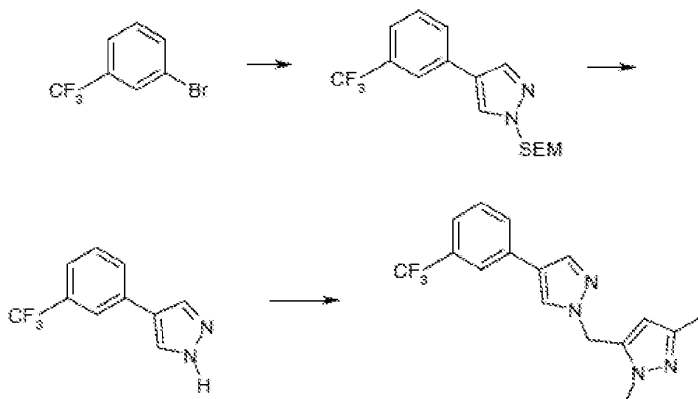
20

【0243】

実施例 48 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0244】

【化41】



30

【0245】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 1 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3,5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1,3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

40

【0246】

融点：68 ~ 71；MS (ESI m/z) 321.3 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-*d*₆) 2.11 (s、3H)；3.74 (s、3H)；5.41 (s、2H)；6.02 (s、1H)；7.59 (d、1H、J = 8.27)；7.90 (d、1H、J = 8.27)；8.06 (s、1H)；8.39 (s、1H)

【0247】

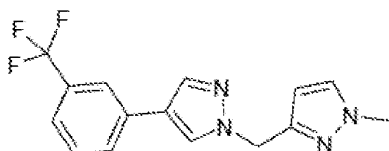
実施例 49：1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラ

50

ゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾールコハク酸塩

【 0 2 4 8 】

【 化 4 2 】



【 0 2 4 9 】

実施例 48 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 49 の化合物を調製した。

10

【 0 2 5 0 】

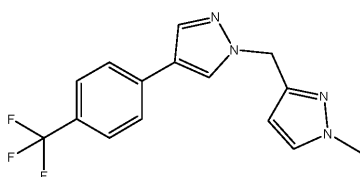
融点：90 ~ 94 、コハク酸塩；MS (ESI m/z) 307 . 2 [M + H]⁺。

【 0 2 5 1 】

実施例 50：1 - メチル - 3 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール：

【 0 2 5 2 】

【 化 4 3 】



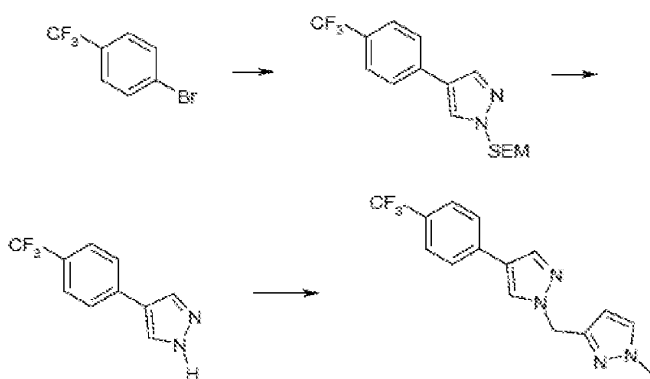
20

【 0 2 5 3 】

実施例 50 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 2 5 4 】

【 化 4 4 】



30

【 0 2 5 5 】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 1 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

40

【 0 2 5 6 】

融点：73 ~ 77 ；MS (ESI m/z) 307 . 2 [M + H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 3 . 32 (s、3H)；3 . 81 (s、2H)；5 . 27 (s、1H)；6 . 18 (s、1H)；7 . 63 (m、1H、J = 8 . 27)；7 . 67 (d、1H、J = 8 . 19)；7 . 79 (d、1H、8 . 19)；7 . 99 (s、1H)；8 . 34 (s、1H)

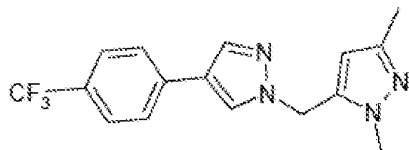
【 0 2 5 7 】

50

実施例 51 : 1, 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - ピラゾール :

【 0 2 5 8 】

【 化 4 5 】



【 0 2 5 9 】

実施例 50 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 51 の化合物を調製した。

【 0 2 6 0 】

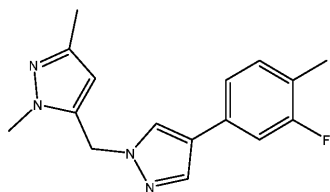
融点 : 110 ~ 112 ; MS (ESI m/z) 321.3 [M+H]⁺

【 0 2 6 1 】

実施例 52 : 5 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール :

【 0 2 6 2 】

【 化 4 6 】

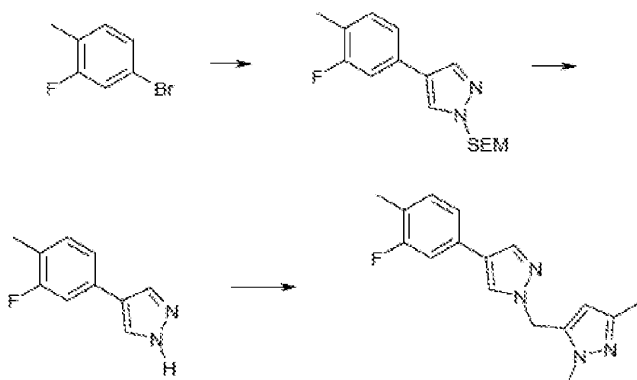


【 0 2 6 3 】

実施例 52 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 2 6 4 】

【 化 4 7 】



【 0 2 6 5 】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【 0 2 6 6 】

融点 : 65 ~ 67 ; MS (ESI m/z) 285.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 2.13 (s, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 5.42 (s, 2H); 6.03 (s, 1H); 7.28 (dd, 1H, J = 8.05); 7.34 (dd, 1H, J = 7.82); 7.40 (d, 1H,

10

20

30

40

50

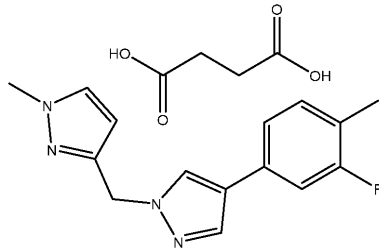
$J = 11.30$; 7.96 (s, 1H) ; 8.21 (s, 1H)

【0267】

実施例 53 : 3 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾールコハク酸塩 :

【0268】

【化 48】



10

【0269】

実施例 52 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 53 の化合物を調製した。

【0270】

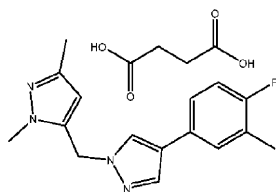
融点 : $83 \sim 86$ 、コハク酸塩 ; MS (ESI m/z) 271.3 [M + H]⁺.

【0271】

実施例 54 : 5 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾールコハク酸塩 :

【0272】

【化 49】



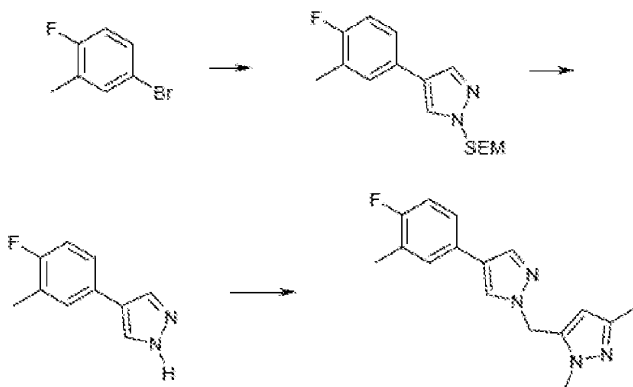
30

【0273】

実施例 54 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0274】

【化 50】



40

【0275】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - メチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

50

【 0 2 7 6 】

融点：80～82、コハク酸塩。MS (ESI m/z) 285.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2.13 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.34 (s, 4H); 3.78 (s, 3H); 5.42 (s, 2H); 6.04 (s, 1H); 7.14 (dd, 1H, $J = 9.24$); 7.34 (m, 1H); 7.53 (d, 1H, $J = 7.84$); 7.92 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.18 (s, 1H)

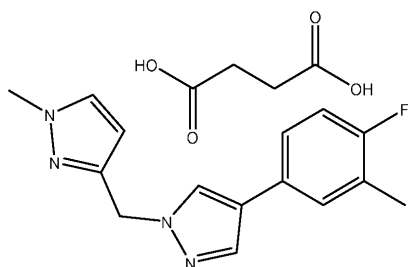
【 0 2 7 7 】

実施例 55：3-[[4-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1-メチル-ピラゾールコハク酸塩：

10

【 0 2 7 8 】

【化 5 1】



20

【 0 2 7 9 】

実施例 54 の記載と同様、5-クロロメチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾールを3-クロロメチル-1-メチル-1H-ピラゾールで置換することにより、実施例 55 の化合物を調製した。

【 0 2 8 0 】

融点：樹脂、コハク酸塩；MS (ESI m/z) 271.3 [M+H]⁺

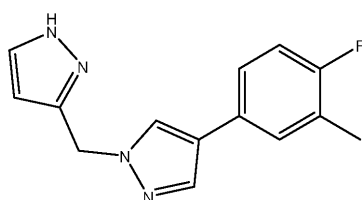
【 0 2 8 1 】

実施例 56：4-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾール：

【 0 2 8 2 】

30

【化 5 2】



【 0 2 8 3 】

実施例 54 の記載と同様、5-クロロメチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾールを3-クロロメチル-1H-ピラゾールで置換することにより、実施例 56 の化合物を調製した。

40

【 0 2 8 4 】

融点：135～139；MS (ESI m/z) 256.2 [M+H]⁺

【 0 2 8 5 】

実施例 57：5-[[4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾールコハク酸塩：

【 0 2 8 6 】

Cc1cc(Cc2cc(C)nn2)cc(C)c1C(=O)OCCC(=O)O

10

【 0 2 8 8 】

20

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - メチル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

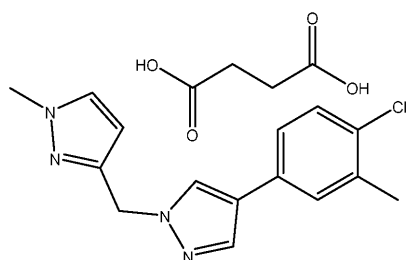
融点：70～74℃、コハク酸塩；MS (ESI m/z) 301.7 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 2.10 (s、3H)；2.89 (s、3H)；3.30 (d、4H)、3.75 (s、3H)；5.39 (s、2H)；6.01 (s、1H)；7.38 (d、1H、J = 8.74)；7.41 (d、1H、J = 8.74)；7.59 (s、1H)；7.92 (s、1H)；7.96 (s、1H)；8.21 (s、1H)。

30

実施例 58 : 3 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イ
ル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾールコハク酸塩 :

【化 5 5】

40



実施例 57 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 58 の

50

化合物を調製した。

【0294】

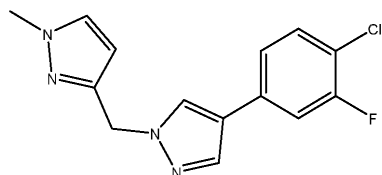
融点：樹脂、コハク酸塩；MS (ESI m/z) 287.7 [M+H]⁺

【0295】

実施例59：3-[[4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1-メチル-ピラゾール：

【0296】

【化56】



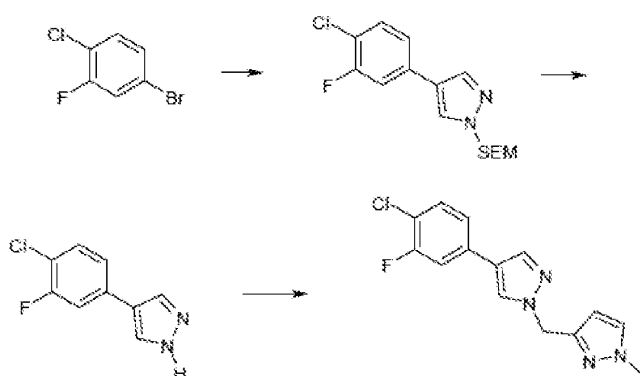
10

【0297】

実施例59の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0298】

【化57】



20

【0299】

実施例1の記載と同様、4-ブromo-1-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-ベンゼンを5-ブromo-2-クロロ-1-フルオロ-ベンゼンで置換し、かつ4-(2-クロロ-エチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールを3-クロロメチル-1-メチル-1H-ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

30

【0300】

融点：62～65；MS (ESI m/z) 291.7 [M+H]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.80 (s, 3H)；5.25 (s, 2H)；6.16 (s, 1H)；7.44 (d, 1H, J = 9.17)；7.51 (dd, 1H, J = 7.80)；7.63 (m, 1H)；7.68 (d, 1H, J = 10.60)；7.95 (s, 1H)；8.28 (s, 1H)

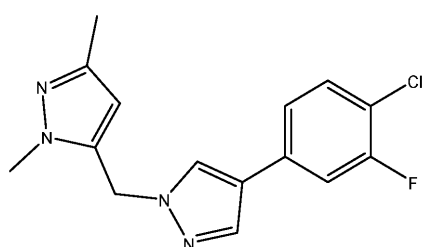
【0301】

実施例60：5-[[4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾール：

40

【0302】

【化58】



50

【0303】

実施例59の記載と同様、3-クロロメチル-1-メチル-1H-ピラゾールを5-クロロメチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾールで置換することにより、実施例60の化合物を調製した。

【0304】

融点：90～92；MS(ESI m/z) 305.7 $[M+H]^+$

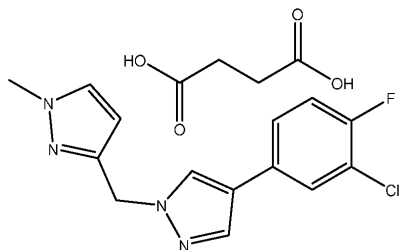
【0305】

実施例61：3-[[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1-メチル-ピラゾールコハク酸塩：

【0306】

10

【化59】



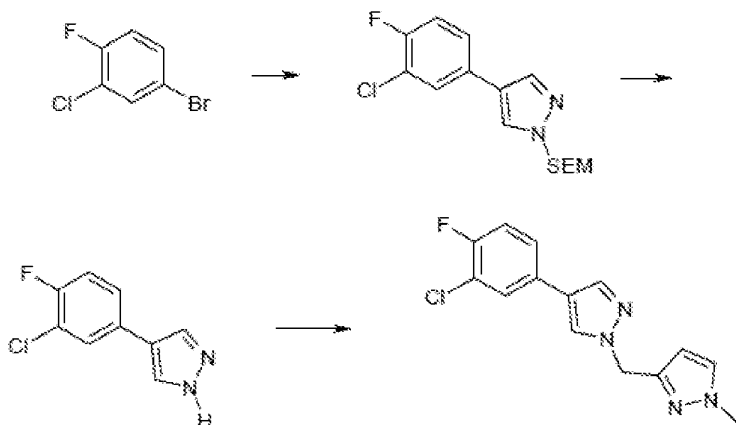
【0307】

実施例61の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

20

【0308】

【化60】



30

【0309】

実施例1の記載と同様、4-ブromo-1-クロロ-2-ジフルオロメトキシ-ベンゼンを4-ブromo-2-クロロ-1-フルオロ-ベンゼンで置換し、かつ4-(2-クロロ-エチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールを3-クロロメチル-1-メチル-1H-ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【0310】

40

融点：109～112、コハク酸塩、1：1；MS(ESI m/z) 291.7 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) 3.30(d、4H)；3.81(s、3H)；5.24(s、2H)；6.14(s、1H)；7.42(d、1H、 $J=9.12$)；7.50(dd、1H、 $J=7.85$)；7.61(m、1H)；7.66(d、1H、 $J=10.64$)；7.94(s、1H)；8.27(s、1H)

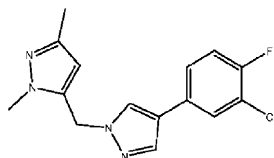
【0311】

実施例62：5-[[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾール：

【0312】

50

【化 6 1】



【0313】

実施例 6 2 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 6 2 の化合物を調製した。

10

【0314】

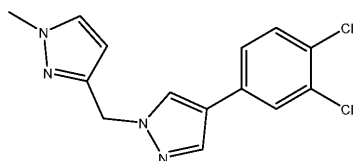
融点：56 ~ 60 ; MS (ESI m/z) 305.7 [M+H]⁺

【0315】

実施例 6 3 : 3 - [[4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール :

【0316】

【化 6 2】



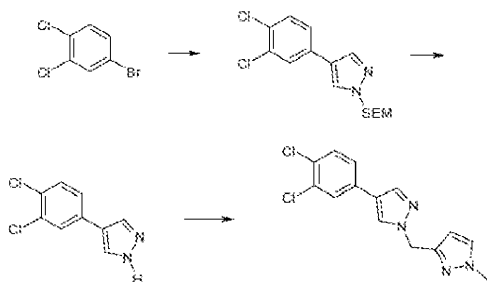
20

【0317】

実施例 6 3 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0318】

【化 6 3】



30

【0319】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 4 - ブロモ - 1 , 2 - ジクロロ - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【0320】

融点：106 ~ 110 ; MS (ESI m/z) 308.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 3.80 (s, 3H); 5.24 (s, 2H); 6.17 (s, 1H); 7.58 (s, 2H); 7.63 (s, 1H); 7.89 (m, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.31 (s, 1H)

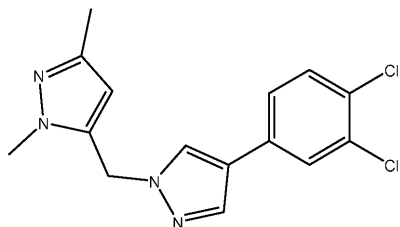
40

【0321】

実施例 6 4 : 5 - [[4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール :

【0322】

【化 6 4】



【0323】

実施例 6 4 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 6 4 の化合物を調製した。

10

【0324】

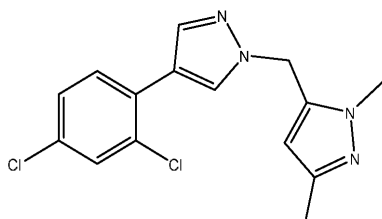
融点：56 ~ 60 ; MS (ESI m/z) 322 . 2 [M + H]⁺

【0325】

実施例 6 5 : 5 - [[4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール :

【0326】

【化 6 5】



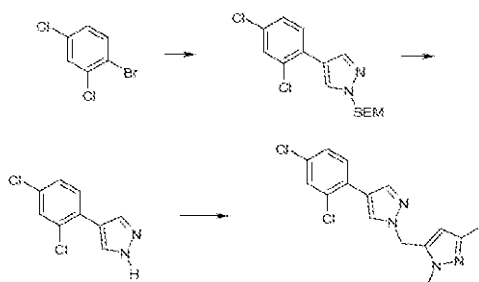
20

【0327】

実施例 6 5 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0328】

【化 6 6】



30

【0329】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 4 - ブロモ - 1 , 3 - ジクロロ - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

40

【0330】

融点：60 ~ 64 ; MS (ESI m/z) 322 . 2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 2 . 13 (s、3H) ; 2 . 85 (s、3H) ; 3 . 31 (d、4H) ; 3 . 71 (s、3H) ; 5 . 38 (s、2H) ; 6 . 00 (s、1H) ; 7 . 34 (d、1H、J = 8 . 79) ; 7 . 48 (d、1H、J = 8 . 76) ; 7 . 51 (s、1H) ; 7 . 92 (s、1H) ; 7 . 99 (s、1H) ; 8 . 28 (s、1H)

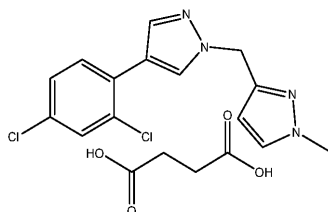
【0331】

50

実施例 66 : 3 - [[4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾールコハク酸塩 :

【 0 3 3 2 】

【 化 6 7 】



10

【 0 3 3 3 】

実施例 65 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 66 の化合物を調製した。

【 0 3 3 4 】

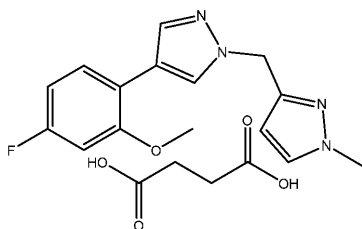
融点 : 樹脂、コハク酸塩 ; MS (ESI m/z) 308.1 [M+H]⁺

【 0 3 3 5 】

実施例 67 : 3 - [[4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾールコハク酸塩 :

【 0 3 3 6 】

【 化 6 8 】



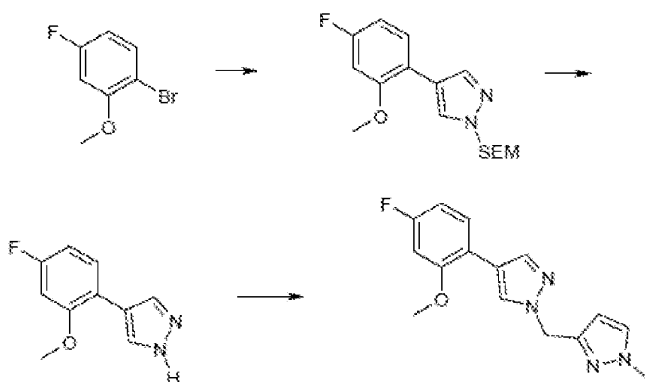
20

【 0 3 3 7 】

実施例 67 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 3 3 8 】

【 化 6 9 】



30

40

【 0 3 3 9 】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 1 - メトキシ - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【 0 3 4 0 】

融点 : 111 ~ 114 、コハク酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 287.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 2.25 (s, 3H);

50

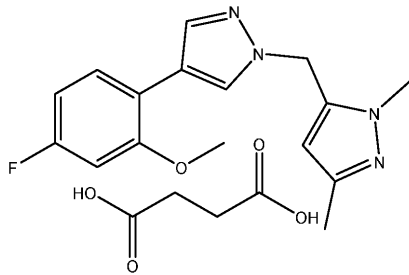
3.35 (s, 3H); 3.87 (d, 4H); 5.29 (s, 2H); 6.17 (s, 1H); 6.81 (dd, 1H, J = 8.78); 6.98 (dd, 1H, J = 11.09); 7.64 (m, 1H); 7.89 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 12.19 (s, 2H)

【0341】

実施例68: 5-[[4-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾールコハク酸塩:

【0342】

【化70】



10

【0343】

実施例67の記載と同様、3-クロロメチル-1-メチル-1H-ピラゾールを5-クロロメチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾールで置換することにより、実施例68の化合物を調製した。

20

【0344】

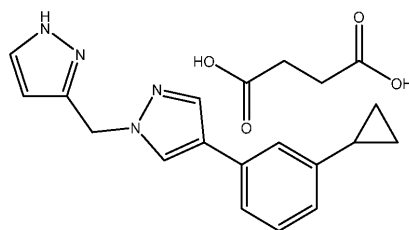
融点: 樹脂、コハク酸塩、1:1; MS (ESI m/z) 301.3 [M+H]⁺

【0345】

実施例69: 4-(3-シクロプロピルフェニル)-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾールコハク酸塩:

【0346】

【化71】



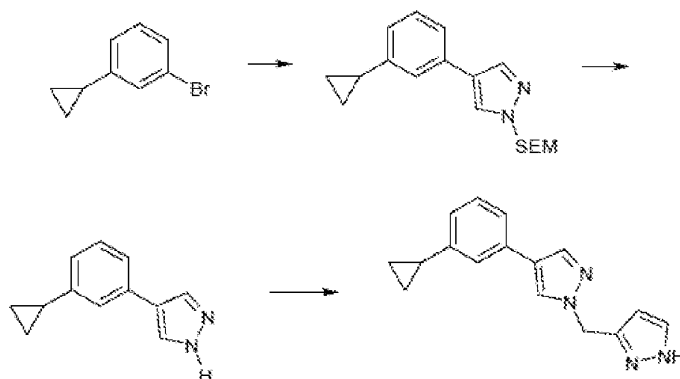
30

【0347】

実施例69の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0348】

【化72】



40

【0349】

50

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 3 - ブロモ - 1 - シクロプロピル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【 0 3 5 0 】

融点：122 ~ 125 、コハク酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 265 . 3 [$M + H$]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 0 . 72 (m、2 H) ; 0 . 95 (m、2 H) ; 2 . 42 (s、2 H) ; 2 . 50 (s、2 H) ; 3 . 31 (s、1 H) ; 5 . 30 (s、2 H) ; 6 . 89 (d、1 H、J = 2 . 06) ; 7 . 18 (d、1 H、J = 7 . 57) ; 7 . 20 (s、1 H) ; 7 . 26 (dd、1 H、J = 7 . 50) ; 7 . 64 (m、1 H) ; 7 . 86 (s、1 H) ; 8 . 16 (s、1 H) ; 12 . 29 (s、2 H)

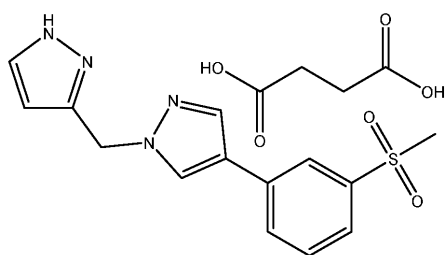
10

【 0 3 5 1 】

実施例 70 : 4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾールコハク酸塩 :

【 0 3 5 2 】

【 化 7 3 】



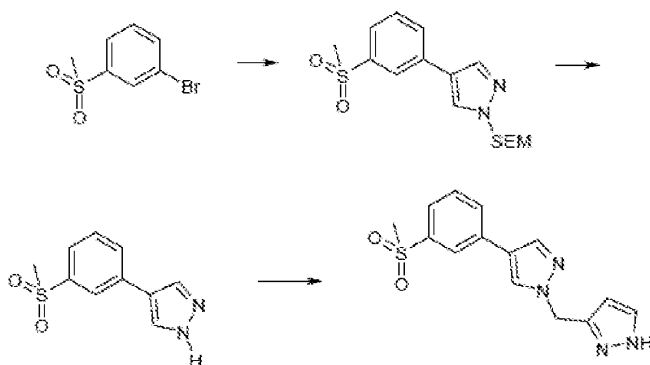
20

【 0 3 5 3 】

実施例 70 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 3 5 4 】

【 化 7 4 】



30

【 0 3 5 5 】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 1 - ブロモ - 3 - メタンスルホニル - ベンゼンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

40

【 0 3 5 6 】

融点：122 ~ 125 、コハク酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 303 . 3 [$M + H$]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 2 . 30 (s、3 H) ; 3 . 05 (s、2 H) ; 3 . 10 (s、2 H) ; 5 . 13 (s、2 H) ; 6 . 02 (s、1 H) ; 7 . 41 (m、1 H) ; 7 . 52 (d、1 H、J = 8 . 54) ; 7 . 71 (d、1 H、J = 8 . 54) ; 7 . 82 (m、1 H) ; 7 . 89 (s、1 H) ; 8 . 17 (s、1 H) ; 12 . 55 (s、1 H)

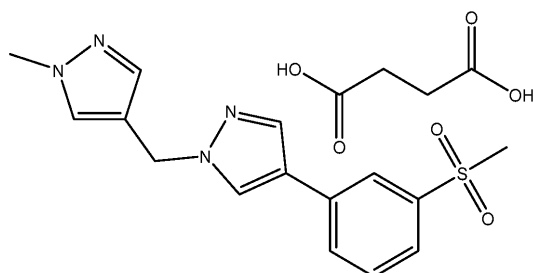
50

【 0 3 5 7 】

実施例 7 1 : 1 - メチル - 4 - [[4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾールコハク酸塩 :

【 0 3 5 8 】

【 化 7 5 】



10

【 0 3 5 9 】

実施例 7 0 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 7 1 の化合物を調製した。

【 0 3 6 0 】

融点 : 樹脂、コハク酸塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 317.3 [M + H]⁺。

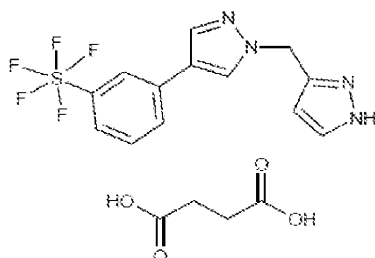
【 0 3 6 1 】

実施例 7 2 : 1 - ((1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 4 - (3 - (ペンタフルオロ - 16 - スルファニル) フェニル) - 1 H - ピラゾールコハク酸塩 :

20

【 0 3 6 2 】

【 化 7 6 】



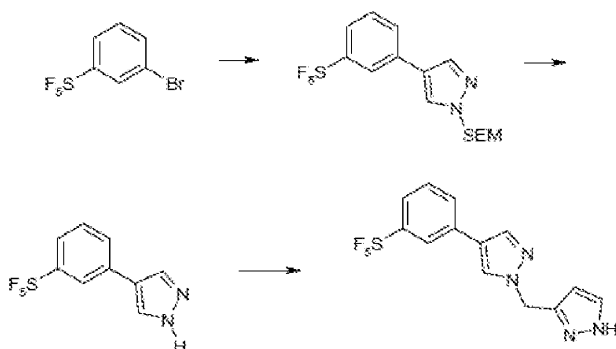
30

【 0 3 6 3 】

実施例 7 2 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 3 6 4 】

【 化 7 7 】



40

【 0 3 6 5 】

実施例 1 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 1 - ブロモ - 3 - ペンタフルオロ - フェニル - スルファンで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

【 0 3 6 6 】

50

融点：142～145、コハク酸塩、1：1；MS (ESI m/z) 351.3 [$M+H$]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2.42 (s, 2H)；2.51 (s, 2H)；3.31 (s, 2H)；5.32 (s, 2H)；6.22 (d, 1H, $J=2.24$)；7.58 (dd, 1H, $J=7.75$)；7.64 (m, 1H)；7.87 (d, 1H, $J=7.75$)；8.04 (m, 1H)；8.42 (s, 1H)；12.44 (s, 1H)

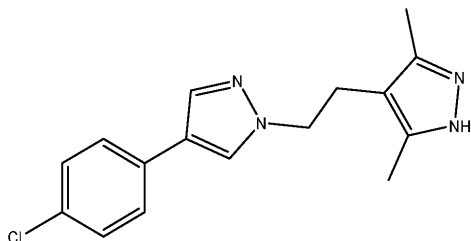
【0367】

実施例73：4-[2-[4-(4-クロロフェニル)ピラゾール-1-イル]エチル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール：

【0368】

10

【化78】



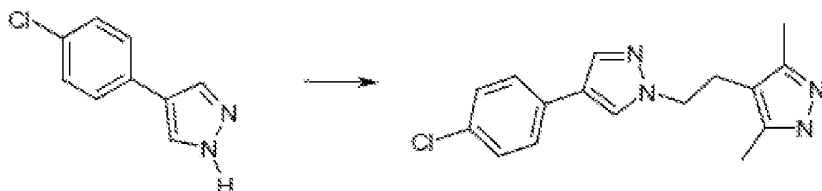
【0369】

実施例73の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

20

【0370】

【化79】



【0371】

実施例1の記載と同様、4-(4-クロロ-3-ジフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾールを4-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

30

【0372】

融点：130～134；MS (ESI m/z) 301.7 [$M+H$]⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1.94 (s, 3H)；2.50 (s, 3H)；2.80 (t, 2H, $J=6.99$)；4.12 (t, 2H, $J=6.99$)；7.39 (d, 2H, $J=8.09$)；7.55 (d, 2H, $J=8.09$)；7.90 (s, 1H)；8.01 (s, 1H)；11.91 (s, 1H)。

【0373】

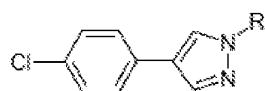
表4中の実施例は、実施例73の記載と同様、4-(2-クロロ-エチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールを適切なクロロアルキル-1H-ピラゾール誘導体で置換することにより調製された。

40

【0374】

【表 5】

表 4 4-[2-[4-(4-クロロフェニル)ピラゾール-1-イル]誘導体



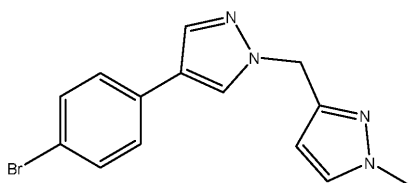
実施例	R	名前-構造	形態	MW	融点(°C)
74		5-[[4-(4-クロロフェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1,3-ジメチル-ピラゾール 	塩基	287.7	85~89
75		3-[[4-(4-クロロフェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1-メチル-ピラゾール 	塩基	273.7	63~66
76		4-(4-クロロフェニル)-1-[(2-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ピラゾール 	HCl	273.7	106~110
77		4-(4-クロロフェニル)-1-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピラゾール 	塩基	259.7	120~124
78		4-(4-クロロフェニル)-1-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ピラゾール 	塩基	273.7	111~112

【0375】

実施例 79: 3-[[4-(4-ブロモフェニル)ピラゾール-1-イル]メチル]-1-メチル-ピラゾール:

【0376】

【化80】



【0377】

実施例 79 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

10

20

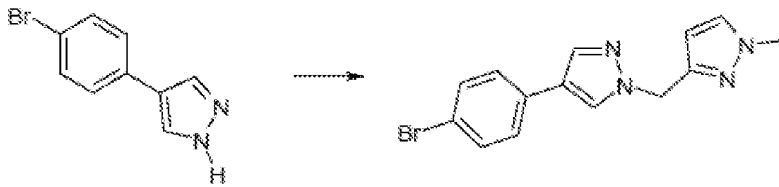
30

40

50

【 0 3 7 8 】

【 化 8 1 】



【 0 3 7 9 】

実施例 1 の記載と同様、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - ピラゾールで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

10

【 0 3 8 0 】

融点：104 ~ 106 ; MS (ESI m/z) 318 . 1 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

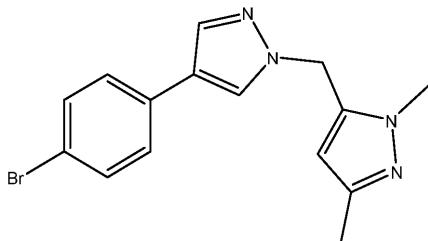
【 0 3 8 1 】

実施例 80 : 5 - [[4 - (4 - プロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール :

【 0 3 8 2 】

【 化 8 2 】

20



【 0 3 8 3 】

実施例 79 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 80 の化合物を調製した。

30

【 0 3 8 4 】

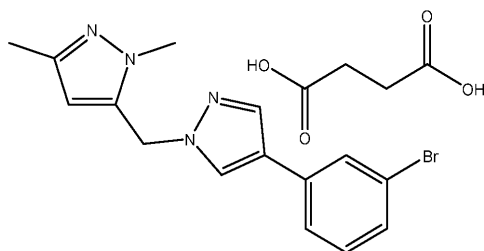
融点：91 ~ 96 ; MS (ESI m/z) 332 . 2 [M + H]⁺

【 0 3 8 5 】

実施例 81 : 5 - [[4 - (3 - プロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾールコハク酸塩

【 0 3 8 6 】

【 化 8 3 】



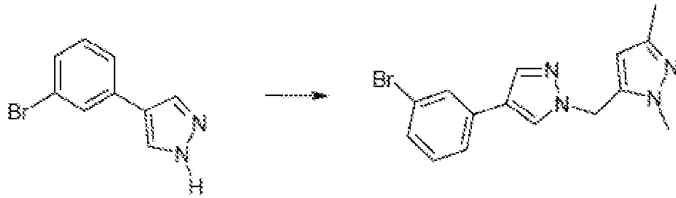
40

【 0 3 8 7 】

実施例 81 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 3 8 8 】

【化 8 4】



【 0 3 8 9 】

実施例 1 の記載と同様、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - ピラゾールで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

10

【 0 3 9 0 】

融点：97 ~ 99 、コハク塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 332 . 2 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

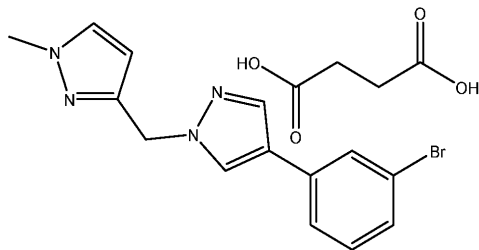
【 0 3 9 1 】

実施例 8 2 : 3 - [[4 - (3 - プロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾールコハク酸塩 :

【 0 3 9 2 】

【化 8 5】

20



【 0 3 9 3 】

実施例 8 1 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 8 2 の化合物を調製した。

30

【 0 3 9 4 】

融点：116 ~ 118 、コハク塩、1 : 1 ; MS (ESI m/z) 318 . 1 [M + H]⁺

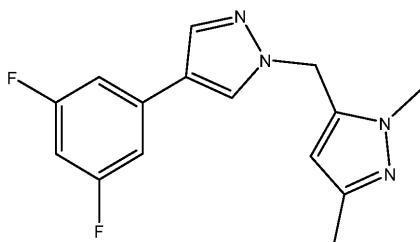
【 0 3 9 5 】

実施例 8 3 : 5 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール :

【 0 3 9 6 】

【化 8 6】

40

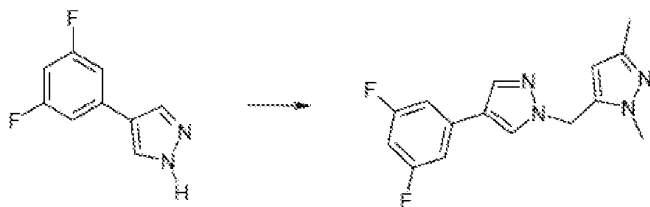


【 0 3 9 7 】

実施例 8 3 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【 0 3 9 8 】

【化 87】



【0399】

実施例 1 の記載と同様、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾールで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

10

【0400】

融点：90 ~ 93 ; MS (ESI m/z) 289 . 2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆)

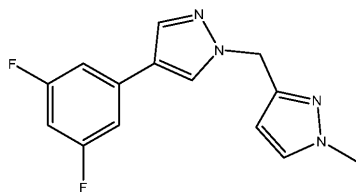
【0401】

実施例 84 : 3 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール :

【0402】

【化 88】

20



【0403】

実施例 83 の記載と同様、5 - クロロメチル - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、実施例 84 の化合物を調製した。

30

【0404】

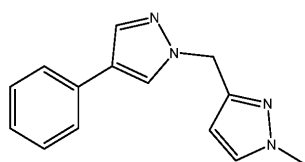
融点：96 ~ 100 ; MS (ESI m/z) 275 . 2 [M + H]⁺

【0405】

実施例 85 : 1 - メチル - 3 - [(4 - フェニルピラゾール - 1 - イル) メチル] ピラゾール :

【0406】

【化 89】



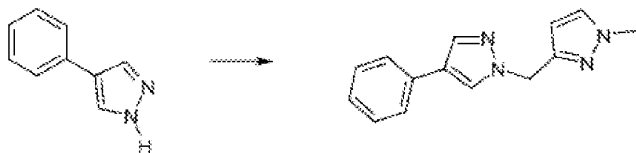
40

【0407】

実施例 85 の化合物は、以下の反応スキームに従って調製された。

【0408】

【化 90】



【0409】

実施例 1 の記載と同様、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - フェニル - 1 H - ピラゾールで置換し、かつ 4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールで置換することにより、化合物を調製した。

10

【0410】

融点：91 ~ 95 ; MS (ESI m/z) 239 . 2 [M + H]⁺

【0411】

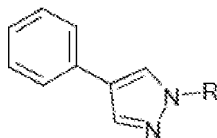
実施例 85 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを適切なクロロアルキル - 1 H - ピラゾール誘導体で置換することにより、表 5 中の実施例を調製した。

【0412】

【表 6】

表 5 4 - フェニルピラゾール - 1 - イル誘導体

20



実施例	R	名前 - 構造	形態	MW	融点 (°C)
86		1, 3-ジメチル-5- [(4-フェニルピラゾール-1-イル) メチル]ピラゾール 	塩基	253. 3	82 ~ 84
87		1-メチル-5- [(4-フェニルピラゾール-1-イル) メチル]ピラゾール; コハク酸 	コハク酸塩	239. 2	85 ~ 87

30

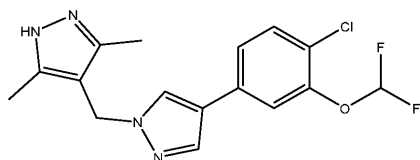
40

【0413】

実施例 88 : 4 - [[4 - (3 - ジフルオロメトキシ - 4 - クロロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール

【0414】

【化 9 1】



【0 4 1 5】

実施例 1 の記載と同様、4 - (2 - クロロエチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 4 - (2 - クロロメチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (工程 4) で置換することにより、実施例 8 8 の化合物を調製した。MS [M + H] ⁺ = 3 5 3 . 8 ; 融点範囲 : 1 4 6 ~ 1 4 8

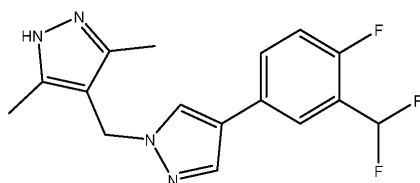
10

【0 4 1 6】

実施例 8 9 : 4 - [[4 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール :

【0 4 1 7】

【化 9 2】



20

【0 4 1 8】

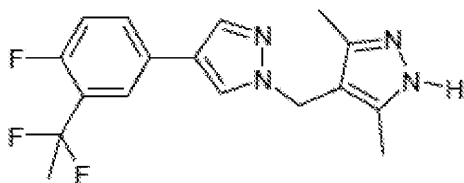
実施例 3 1 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 4 - (2 - クロロメチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (工程 4) で置換することにより、実施例 8 9 の化合物を調製した。MS [M + H] ⁺ = 3 2 1 . 3 ; 融点範囲 : 1 5 4 ~ 1 5 5

【0 4 1 9】

実施例 9 0 : 4 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール :

【0 4 2 0】

【化 9 3】



30

【0 4 2 1】

実施例 4 5 の記載と同様、4 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 4 - (2 - クロロメチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (工程 4) で置換することにより、実施例 9 0 の化合物を調製した。MS [M + H] ⁺ = 3 3 5 . 3 ; 融点範囲 : 1 1 8 ~ 1 2 0

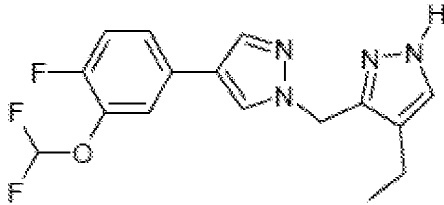
40

【0 4 2 2】

実施例 9 1 : 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾールコハク酸塩 :

【0 4 2 3】

【化 9 4】



【 0 4 2 4】

実施例 20 の記載と同様、4 - クロロメチル - 5 - エチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール（工程 4）で置換することにより、実施例 9 1 の化合物を調製した。MS [M + H]⁺ = 337.3

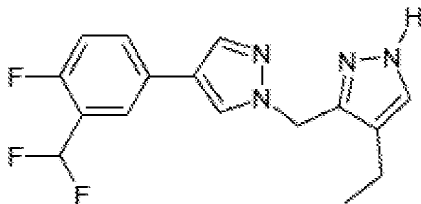
10

【 0 4 2 5】

実施例 9 2 : 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール :

【 0 4 2 6】

【化 9 5】



20

【 0 4 2 7】

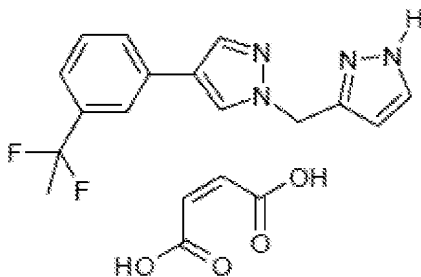
実施例 31 の記載と同様、3 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 3 - クロロメチル - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール（工程 4）で置換することにより、実施例 9 2 の化合物を調製した。MS [M + H]⁺ = 321.3

【 0 4 2 8】

実施例 9 3 : 3 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピラゾールマレイン酸塩 :

【 0 4 2 9】

【化 9 6】



30

【 0 4 3 0】

実施例 6 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 3 - ブロモ - 1 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - ベンゼン（工程 1）で置換することにより、実施例 9 3 の化合物を調製した。

40

【 0 4 3 1】

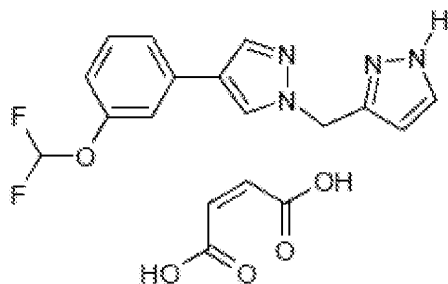
MS [M + H]⁺ = 289.4

【 0 4 3 2】

実施例 9 4 : 3 - [[4 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピラゾールマレイン酸塩 :

【 0 4 3 3】

【化 9 7】



【 0 4 3 4 】

10

実施例 6 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 3 - ブロモ - 1 - ジフルオロメトキシ - ベンゼン（工程 1）で置換することにより、実施例 9 4 の化合物を調製した。

【 0 4 3 5 】

MS [M + H]⁺ = 291.3

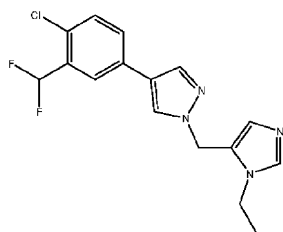
【 0 4 3 6 】

実施例 9 5 : 4 - (4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール :

【 0 4 3 7 】

【化 9 8】

20



【 0 4 3 8 】

実施例 2 4 の記載と同様、5 - (クロロメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを 5 - (クロロメチル) - 1 - エチル - 1 H - イミダゾールで置換することにより、実施例 9 5 の化合物を調製した。

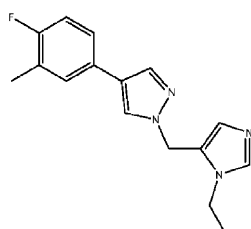
30

【 0 4 3 9 】

実施例 9 6 : 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール :

【 0 4 4 0 】

【化 9 9】



40

【 0 4 4 1 】

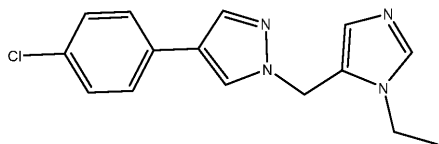
本明細書に記載されている方法を用い、実施例 9 6 の化合物を調製した。

【 0 4 4 2 】

実施例 9 8 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール :

【 0 4 4 3 】

【化 100】



【0444】

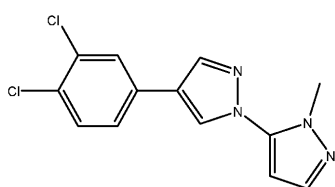
実施例 73 の記載と同様、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 5 - (クロロメチル) - 1 - エチル - 1 H - イミダゾールで置換することにより、実施例 98 の化合物を調製した。

【0445】

実施例 100 : 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 ' - メチル - 2 ' H - 1 , 3 ' - ビピラゾール :

【0446】

【化 101】



【0447】

実施例 1 の工程 1 ~ 3 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンを 4 - ブロモ - 1 , 2 - ジクロロ - ベンゼン (工程 1) で置換することにより、4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾールを調製した。

【0448】

工程 4 : 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 ' - メチル - 2 ' H - 1 , 3 ' - ビピラゾール

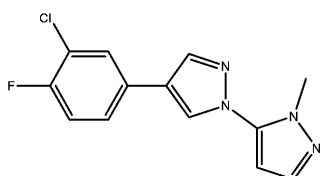
酢酸銅 (II) (110 mg、0.6 mmol)、ピリジン (0.08 mL、1 mmol)、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - ボロン酸ピナコールエステル及び 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール (383 mg、1.8 mmol) を DMF 中で化合させ、95 °C にて 20 時間撹拌した。水及び酢酸エチルを用いて抽出を行い、DCM / MeOH (95 : 5) を用い、フラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製した。

【0449】

実施例 101 : 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 ' - メチル - 2 ' H - 1 , 3 ' - ビピラゾール :

【0450】

【化 102】



【0451】

実施例 100 の記載と同様、4 - ブロモ - 1 , 2 - ジクロロ - ベンゼンを 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - フルオロベンゼン (工程 1) で置換することにより、実施例 101 中の化合物を調製した。

【0452】

実施例 102 : 2 - ((4 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン :

【0453】

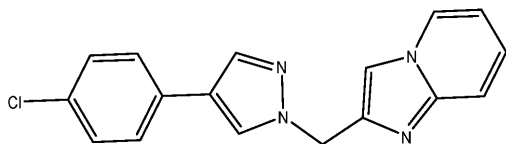
10

20

30

40

【化 1 0 3】



【 0 4 5 4】

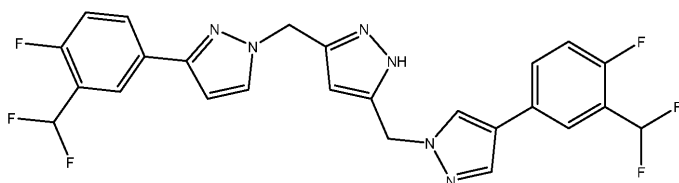
実施例 7 3 の記載と同様、4 - (2 - クロロ - エチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾールを 2 - (クロロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] で置換することにより、実施例 1 0 2 の化合物を調製した。

【 0 4 5 5】

実施例 1 0 3 : 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((5 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール :

【 0 4 5 6】

【化 1 0 4】

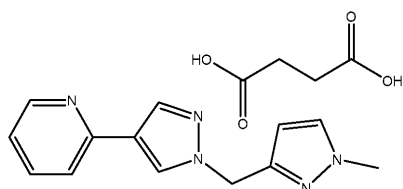


【 0 4 5 7】

実施例 1 0 4 : 2 - (1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジンコハク酸塩 :

【 0 4 5 8】

【化 1 0 5】

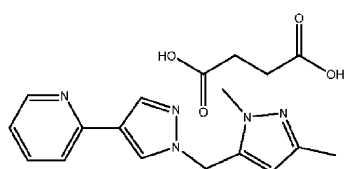


【 0 4 5 9】

実施例 1 0 5 : 2 - (1 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジンコハク酸塩 :

【 0 4 6 0】

【化 1 0 6】

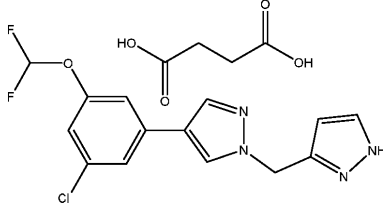
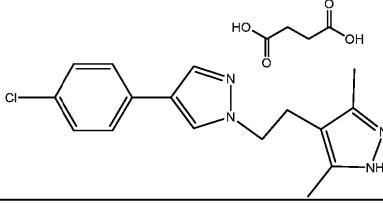
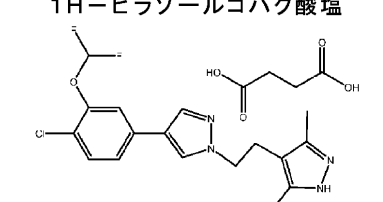
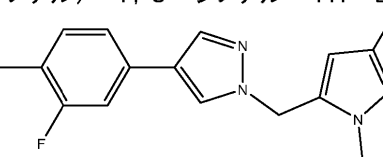
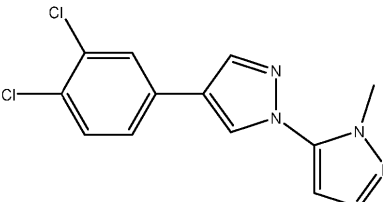
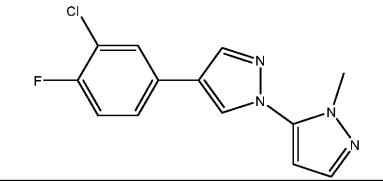


【 0 4 6 1】

実施例 1 0 6 ~ 1 1 1 は、適切な開始材料を用い、本明細書に記載されている方法に従って調製された。

【 0 4 6 2】

【表 7】

実施例	構造
106	<p>1-((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-(3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾールコハク酸塩</p> 
107	<p>4-(2-(4-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールコハク酸塩</p> 
108	<p>4-(2-(4-(4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾールコハク酸塩</p> 
109	<p>5-((4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール</p> 
110	<p>4-(3,4-ジクロロフェニル)-2'-メチル-2'H-1,3'-ビピラゾール</p> 
111	<p>4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2'-メチル-2'H-1,3'-ビピラゾール</p> 

10

20

30

40

【0463】

生物学的アッセイ

ラットNR1/NR2B受容体への特異的結合の阻害

オスのウィスターラット(180~200g)をCO₂チャンバ内で2分間窒息させて殺した。小脳以外の脳全体を取り除き、氷上で解剖して、密閉式バイアルに入れて-70にて保管した。

【0464】

50

膜画分を調製し、標準の技術を用いて試験した。アッセイの際に、脳1 gを50 mMトリス/10 mMのEDTA緩衝液pH 7.1 (25 vol/1 gの原発組織) 25 mL中に入れて、Ultraturrax T25 (Jahnke & Kunkel, IKA-Labor technik, Staufen, Germany)を用い、20000 rpmで30秒間均質化した。ホモジネートを4 にて48000 g (OPTIMA L-70, Beckman, Palo Alto, CA 94304, USA)で10分間遠心分離させた。

【0465】

上清を棄て、Ultraturraxを用いて氷上で20000 rpmにて30秒間ペレットを均質化し、4 にて48000 gで30分間再び遠心分離させた。結果として生じたペレットを50 mMトリス/10 mMのEDTA緩衝液25 mL中に再懸濁させ、Ultraturraxを用いて30秒間均質化し、分取して-70 °Cまで冷凍し、使用時まで保管した。

10

【0466】

アッセイの当日に解凍した後、膜のアリコート5 mLを4 にて48000 gで30分間遠心分離した。ペレットを5 mMトリス/1 mMのEDTA緩衝液 (pH 7.4) 5 mL中に再懸濁させ、Ultraturraxを用いて20000 rpmで30秒間均質化し、4 にて48000 gで30分間遠心分離した。これを2回繰り返した。イフェンプロジル結合アッセイで用いる目的に合わせて、下記の通り、Ultraturraxを用いて4 にて5 mMトリス/1 mMのEDTA緩衝液5 mL中で最後のペレットを均質化させた。

20

【0467】

インキュベーション混合物200 µL中には、5 nmol/l [³H]-イフェンプロジル、至適量の膜調製物、5 mMトリス/1 mMのEDTA (pH 7.4、100 µMのR(+)-3-PPP、1 µMのGBR-12909、1 µMのGBR-12935) 及び試験化合物含有1% DMSOが含有されていた。10 MのCP101.606の存在下で、非特異的結合を見積もった。試料を4 にて60分間インキュベートした。

【0468】

膜調製物をFiltermat B (Pharmacia, Uppsala Sweden) 及びMicro Cel Harvester (Skatron, Lier, Norway) を使用して濾過し、インキュベーションを終了した。Filtermat Bを1% ポリエチレンイミンに予め浸し、濾過後に50 mMトリス/HCl緩衝液pH = 7.7で念入りに洗浄して、遊離放射活性と結合放射活性とを分離させた。 [³H]-イフェンプロジルの特異的結合を定量するため、シンチレーション計数器 (Betaplate 1205, Berthold, Wildbad, Germany) でフィルタを計数した。

30

【0469】

試験前に、アッセイの際の至適量の膜調製物を、膜調製物ごとに別々に測定して最適化した。

【0470】

試験化合物を、6 ~ 10まで上昇させた濃度 (IC₅₀ 及びKi測定用)、又は2 ~ 4の濃度 (阻害率 (%) 測定用) のいずれかでスクリーニングした。インキュベーション混合物をピペットで採取するため、ロボットBiomek 2000 (Fa. Beckman) を使用した。

40

【0471】

IC₅₀ 値を測定するため、ヒルプロット、2パラメーターモデルを使用した。INR1/NR2B結合アッセイでは、 [³H]-イフェンプロジルの解離定数 (K_D) として、9 nMが測定された。

【0472】

【表 8 - 1】

NR2Bの阻害、IC₅₀値

実施例	NR2B結合アッセイ		
	IC ₅₀ [nM]	%INH @1μM	%INH @10μM
1	65.5	NT	NT
2	78.4	NT	NT
3	146	NT	NT
4	119	NT	NT
5	148	NT	NT
6	5.21	NT	NT
7	8.23	NT	NT
8	281	NT	NT
9	152	NT	NT
10	250	NT	NT
11	NT	2.7	NT
12	280	NT	NT
13	22.1	NT	NT
14	76.2	NT	NT
15	163	NT	NT
16	41.1	NT	NT
17	56.0	NT	NT
18	8.01	NT	NT
19	202	NT	NT
20	22.2	NT	NT
21	1021	NT	NT
22	2760	NT	NT
23	1590	NT	NT
24	410	NT	NT
25	980	NT	NT
26	30.1	NT	NT
27	7170	NT	NT
28	638	NT	NT
29	2540	NT	NT
30	1010	NT	NT
31	264	NT	NT
32	323	NT	NT
33	371	NT	NT
34	866	NT	NT
35	17.6	NT	NT
36	424	NT	NT
37	2060	NT	NT
38	443	NT	NT
39	102	NT	NT
40	47.0	NT	NT
41	114	NT	NT
42	202	NT	NT
43	134	NT	NT
44	17.1	NT	NT
45	261	NT	NT
46	106	NT	NT
47	203	NT	NT
48	1970	NT	NT
49	2250	NT	NT
50	4250	NT	NT
51	9210	NT	NT
52	522	NT	NT
53	3840	NT	NT
55	871	NT	NT
56	78.7	NT	NT
57	967	NT	NT

【0473】

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

(上記表の続き)

実施例	NR2B結合アッセイ		
	IC ₅₀ [nM]	%INH @ 1 μ M	%INH @ 10 μ M
58	668	NT	NT
59	2190	NT	NT
60	2170	NT	NT
61	1380	NT	NT
62	857	NT	NT
63	612	NT	NT
64	1100	NT	NT
65	3810	NT	NT
66	5210	NT	NT
67	NT	15. 1	16. 0
68	NT	8. 7	26. 3
69	831	NT	NT
70	2690	NT	NT
71	9330	NT	NT
72	95. 1	NT	NT
73	1157	NT	NT
74	6060	NT	NT
75	3040	NT	NT
76	7350	NT	NT
77	1040	NT	NT
78	8280	NT	NT
79	4720	NT	NT
80	6210	NT	NT
81	4630	NT	NT
82	2620	NT	NT
83	6020	NT	NT
84	NT	14. 6	45. 7
85	NT	22. 5	25. 3
86	NT	3. 8	10. 9
87	NT	-3. 3	28. 8
88	152	NT	NT
89	736	NT	NT
90	422	NT	NT
91	43. 8	NT	NT
92	71. 2	NT	NT
93	25. 2	NT	NT
94	279	NT	NT
95	63. 5	NT	NT
96	77. 8	NT	NT
98	1060	NT	NT
100	3170	NT	NT
101	5600	NT	NT
102	NT	23. 3	NT
103	NT	15. 5	NT
104	NT	20. 9	-0. 6
105	NT	-1. 3	4. 4

【 0 4 7 4 】

HNR2BC：哺乳類の細胞において発現したクローン化ヒトNR1 / NR2Bイオンチャネルに対する試験物品の影響

カルシウム流入アッセイ (Calcium 5 Assay Kit , Molecular Devices) を用い、試験化合物がNR1 / NR2Bのアンタゴニストとして作用する能力を評価した。

【 0 4 7 5 】

アンタゴニストを評価するため、NR1 / NR2Bを陽性対照アゴニスト (Mg²⁺フリー-HBPS + 100 μ M グルタミン酸 + 100 μ M グリシン) で活性化した。アゴニスト

10

20

30

40

50

を刺激した後に、各試験物品が信号を阻害する影響を調べて、陽性対照アンタゴニストと比較した (MK - 801)。陽性アゴニスト (Mg^{2+} フリーHBPS + 100 μ Mグルタミン酸 + 100 μ Mグリシン) の存在下で誘発させた信号を100 (0%阻害) に設定し、陽性アンタゴニスト (Mg^{2+} フリーHBPS + 100 μ Mグルタミン酸 + 100 μ Mグリシン + 100 μ MのMK - 801) からの信号を0 (100%阻害) に設定した。

【0476】

細胞培養：

hNR1 / NR2Bでトランスフェクトされた安定なHEK細胞系を使用した。このテトラサイクリン誘発性の細胞系は、GRIN1 (Gene Bank 受託番号NM_007327.2) 及びGRIN2B (Gene Bank 受託番号NM_000834.3) でトランスフェクトされる。10% FCS及び1%ペニシリン/ストレプトマイシン (PenStrep) を補給したDMEM / F12含有の細胞培養フラスコ中で、細胞を培養し、更なる抗生物質を選択した。

10

【0477】

アッセイの48時間前に、96ウェル (黒色ウェル) 透明平底マイクロタイタープレートで、細胞を1ウェル当たり細胞数50000個の密度にて平板培養した。24時間後、2mMケタミン及び200 μ Mの7-CKAの存在下で1 μ g / mLテトラサイクリンを加えて、受容体発現を誘発した。受容体が誘導された24時間後に、このプレートを使用してアッセイを実施した。

【0478】

20

アッセイ：

培地を除去し、100 μ Mの7-CKA含有の Mg^{2+} フリーHBPSを溶かした充填緩衝液 (Molecular Devices) 200 μ Lを、37℃にて1時間かけて細胞に装入した。

【0479】

次いで、試験化合物を100% DMSOに溶解させ、希釈して、100% DMSOで8通りの濃度を得た。水及びグリシン/グルタミン酸塩で希釈し、5倍の最終試験濃度にして、96ウェル薬物プレートを調製した。励起波長485 nm及び放出波長525 nmを用いて、FlexStationで、プレート内の細胞の蛍光強度を測定した。要約すると、記録を開始してから20秒後に、アゴニストグリシン (100 μ M) 及びグルタミン酸塩 (100 μ M) と一緒に化合物をウェルに加えて、蛍光を90秒間測定した。

30

【0480】

下記の段落に記載された IC_{50} 値を、3つのパラメータープロットを使用して測定した。

【0481】

【表 9】

実施例	IC ₅₀ [μM]
2	2.46
4	1.75
6	0.23
7	0.35
14	>10
16	2.15
17	3.7
18	0.37
20	5.97*
26	0.89
31	7.77
35	0.69
39	2.4
40	3.3
41	59.7*
42	2.3
43	2.66
44	0.53
74	51*
75	33.8*
88	>10
91	1.25
92	11.9*

10

20

【0482】

hERG受容体 (HERGBD) への特異的結合の阻害

30

トランスフェクトされた安定なヒトERG受容体を含むHEK細胞系を、アッセイに使用した。細胞どうしを付着して生育させ、10% FBS、1%非不可欠アミノ酸、1%ペニシリン/ストレプトマイシン及び400 μg/mLのG418 (Calbiochem) を含むDULBECCOSのMEM培地内で維持した。

【0483】

細胞を週に2~3回、1:3~1:4に分配した。結合アッセイ及び膜調製物用に、細胞培養培地を除去し、細胞をPBSで洗浄した。氷冷したプレートから細胞をこすり取ることによって、放射性リガンド結合実験用の粗膜を20 mM HEPES / 0.1 mM KCl / pH 7.2 中で調製した。細胞懸濁液を氷上で (Ultraturrax、3回 × 20秒) 均質化し、ホモジネートを (1、1000 g、OPTIMA, SW28、2800 U / 分) 10分間遠心させた。続いて、上清を、100000 g (1、OPTIMA, SW28、23000 U / 分) で40分間遠心分離させた。膜ペレットを20 mM HEPES / 0.1 mM KCl / pH 7.2 中で再懸濁させ、-80 °Cにて凍結させてから保管した。

40

【0484】

膜懸濁液を、アッセイの当日に解凍した後、20 mMのHEPES / 0.1 mM KCl / pH 7.2 で更に希釈した。

【0485】

インキュベーション混合物200 μL中には、1.5 nmol / Lの3H - ドフェチライド、至適量の膜調製物、20 mMのHEPES / 0.1 mM KCl / (pH 7.2)

50

及び阻害剤含有1% DMSOが含有されていた。10 Mドフェチライドの存在下で、非特異的結合を見積もった。試料を室温にて90分間インキュベートした。

【0486】

インキュベートされた膜調製物をFiltermat B (Pharmacia, Uppsala Sweden) 及びMicro Cel Harvester (Skatron, Lier, Norway) を使用して濾過し、結合を終了した。Filtermat Bを1% ポリエチレンイミンに予め浸し、濾過後に0.05 mM トリス/HCl 緩衝液 pH = 7.7 で念入りに洗浄して、遊離放射活性と結合放射活性とを分離させた。 [³H] - ドフェチライドの特異的結合を定量するため、シンチレーション計数器 (Beta plate 1205, Berthold, Wildbad, Germany) でフィルタを計数した。

10

【0487】

化合物試験で膜を用いる前に、アッセイの際の至適量の膜調製物を、膜調製物ごとに別々に測定して最適化した。

【0488】

試験化合物を、6 ~ 10 まで上昇させた濃度 (IC₅₀ 及び Ki 測定用)、又は2 ~ 4 の濃度 (阻害率 (%) 測定用) のいずれかでスクリーニングした。インキュベーション混合物をピペットで採取するため、我々は、ロボット Biomek 2000 (Fa. Beckman) を日常的に使用する。

【0489】

20

下表の IC₅₀ 値を、ヒルプロット、2 パラメーターモデルを使用して測定した。

【0490】

【表 10 - 1】

実施例	IC ₅₀ [μM]
1	12.8
2	8.08
3	23.3
4	52.4
5	64.3
6	9.56
7	52.6
8	41
9	21.5
10	18.4
11	12.65
12	8.06
13	37
14	16.1
15	7.93
16	64.7
17	35
18	135
19	>100
20	22.6
21	33.5
22	22.6
23	9.24
24	4.89
25	49.6
26	4.75
27	35.1
28	54.6
29	17.9
30	3.47
31	19.7
32	38.6
33	>100
34	85.8
35	22.6
36	29.6
37	38.1
38	>100
39	90.2
40	23.3
41	16
42	71.6
43	57.4
44	>100
45	67.8
46	72.9

10

20

30

40

【0491】

【表 10 - 2】

(上記表の続き)

実施例	IC ₅₀ [μM]
47	>100
48	37.4
49	19
50	17
51	137
52	>100
54	>100
55	21.1
56	93.8
57	126
58	12.6
59	7.28
60	31.6
61	24.7
62	41.9
63	10.8
64	14.4
65	40.4
66	8.86
67	63.3
68	93.6
69	>100
70	>100
71	>100
72	44.7
73	98
74	>100
75	131
76	120
77	16.9
78	>100
87	>100
88	43.2
89	88.2
90	84
91	48.9
92	27.4
93	129
94	120
95	6.36
96	7.96
98	3.55
100	60.3
101	118
102	10.24
103	>10
104	>100

10

20

30

40

【0492】

RRNR2BB - ラットNR1 / NR2B受容体への特異的結合の阻害

50

オスのウィスターラット(180~200g)をCO₂チャンバ内で2分間窒息させて殺した。小脳以外の脳全体を取り除き、氷上で解剖して、密閉式バイアルに入れて-70にて保管した。

【0493】

膜画分を調製し、標準の技術を用いて試験した。アッセイの際に、脳1gを50mMトリス/10mMのEDTA緩衝液pH=7.1(原発組織1g当たり25vol)25mL中に入れて、Ultraturrax T25(Jahnke & Kunkel, IKA-Labor-technik, Staufen, Germany)を用い、20000U/分で30秒間均質化した。ホモジネートを4にて48000g(OPTIMAL-70, Beckman, Palo Alto, CA 94304, USA)で10分間遠心分離させた。上清を棄て、Ultraturraxを用いて氷上で20000U/分にて30秒間ペレットを均質化し、4にて48000gで30分間再び遠心分離させた。結果として生じたペレットを250mMトリス/10mMのEDTA緩衝液5mL中に再懸濁させ、Ultraturraxを用いて30秒間均質化し、分取して-70まで冷凍し、使用時まで保管した。

10

【0494】

アッセイの当日に解凍した後、膜のアリコート5mLを4にて48000gで30分間遠心分離した。ペレットを5mMトリス/1mMのEDTA緩衝液(pH7.4)5mL中に再懸濁させ、Ultraturraxを用いて20000U/分で30秒間均質化し、4にて48000gで30分間遠心分離した。この工程を2回繰り返した。イフェンプロジル結合アッセイで用いる目的に合わせて、Ultraturraxを用いて4にて5mMトリス/1mMのEDTA緩衝液5mL中で最後のペレットを均質化させた。

20

【0495】

インキュベーション混合物200μL中には、5nmol/l [³H]-イフェンプロジル、至適量の膜調製物、5mMトリス/1mMのEDTA(pH7.4、100μMのR(+)-3-PPP、1μMのGBR-12909、1μMのGBR-12935)及び阻害剤含有1%DMSOが含有されていた。10MのCP101.606の存在下で、非特異的結合を見積もった。試料を4にて60分間インキュベートした。

【0496】

インキュベートされた膜調製物を、Filtermat B(Pharmacia, Uppsala Sweden)及びMicro Cel Harvester(Skatron, Lier, Norway)を使用して濾過し、結合を終了した。Filtermat Bを1%ポリエチレンイミンに予め浸し、濾過後に50mMトリス/HCl緩衝液pH=7.7で念入りに洗浄して、遊離放射活性と結合放射活性とを分離させた。 [³H]-イフェンプロジルの特異的結合を定量するため、シンチレーション計数器(Beta plate 1205, Berthold, Wildbad, Germany)でフィルタを計数した。

30

【0497】

化合物試験で膜を用いる前に、アッセイの際の至適量の膜調製物を、膜調製物ごとに別々に測定して最適化した。

40

【0498】

試験化合物を、6~10まで上昇させた濃度(IC₅₀及びKi測定用)、又は2~4の濃度(阻害率(%)測定用)のいずれかでスクリーニングした。インキュベーション混合物をピペットで採取するため、ロボットBiomek 2000(Fa. Beckman)を使用した。

【0499】

下表のIC₅₀値を、ヒルプロット、2パラメーターモデルを使用して測定した。NR1/NR2B結合アッセイでは、 [³H]-イフェンプロジルの解離定数(KD)として、9nMが測定された。このアッセイにおける特異的結合は、約80%であった。

【0500】

50

h E R G 受容体結合アッセイで試験された参照化合物及びこれらの IC_{50} 値を、以下に示す。

【 0 5 0 1 】

【表 1 1 - 1】

実施例	IC ₅₀ [nM]
1	65. 5
2	78. 4
3	146
4	119
5	148
6	5. 21
7	8. 23
8	281
9	152
10	250
11	>1000
12	280
13	22. 1
14	76. 2
15	163
16	41. 1
17	56
18	8. 005
19	202
20	22. 2
21	1021
22	2760
23	1590
24	410
25	980
26	30. 1
27	7170
28	638
29	2540
30	1010
31	264
32	323
33	371
34	866
35	17. 6
36	424
37	2060
38	443
39	102
40	47
41	114
42	202
43	134
44	17. 1
45	261
46	106. 2
47	203
48	1970
49	2250
50	4250
51	9210
52	522

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

(上記表の続き)

実施例	IC ₅₀ [nM]
53	3840
54	522
55	871
56	78.7
57	967
58	668
59	2190
60	2170
61	1380
62	857
63	612
64	1100
65	3810
66	5210
67	>10000
68	>10000
69	831
70	2690
71	9330
72	95.1
73	1157
74	6060
75	3040
76	7350
77	1040
78	8280
79	4720
81	4630
81	6210
82	2620
83	6020
84	>10000
85	>10000
86	>10000
87	>10000
88	152
89	736
90	422
91	43.8
92	71.2
93	25.2
94	279
95	63.5
96	77.8
97	807
98	1060
99	3150
100	3170
101	5600
102	>1000
103	>1000
104	>10000
105	>10000

10

20

30

40

マウスの強制水泳試験

マウスの強制水泳試験（鬱病の動物モデル）において、本発明の化合物は 100 mg/kg 以下の投与用量にて有意な抗鬱効果を示す。

【0504】

本方法は、抗鬱活性を検出するものであり、その全内容が本明細書において参照により援用されている Porsolt et al 著の論文（「Arch. Int. Pharmacodyn」, 229, 327～336, 1977）に準ずる。

【0505】

マウスは、脱出不可能な状況において泳ぐことを強制された場合、たちまち不動状態になる。不動状態が持続される時間は、抗鬱薬によって短縮される。

10

【0506】

オスのNMRIマウス（Janvier, France、重量 $20 \sim 30 \text{ g}$ ）を、 10 cm の水（ 22°C ）を含有する脱出不可能なシリンダ（高さ = 24 cm ；直径 = 13 cm ）の中に一匹ずつ入れた。

【0507】

マウスを水中に6分間入れて、直近の4分間における不動状態の持続時間を測定した。また、試験開始時から最初の不動状態が生起されるまでの待ち時間も記録した。一群当たり10匹のマウスを調べた。試験の30分前に被検物質を経口投与し、ベヒクル対照群と比較した。試験は盲検にて実施された。結果を下表に示す。

【0508】

20

【表12】

実施例	最小有効投与量 (mg/kg, p.o.)
2	30
18	10

【0509】

本明細書に引用されている全ての特許、特許出願、刊行物及びプレゼンテーションは、その全容が本明細書において参照により援用されている。

【0510】

様々な変数に関して上記した群の如何なる組み合わせも、本明細書において考察されている。本明細書全体を通して、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物が提供されるように、当業者によって選択される。

30

【0511】

上述の明細書には本発明の原理が教示してあり、例証目的で本発明の特定の実施形態が述べられ、かつ例証目的で実施例が挙げているが、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなしに、下記の特許請求の範囲及びその等価物の範囲に入る様々な修正を施し得ることが理解されよう。

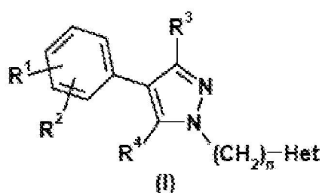
以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

40

式 (I) :

【化1】

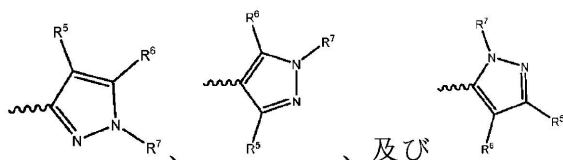


(式中、

n は 1 又は 2 であり、

50

H e t は、
【化 2】



から選択され、

R^1 及び R^2 は、各々独立に、水素；F、Cl、及びBrから選択されるハロゲン；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ、及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-6} アルコキシ；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル；少なくとも1つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 $-S-C_{1-3}$ アルキル；少なくとも1つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 $-SO_2-C_{1-3}$ アルキル；及び $-SF_5$ から選択され、あるいは

R^1 及び R^2 は一緒になって、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、5～7員の炭素環式化合物；並びにO、S又はNであり得る1～3つのヘテロ原子を含有し、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、5～7員の複素環を形成し、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素；ハロゲン；少なくとも1つのハロゲン原子で任意選択的に置換された、 C_{1-5} （ハロ）アルキルから選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とし、

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素；ハロゲン；アミノ；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ、及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルコキシ；並びにヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキルから選択され、かつ

R^7 は、水素；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} （ハロ）アルコキシ及び C_{3-6} （ハロ）シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-5} アルキル；又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} （ハロ）アルキル及び C_{1-3} （ハロ）アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキルである）

の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくはN-酸化物。

〔 2 〕

nが1である、〔 1 〕に記載の化合物。

〔 3 〕

R^1 及び R^2 の少なくとも1つが水素ではない、〔 1 〕に記載の化合物。

〔 4 〕

R^1 及び R^2 の少なくとも1つが水素ではない、〔 2 〕に記載の化合物。

[5]

R^1 及び R^2 の少なくとも1つが、F、Cl、Br、 C_{1-4} (ハロ) アルキル、 C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル、 C_{1-3} (ハロ) アルコキシ、 C_{1-3} (ハロ) アルコキシ - C_{1-3} (ハロ) アルキル、 C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル - C_{1-3} (ハロ) アルキル、及び C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル - C_{1-3} (ハロ) アルコキシから選択される、[1] に記載の化合物。

[6]

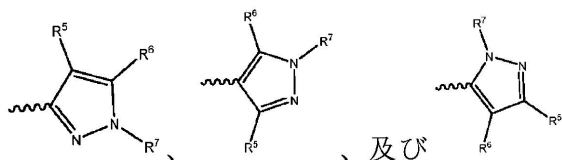
R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素、F、Cl、Br、及び C_{1-3} (ハロ) アルキルから選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とする、[1] に記載の化合物。

10

[7]

Het は、

【化 3】



から選択され、

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素；F；Cl；アミノ；ハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-3} (ハロ) アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル； C_{1-3} (ハロ) アルコキシ； C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル；並びに C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル - C_{1-3} (ハロ) アルキルから選択され、かつ

20

R^7 は、水素；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} (ハロ) アルコキシ及び C_{3-6} (ハロ) シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；又はヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} (ハロ) アルキル及び C_{1-3} (ハロ) アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6} シクロアルキルである、[1] に記載の化合物。

[8]

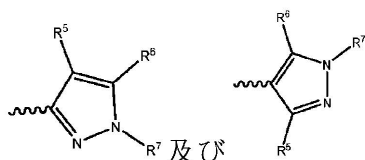
30

n は 1 であり、

R^1 及び R^2 は、各々独立に、F、Cl、 C_{1-2} (ハロ) アルキル、及び C_{1-2} (ハロ) アルコキシから選択され、

Het は、

【化 4】



から選択され、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素、F、及び Cl から選択され、但し、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが水素であることを条件とし、

R^5 及び R^6 は、各々独立に、水素、 C_{1-3} (ハロ) アルキル、 C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル、 C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル、及び C_{3-6} (ハロ) シクロアルキル - C_{1-3} (ハロ) アルキルから選択され、かつ

R^7 は、水素；ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-3} (ハロ) アルコキシ及び C_{3-6} (ハロ) シクロアルキルから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{1-3} アルキル；ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-3} (ハロ) アルキル及び C_{1-3} (ハロ) アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換された、 C_{3-6}

40

50

~ 5 シクロアルキルである、[1]に記載の化合物。

[9]

4 - [2 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチルピラゾール、
 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - エチルピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [2 - (1 - エチルピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - (1 - エチルプロピル) - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - シクロペンチル - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 1 , 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、

10

20

30

40

50

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 4 - [2 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - ピラゾール、
 5 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、
 5 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 4 - [2 - [4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - エチル - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル] ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール、
 3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [(5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、
 1 , 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、
 1 - メチル - 3 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] ピラゾール、

10

20

30

40

50

1, 3 - ジメチル - 5 - [[4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾール
- 1 - イル] メチル] ピラゾール、
5 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
5 - [[4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1 - メチル - ピラゾール、
5 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
3 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1 - メチル - ピラゾール、
4 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) -
ピラゾール、
5 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル]
- 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
3 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル]
- 1 - メチル - ピラゾール、
3 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1 - メチル - ピラゾール、
5 - [[4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
3 - [[4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1 - メチル - ピラゾール、
5 - [[4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル
] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
3 - [[4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メ
チル - ピラゾール、
5 - [[4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1, 3
- ジメチル - ピラゾール、
5 - [[4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1, 3
- ジメチル - ピラゾール、
3 - [[4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メ
チル - ピラゾール、
3 - [[4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチ
ル] - 1 - メチル - ピラゾール、
5 - [[4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチ
ル] - 1, 3 - ジメチル - ピラゾール、
4 - (3 - シクロプロピルフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) -
ピラゾール、
4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル)
- ピラゾール、
1 - メチル - 4 - [[4 - (3 - メチルスルホニルフェニル) ピラゾール - 1 - イル]
メチル] - ピラゾール、
ペンタフルオロ - [3 - [1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール - 4
- イル] フェニル] - スルファン、
4 - [2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] エチル] - 3, 5
- ジメチル - 1 H - ピラゾール、
5 - [[4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1, 3 - ジ
メチル - ピラゾール、
3 - [[4 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル
- ピラゾール、

10

20

30

40

50

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] ピラゾール、

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) ピラゾール、

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(1 - メチルピラゾール - 4 - イル) メチル] ピラゾール、

3 - [[4 - (4 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、

5 - [[4 - (4 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、

5 - [[4 - (3 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、

3 - [[4 - (3 - ブロモフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、

5 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール、

3 - [[4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 - メチル - ピラゾール、

1 - メチル - 3 - [(4 - フェニルピラゾール - 1 - イル) メチル] ピラゾール、

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

1 - メチル - 5 - [(4 - フェニルピラゾール - 1 - イル) メチル] ピラゾール、並びに

これらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、又は N - 酸化物からなる群から選択される、[1] に記載の化合物。

[1 0]

4 - [[4 - (3 - ジフルオロメトキシ - 4 - クロロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、

4 - [[4 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、

4 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル - 4 - フルオロ - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール、

3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール、

3 - [[4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール、

3 - [[4 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピラゾール (マレイン酸塩として)、及び

3 - [[4 - (3 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 1 H - ピラゾール (マレイン酸塩として)、並びに

これらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、又は N - 酸化物からなる群から選択される、[1] に記載の化合物。

[1 1]

4 - (4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール、

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ((1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール、

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 ' - メチル - 2 ' H - 1 , 3 ' - ビピラゾール、

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 ' - メチル - 2 ' H - 1 , 3 ' - ビピ

10

20

30

40

50

ラゾール、

2 - ((4 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン、

3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((5 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール、及び

2 - (1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン、並びに

これらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、又はこれらの N - 酸化物からなる群から選択される、 [1] に記載の化合物。

10

[1 2]

治療有効量の [1] に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[1 3]

第 2 の活性成分を更に含む、 [1 2] に記載の医薬組成物。

[1 4]

治療有効量の [1] に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物を必要とする患者に投与することを含む、NMDA 受容体の活動過多に関連する疾病、障害又は病気を治療する方法。

20

[1 5]

G l u N 2 B 受容体により媒介される前記障害、疾病又は病気が、双極性障害、大鬱病性障害、治療抵抗性鬱病、産後鬱病、季節性感情障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、認知障害、頭部損傷、脊髄損傷、卒中、てんかん、ジスキネジア、筋萎縮性側索硬化症、細菌性若しくは慢性感染症に関連する神経変性、疼痛、糖尿病性神経障害、片頭痛、脳虚血、精神分裂症、脳炎、自閉症及び自閉症スペクトラム障害、記憶及び学習障害、強迫性障害、注意力欠陥多動性障害 (A D H D)、並びに中毒性疾患からなる群から選択される、 [1 4] に記載の方法。

[1 6]

治療有効量の [1] に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物を必要とする患者に投与することを含む、G l u N 2 B 受容体により媒介される疾病、障害又は病気の治療方法。

30

[1 7]

G l u N 2 B 受容体により媒介される前記障害、疾病又は病気が、治療抵抗性の鬱病及び大鬱病性障害からなる群から選択される、 [1 6] に記載の方法。

[1 8]

患者に、治療有効量の [1] に記載の化合物、又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、多形体、若しくは N - 酸化物を投与することを含む、それを必要とする患者における疾病、障害又は病気を治療する方法。

[1 9]

前記疾病又は障害が中枢神経系障害である、 [1 8] に記載の方法。

40

[2 0]

前記疾病又は障害が神経若しくは精神障害である、 [1 8] に記載の方法。

[2 1]

前記疾病又は障害が、(1) 気分障害、(2) 神経性、ストレス関連又は身体表現性障害、(3) 心理的発育、(4) 生理的攪乱及び身体的要因、(5) 錐体路外障害及び運動障害に関連する行動症候群、(6) 偶発性若しくは発作性、(7) 疼痛、(8) 神経変性形態、あるいは (9) 脳血管疾患である、 [1 8] に記載の方法。

[2 2]

前記神経性、ストレス関連又は身体表現性障害が、不安障害であり、前記偶発性又は発

50

作性障害がてんかんであり、かつ前記脳血管疾患が急性脳血管疾患又は慢性脳血管疾患である、[2 1] に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 K 45/00	

- (74)代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 シンドラー, ルドルフ
ドイツ国 ドレスデン 0 1 2 5 7, ピルナー ランドシュトラッセ. 1 4 6
- (72)発明者 ランカウ, ハンス - ヨアヒム
ドイツ国 ウェインボーラ 0 1 6 8 9, コスヴィーゲル シュトラッセ. 1 9
- (72)発明者 ホーフゲン, ノルベルト
ドイツ国 オッテンドルフ - オクリラ 0 1 4 5 8, フーフエンヴェーゲル
- (72)発明者 グルンヴァルド, クリスティアン
ドイツ国 ドレスデン 0 1 0 9 7, ヨハン - メイヤー - シュトラッセ. 2 2
- (72)発明者 エゲルランド, ウテ
ドイツ国 ラーデボイル 0 1 4 4 5, マグダーレンシュトラッセ. 1
- (72)発明者 ランゲン, バルバラ
ドイツ国 ラーデボイル 0 1 4 4 5, ヘルデルシュトラッセ. 1
- (72)発明者 ドスト, リタ
ドイツ国 ドレスデン 0 1 2 1 9, レオン - ポール - シュトラッセ 2
- (72)発明者 ヘイグ, トルステン
ドイツ国 バッド ビブルグ 4 9 1 8 6, ザクセンヴェーグ 1 1
- (72)発明者 ヴァルド, シモン
イギリス国 ルイス サセックス ビーエヌ7 1 イーエル, サウスダウン アヴェニュー 8

審査官 石井 徹

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 3 / 1 3 0 8 5 5 (WO, A 1)

特表2011-516417(JP,A)

特表2010-527974(JP,A)

国際公開第2009/028543(WO,A1)

特表2004-523535(JP,A)

REGISTRY(STN)[online], [検索日 2019.04.10]CAS登録番号1493474-46-6, 1491341-24-2, 147923
5-62-5, 1477636-42-2

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)