

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5658284号  
(P5658284)

(45) 発行日 平成27年1月21日 (2015. 1. 21)

(24) 登録日 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006. 01)

C O 7 D 231/12

C S P C

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 231/12

E

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

A 6 1 K 31/415 (2006. 01)

C O 7 D 231/12

D

請求項の数 22 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-550408 (P2012-550408)  
 (86) (22) 出願日 平成23年1月24日 (2011. 1. 24)  
 (65) 公表番号 特表2013-518074 (P2013-518074A)  
 (43) 公表日 平成25年5月20日 (2013. 5. 20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/050910  
 (87) 国際公開番号 W02011/092140  
 (87) 国際公開日 平成23年8月4日 (2011. 8. 4)  
 審査請求日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)  
 (31) 優先権主張番号 10151785.2  
 (32) 優先日 平成22年1月27日 (2010. 1. 27)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 1 7 3  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

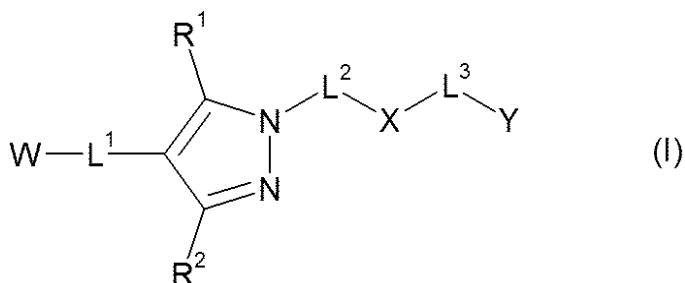
(54) 【発明の名称】 CRTH2アンタゴニストとしてのピラゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のピラゾール化合物及びこれらの医薬上許される塩。

【化 1】



[ 式中、

W はヒドロキシカルボニル及び -C(O)-NH-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>a</sup> から選ばれ、R<sup>a</sup> は C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、シクロプロピル、フェニル及びトリルから選ばれ、

L<sup>1</sup> は未置換、又は互いに独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ及び C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルから選ばれた 1 個又は 2 個の基を有するメチレンであり、

L<sup>2</sup> は未置換、又は互いに独立に C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、及び C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキルから選ばれた 1 個もしくは 2 個の基を有するメチレンであり、また L<sup>2</sup> の同じ炭素原子に結合された 2

個の基は前記炭素原子と一緒に3-~6-員環を形成してもよく、

Xは未置換、又は互いに独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ及びC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルから選ばれた1個、2個もしくは3個の基を有してもよい、フェン-1,4-イレン又はピリジン-2,5-イレンであり、

L<sup>3</sup>は-CH=CH-、-C-C-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-CH(OH)-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-C(O)-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-O-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-NR<sup>d</sup>-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-S(O)<sub>m</sub>-、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sup>d</sup>-、-O-、-NR<sup>d</sup>-、-NR<sup>d</sup>-C(O)-、-NR<sup>d</sup>C(O)-O-、-NR<sup>d</sup>-C(O)-NR<sup>e</sup>-、-NR<sup>d</sup>-S(O)<sub>n</sub>-、-S(O)<sub>p</sub>-及び-S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>d</sup>-から選ばれ、m、n及びpは0、1又は2であり、かつqは1、又は2であり、かつ

R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は互いに独立にH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルから選ばれ、また同じ炭素原子に結合された2個の基R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は前記炭素原子と一緒に3-~8-員環を形成してもよく、前記環は環員としてO、N及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよく、また前記環の環員は必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ及びC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルにより置換されていてもよく、かつ

R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>は互いに独立にH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルであり、

YはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、フェニル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、フェニル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、ナフチル、ナフチル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、ナフチル-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、複素環、複素環-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル及び複素環-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニルから選ばれ、

前記基Y中のそのC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル部分及びC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルスルホニルから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、またC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル部分の同じ炭素原子に結合された前記置換基の二つが前記炭素原子と一緒に3-~8-員環を形成してもよく、前記環は環員としてO、N及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよく、また

前記基Y中のそのC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル部分、フェニル部分、ナフチル部分又は複素環部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、SF<sub>5</sub>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルスルホニル、フェニル、フェノキシ、5-又は6-員複素環及び5-又は6-員複素環オキシから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、R<sup>f</sup>

及びR<sup>g</sup>は互いに独立にH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルケニル及び5-又は6-員複素環から選ばれ、又はR<sup>f</sup>及びR<sup>g</sup>はそれらが結合されている窒素原子と一緒に環状アミン(これは環員としてO、N及びSから選ばれた更なるヘテロ原子を含んでもよい)を形成し、かつ/又は

上記基Y中のそのC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル部分又は複素環部分の同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、かつ/又は

上記基Y中のそのC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル部分、フェニル部分、ナフチル部分又は複素環部分は縮合炭素環部分又は複素環部分を有してもよく、前記縮合炭素環部分又は複素環部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルスルホニル、フェニル及び5-又は6-員hetアリールから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、かつ/又は

その縮合炭素環部分又は複素環部分の同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、かつ

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は互いに独立にC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、フェニル、及びナフチルから選ばれ、

上記基R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>中のそのC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ及び $C_1-C_6$ -アルキルスルホニルから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、かつ/又は

上記基 $R^1$ 及び $R^2$ 中の前記 $C_1-C_6$ -アルキル部分の同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、また

上記基 $R^1$ 及び $R^2$ 中のその $C_3-C_8$ -シクロアルキル部分、フェニル部分及びナフチル部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ -アルキルスルホニル、フェニル及び5-又は6員hetアリールから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、かつ/又は

基 $R^1$ 及び $R^2$ 中の前記 $C_3-C_8$ -シクロアルキル部分及び複素環部分の同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよい]

【請求項2】

Wがヒドロキシカルボニルである、請求項1記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項3】

$L^1$ が未置換メチレンである、請求項2記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項4】

$L^2$ が未置換メチレンである、請求項1から3のいずれか1項に記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項5】

Xがフェン-1,4-イレン(これは未置換であり、又は請求項1に記載された1個、2個もしくは3個の基を有する)である、請求項1から3のいずれか1項に記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項6】

Xが未置換フェン-1,4-イレンである、請求項5記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項7】

$L^3$ が-CH=CH-、-C(C)-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-O-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-S(O)<sub>m</sub>-、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sup>d</sup>-、-O-、-NR<sup>d</sup>-、-NR<sup>d</sup>-C(O)-、-NR<sup>d</sup>C(O)O-、-NR<sup>d</sup>-C(O)-NR<sup>e</sup>-、-NR<sup>d</sup>-S(O)<sub>n</sub>-、-S(O)<sub>p</sub>-、及び-S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>d</sup>- (式中、m、n、p、q、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>は請求項1に定義されたとおりである)から選ばれる、請求項1から6のいずれかに記載の式(I)のピラゾール化合物

【請求項8】

$L^3$ が-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-O-、-C(O)-NR<sup>d</sup>-、-O-、-NR<sup>d</sup>-C(O)-、-NR<sup>d</sup>C(O)O-、-NR<sup>d</sup>C(O)-NR<sup>e</sup>-、-NR<sup>d</sup>-S(O)<sub>n</sub>-及び-S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>d</sup>- (式中、n、q、並びにR<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>が請求項1に定義されたとおりである)から選ばれる、請求項7記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項9】

$L^3$ が-C(O)-NR<sup>d</sup>- (式中、R<sup>d</sup>がH又は $C_1-C_6$ -アルキルである)である、請求項8記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項10】

$L^3$ が-NR<sup>d</sup>-C(O)- (式中、R<sup>d</sup>がH又は $C_1-C_6$ -アルキルである)である、請求項8記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項11】

$L^3$ が-NR<sup>d</sup>C(O)O- (式中、R<sup>d</sup>がH又は $C_1-C_6$ -アルキルである)である、請求項8記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項12】

$L^3$ が-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>d</sup>- (式中、R<sup>d</sup>が請求項1に定義されたとおりである)である、請求項8記載の式(I)のピラゾール化合物。

【請求項13】

Yがフェニル、フェニル- $C_1-C_6$ -アルキル、フェニル- $C_2-C_6$ -アルケニル、ナフチル、ナフチル- $C_1-C_6$ -アルキル、ナフチル- $C_2-C_6$ -アルケニルから選ばれ、

前記基 Y 中のフェニル部分又はナフチル部分が未置換であり、又は請求項 1 に定義された少なくとも 1 個の置換基を有し、かつ / 又は

前記基 Y 中のフェニル部分又はナフチル部分が縮合炭素環部分又は複素環部分を有してもよく、前記縮合炭素環部分又は複素環部分が未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ -アルキルスルホニル、フェニル及び 5 員もしくは 6 員 heteroaryl から選ばれた少なくとも 1 個の置換基を有し、かつ / 又は

その縮合炭素環部分又は複素環部分の同じ炭素原子に結合された二つの基が前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよい、請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の式 (I) のピラゾール化合物。

10

【請求項 1 4】

Y がフェニル、ベンジル、フェネチル、フェネテニル、ナフチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルエテニルから選ばれ、

前記基 Y 中のフェニル部分及びナフチル部分が未置換であり、又は請求項 1 で定義された少なくとも 1 個の置換基を有する、請求項 1 3 記載の式 (I) のピラゾール化合物。

【請求項 1 5】

Y がフェニル及びナフチルから選ばれ、前記基 Y 中のフェニル部分及びナフチル部分が未置換であり、又は請求項 1 で定義された少なくとも 1 個の置換基を有する、請求項 1 4 記載の式 (I) のピラゾール化合物。

20

【請求項 1 6】

$R^1$  及び  $R^2$  が互いに独立に  $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、フェニル及びナフチルから選ばれる、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の式 (I) のピラゾール化合物。

【請求項 1 7】

$R^1$  及び  $R^2$  が互いに独立に  $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル及びフェニルから選ばれる、請求項 1 6 記載の式 (I) のピラゾール化合物。

【請求項 1 8】

基  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一つが  $C_1-C_4$ -アルキルである、請求項 1 から 1 7 のいずれかに記載の式 (I) のピラゾール化合物。

【請求項 1 9】

30

CRTH2-活性に関連する疾患の治療のための薬物を調製するための請求項 1 から 1 8 のいずれかに記載の式 (I) のピラゾール化合物の使用。

【請求項 2 0】

炎症性、感染性及び免疫調節の疾患、呼吸系又は胃腸の疾患又は病気、関節の炎症性疾患並びに鼻咽頭、眼、及び皮膚のアレルギー性疾患の予防及び / 又は治療のための薬物を調製するための請求項 1 から 1 8 のいずれかに記載の式 (I) のピラゾール化合物の使用。

【請求項 2 1】

請求項 1 から 1 8 のいずれかに記載の式 (I) の一種以上のピラゾール化合物を含む、医薬製剤。

【請求項 2 2】

40

ベータミメチックス、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4インヒビター、LTD4アンタゴニスト、EGFRインヒビター、CCR3アンタゴニスト、CCR5アンタゴニスト、CCR9アンタゴニスト、5-LOインヒビター、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、SYK インヒビター及びスルホンアミドの中から選ばれた一種以上の活性物質と組み合わせて請求項 1 から 1 8 のいずれかに記載の式 (I) の一種以上のピラゾール化合物を含む、医薬製剤。

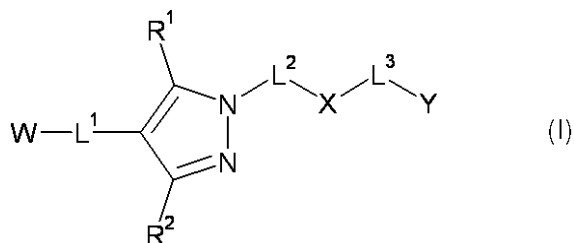
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はCRTH2拮抗活性を有する式(I)

## 【化 1】



## 【 0 0 0 2 】

(式中、W、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、Y、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は明細書に示された意味の一つを有する)のピラゾール化合物、及びこれらの医薬上許される塩、薬物としての前記化合物の使用、前記化合物を含む、医薬製剤、及び一種以上の活性物質と組み合わせて前記化合物を含む、医薬製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【 0 0 0 3 】

プロスタグランジンD<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) はアレルゲン、炎症性刺激による炎症性細胞の刺激後にアラキドン酸の代謝により、又は組織損傷により生成されるエイコサノイドである。PGD<sub>2</sub> は主としてマスト細胞により放出され、Th<sub>2</sub> 細胞、樹状細胞、及びマクロファージが二次源である。PGD<sub>2</sub>はアレルゲン投与後にマスト細胞により生成される主要アラキドン酸代謝産物であり (Lewis ら著, J. Immunol. 1982, 129:1627-1631)、喘息患者の気道中に高濃度で検出されていた (Murrayら著, N Engl J Med, 1986, 315:800-804; Liu ら著, Am Rev Respir Dis, 1990, 142 126-132; Zehrら著, Chest, 1989, 95:1059-63; Wenzelら著, J Allergy Clin Immunol, 1991, 87:540-548)。PGD<sub>2</sub>生成はまた全身性肥満細胞症 (Roberts 著, N. Engl. J. Med. 1980, 303, 1400-1404; Butterfieldら著, Int Arch Allergy Immunol, 2008, 147:338-343)、アレルギー性鼻炎 (Naclerioら著, Am Rev Respir Dis, 1983, 128:597-602; Brown ら著, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1987, 113:179-183; Lebel ら著, J Allergy Clin Immunol, 1988, 82:869-877)、蕁麻疹 (Heavy ら著, J Allergy Clin Immunol, 1986, 78:458-461)、慢性副鼻腔炎 (Yoshimura ら著, Allergol Int, 2008, 57:429-436)、慢性閉塞性肺疾患 (Csanky ら著, Electrophoresis, 2009, 30:1228-1234) の患者で、またアナフィラキシー (Onoら著, Clin Exp Allergy, 2009, 39:72-80) 中に増大される。

気道へのPGD<sub>2</sub>の注入は気管支収縮 (Hardy ら著, 1984, N Engl J. Med 311:209-213; Sampson ら著 1997, Thorax 52: 513-518) 及び好酸球蓄積 (Emery ら著, 1989, J. Applied Physiol 67: 959-962)を含む喘息応答の特徴を誘発し得る。炎症反応を誘発するPGD<sub>2</sub>の潜在性が上昇した好酸球肺炎症をもたらすマウスにおけるヒトPGD<sub>2</sub>シターゼの過剰発現及びアレルゲンに応答してのTh<sub>2</sub> サイトカイン生成 (Fujitaniら著, 2002 J. Immunol. 168:443-449) により確かめられていた。

PGD<sub>2</sub>は2種の7-膜貫通型Gタンパク質結合受容体、PGD<sub>2</sub>受容体DP<sub>1</sub> (Boieら著, J Biol Chem, 1995, 270:18910-6) 及び最近同定されたCRTH<sub>2</sub> (Th<sub>2</sub> 細胞で発現された誘引物質受容体-相同分子) 受容体 (またDP<sub>2</sub> 受容体と称される) (Nagataら著, J. Immunol., 1999, 162:1278-86) のアゴニストである。

CRTH<sub>2</sub> はTh<sub>2</sub> 細胞、好酸球、好塩基球及びマスト細胞で発現される (Nagataら著, FEBS Lett, 1999, 459: 195-199; Nagataら著, J Immunol, 1999, 162: 1278-1286; Cosmi ら著, Eur J Immunol, 2000, 30:2972-2979; Boehmeら著, Int Immunol, 2009, 21: 621-32)。13,14 ジヒドロ-15-ケト -PGD<sub>2</sub> (DK-PGD<sub>2</sub>) 及び15R-メチル-PGD<sub>2</sub> のような選択的CRTH<sub>2</sub> アゴニストを使用して、CRTH<sub>2</sub> 活性化が炎症性細胞の動員及び活性化をもたらす細胞プロセスを開始することが示されていた (Spikら著, J. Immunol., 2005;174:3703-8; Shiraishiら著, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005, 312:954-60; Monneretら著, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 304:349-355)。CRTH<sub>2</sub> 選択的アンタゴニストを使用して、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎及びCOPDのような疾患の動物モデルにおける炎症反

10

20

30

40

50

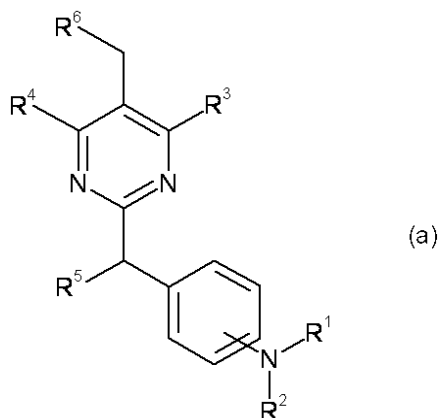
応及び病態生理学的変化が軽減し得ることが示されていた (Ullerら著, Respir Res. 2007, 8:16; Lukacsら著, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008, 295:L767-79; Stearns 著, Bioorg. Med Chem Lett. 2009, 19:4647-51; Nomiya著, J Immunol, 2008, 180:5680-5688; Boehmeら著, Int Immunol, 2009, 21:1-17; Boehmeら著, Int Immunol, 2009, 21:81-93; Takeshita ら著, Int Immunol, 2004, 16:947-59; Stebbins ら著, J Pharmacol Exp Ther. 2009)。更に、マウスにおけるCRTH2 の遺伝子欠失がアレルギーの動物モデルで炎症反応を軽減した (Shiraishiら著, J Immunol. 2008;180:541-549; Oiwa 著, Clin Exp Allergy, 2008, 38:1357-66; Satoh ら著, J Immunol, 2006, 177:2621-9)。対照的に、選択的DP1 アゴニストBW245C はTh2 リンパ球、好塩基球又は好酸球の移動又は活性化のような、炎症反応を促進しない (Yoshimura-Uchiyama ら著, Clin Exp Allergy, 2004, 34:1283-90; Xue ら著, Immunol, 2005, 175:6531-6; Gervais ら著, J Allergy Clin Immunol, 2001, 108:982-8)。それ故、CRTH2 受容体でPGD<sub>2</sub>の作用を拮抗作用する薬剤が呼吸系又は胃腸の病気だけでなく、関節の炎症性疾患並びに鼻咽頭、眼及び皮膚のアレルギー性疾患の治療に有益であるべきである。

10

## 【 0 0 0 4 】

WO 2004/096777は式 (a)

## 【 化 2 】



20

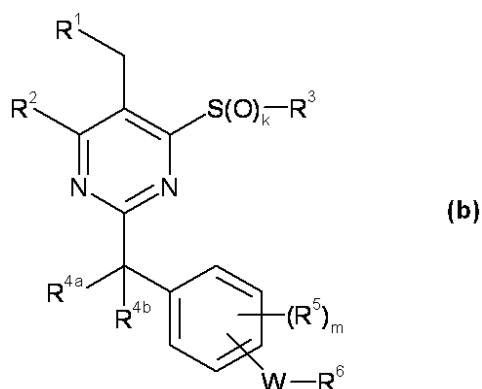
## 【 0 0 0 5 】

(式中、R<sup>6</sup>はカルボキシ、カルボキサミド、ニトリル又はテトラゾリルである) のピリミジン誘導体及びこれらの塩を教示しており、前記誘導体はCRTH2 拮抗活性を有し、CRTH2 活性と関連する疾患の予防及び治療に使用し得る。

30

WO 2009/042138は式 (b)のアルキルチオ置換ピリミジン化合物を特許請求しており、

## 【 化 3 】



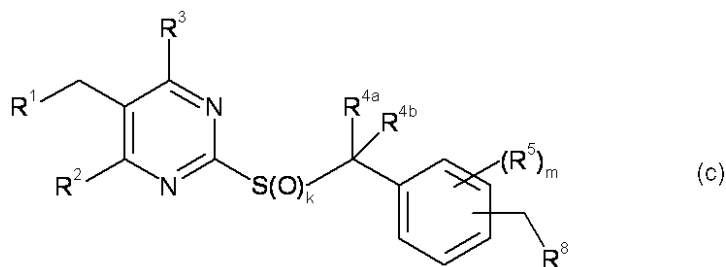
40

## 【 0 0 0 6 】

前記化合物はCRTH2 拮抗活性を有する。

WO 2009/042139は式 (c)の2-S-ベンジルピリミジン化合物を特許請求しており、

## 【化 4】



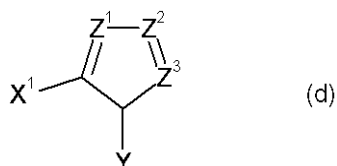
## 【 0 0 0 7 】

10

前記化合物はCRTH2 拮抗活性を有する。

EP 0 480 659は一般式 (d)

## 【化 5】



## 【 0 0 0 8 】

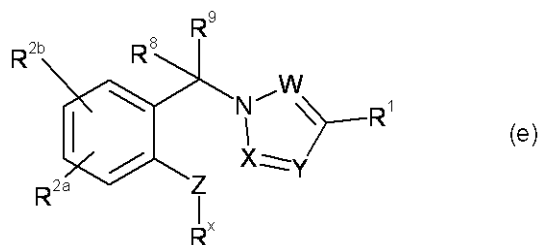
(式中、Z<sup>2</sup>はとりわけカルボキシル-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-アルキル-C=であってもよく、かつ Y は置換ベンジルであってもよい)

20

の化合物を特許請求しており、前記化合物は尿酸過剰血の治療に有益である。

WO 2005/040128は一般式 (e)の化合物を特許請求しており、

## 【化 6】



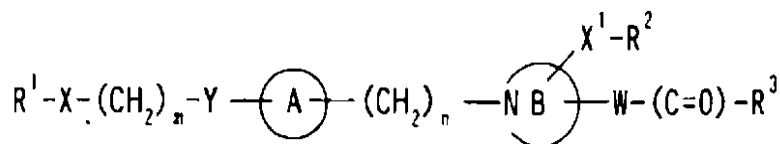
30

## 【 0 0 0 9 】

前記化合物は痛み、又は炎症性疾患、免疫疾患、骨の疾患、神経変性疾患もしくは腎臓疾患の如き症状の治療に有益である。

WO 01/38325 は一般式 (f)

## 【化 7】



40

(f)

## 【 0 0 1 0 】

(式中、A は芳香族環であり、かつ B は窒素含有 5 員複素環 (これは更に置換されていてもよい) である)

の化合物を特許請求しており、前記化合物は血糖低下活性及び血液脂質低下活性を有する。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 1 1 】

50

本発明の目的はCRTH2拮抗活性を有する更なる化合物を提供することである。

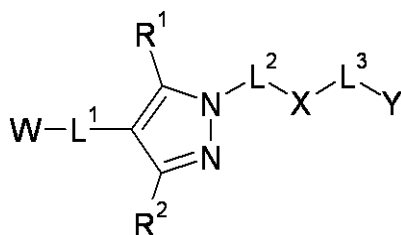
本発明の化合物は高められた化学安定性、高められた薬物動態学的性質(PK)及び/又は全細胞アッセイにおける高められた活性を有することが好ましい。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は式(I)のピラゾール化合物及びこれらの医薬上許される塩に関する。

【化8】



(I)

10

【0013】

式中、

Wはヒドロキシカルボニル、-C(O)-NH-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>a</sup>、テトラゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン-3-イル及び1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン-5-イルから選ばれ、R<sup>a</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、シクロプロピル、フェニル及びトリルから選ばれ、

20

L<sup>1</sup>はメチレン、エチレン、エテニレン又はアセチレンであり、メチレン又はエチレン中の夫々の炭素原子は未置換であり、又は互いに独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ及びC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルから選ばれた1個又は2個の基を有し、また

メチレン又はエチレンの同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒に3~8-員環を形成してもよく、前記環は環員としてO、N及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよく、また

前記環の環員は必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ及びC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルにより置換されていてもよく、かつ/又は

30

メチレン又はエチレンの同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、

L<sup>2</sup>はメチレン又はエチレンであり、メチレン又はエチレン中の夫々の炭素原子は未置換であり、又は互いに独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル及びC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルから選ばれた1個もしくは2個の基を有し、メチレン又はエチレンの同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、また

メチレン又はエチレンの同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒に3~8-員環を形成してもよく、前記環は環員としてO、N及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよく、また前記環の環員は必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ及びC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルにより置換されていてもよく、

40

Xはフェン-1,4-イレン、ピリジン-2,5-イレン、ピリダジン-3,6-イレン、ピリミジン-2,5-イレン及びピラジン-2,5-イレンから選ばれた6員炭素環式部分又は複素環式部分であり、前記部分Xは未置換であり、又は互いに独立にヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ及びC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキルから選ばれた1個、2個もしくは3個の基を有してもよく、

L<sup>3</sup>は-CH=CH-、-C-C-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-CH(OH)-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-C(O)-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-O-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-NR<sup>d</sup>-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>-S(O)<sub>m</sub>-、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(O)-NR<sup>d</sup>-、-O-、-NR<sup>d</sup>-、-NR<sup>d</sup>-C(O)-、-NR<sup>d</sup>C(O)-O-、-NR<sup>d</sup>-C(O)-NR<sup>e</sup>-、-NR<sup>d</sup>-S(O)<sub>n</sub>-、-S(O)<sub>p</sub>-及び-S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>d</sup>-から選ばれ、m、n及

50



び  $p$  は 0、1 又は 2 であり、かつ  $q$  は 1、又は 2 であり、かつ

$R^b$  及び  $R^c$  は互いに独立に H、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキルから選ばれ、また同じ炭素原子に結合された 2 個の基  $R^b$  及び  $R^c$  は前記炭素原子と一緒に 3- ~ 8-員環を形成してもよく、前記環は環員として O、N 及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、また前記環の環員は必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ及び  $C_3-C_8$ -シクロアルキルにより置換されていてもよく、かつ

$R^d$  及び  $R^e$  は互いに独立に H 又は  $C_1-C_6$ -アルキルであり、

【 0 0 1 4 】

Y は H、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル- $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル- $C_2-C_6$ -アルケニル、フェニル、フェニル- $C_1-C_6$ -アルキル、フェニル- $C_2-C_6$ -アルケニル、ナフチル、ナフチル- $C_1-C_6$ -アルキル、ナフチル- $C_2-C_6$ -アルケニル、複素環、複素環- $C_1-C_6$ -アルキル及び複素環- $C_2-C_6$ -アルケニルから選ばれ、

前記基 Y 中のその  $C_1-C_6$ -アルキル部分及び  $C_2-C_6$ -アルケニル部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ及び  $C_1-C_6$ -アルキルスルホニルから選ばれた少なくとも 1 個の置換基を有し、また  $C_1-C_6$ -アルキル部分の同じ炭素原子に結合された前記置換基の二つが前記炭素原子と一緒に 3- ~ 8-員環を形成してもよく、前記環は環員として O、N 及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含んでもよく、また

前記基 Y 中のその  $C_3-C_8$ -シクロアルキル部分、フェニル部分、ナフチル部分又は複素環部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $SF_5$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $C_1-C_6$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ- $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルコキシ- $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_3-C_8$ -シクロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ -アルキルスルホニル、フェニル、フェノキシ、5-又は 6-員複素環及び 5-又は 6-員複素環オキシから選ばれた少なくとも 1 個の置換基を有し、 $R^f$

及び  $R^g$  は互いに独立に H、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルケニル及び複素環から選ばれ、又は  $R^f$  及び  $R^g$  はそれらが結合されている窒素原子と一緒に環状アミン（これは環員として O、N 及び S から選ばれた更なるヘテロ原子を含んでもよい）を形成し、かつ / 又は

上記基 Y 中のその  $C_3-C_8$ -シクロアルキル部分又は複素環部分の同じ炭素原子に結合された 2 個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、かつ / 又は

【 0 0 1 5 】

上記基 Y 中のその  $C_3-C_8$ -シクロアルキル部分、フェニル部分、ナフチル部分又は複素環部分は縮合炭素環部分又は複素環部分を有してもよく、前記縮合炭素環部分又は複素環部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ -アルキルスルホニル、フェニル及び 5-又は 6-員 het アリールから選ばれた少なくとも 1 個の置換基を有し、かつ / 又は

その縮合炭素環部分又は複素環部分の同じ炭素原子に結合された 2 個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、かつ

$R^1$  及び  $R^2$  は互いに独立に H、ハロゲン、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_2-C_6$ -アルキニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルチオ、 $-NR^fR^g$ 、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル- $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル- $C_2-C_6$ -アルケニル、 $C_3-C_8$ -シクロアルケニル、 $C_3-C_8$ -シクロアルケニル- $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルケニル- $C_2-C_6$ -アルケニル、フェニル、フェニル- $C_1-C_6$ -アルキル、フェニル- $C_2-C_6$ -アルケニル、ナフチル、ナフチル- $C_1-C_6$ -アルキル、ナフチル- $C_2-C_6$ -アルケニル、複素環、複素環- $C_1-C_6$ -アルキル、及び複素環- $C_2-C_6$ -アルケニルから選ばれ、

上記基  $R^1$  及び  $R^2$  中のその  $C_1-C_6$ -アルキル部分、 $C_2-C_6$ -アルケニル部分及び  $C_2-C_6$ -アルキニル部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルコキ

10

20

30

40

50

シ、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1$ - $C_6$ -アルキルアミノ及び $C_1$ - $C_6$ -アルキルスルホニルから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、かつ/又は

上記基 $R^1$ 及び $R^2$ 中の前記 $C_1$ - $C_6$ -アルキル部分、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル部分及び $C_2$ - $C_6$ -アルキニル部分の同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、また

上記基 $R^1$ 及び $R^2$ 中のその $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、フェニル部分、ナフチル部分及び複素環部分は未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ -アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1$ - $C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1$ - $C_6$ -アルキルスルホニル、フェニル及び5-又は6員hetアリールから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、かつ/又は

10

基 $R^1$ 及び $R^2$ 中の前記 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル部分、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルケニル部分及び複素環部分の同じ炭素原子に結合された2個の基は前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、かつ

$R^f$ 及び $R^g$ は互いに独立にH、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルケニル及び複素環から選ばれ、又は

$R^f$ 及び $R^g$ はそれらが結合されている窒素原子と一緒に環状アミンを形成し、これは環員としてO、N及びSから選ばれた更なるヘテロ原子を含んでもよい。

#### 【0016】

驚くことに、本発明の式(1)の化合物は有意なCRTH2拮抗活性を有することがわかった。更に、前記化合物は一般に高められた化学安定性、高められた薬物動態学的性質(PK)及び/又は全細胞アッセイにおける高められた活性を有することがわかった。

20

こうして、本発明の式Iのピラゾール化合物はCRTH2-活性に関連する疾患の治療に適している。

それ故、本発明は更に薬物としての本発明の式(1)のピラゾール化合物の使用に関する。

更に、本発明はCRTH2-活性に関連する疾患の治療のための薬物を調製するための式(1)の化合物の使用に関する。更に詳しくは、本発明は炎症性疾患、感染性疾患及び免疫調節障害、呼吸系又は胃腸の疾患又は病気、関節の炎症性疾患並びに鼻咽頭、眼、及び皮膚のアレルギー性疾患の予防及び/又は治療のための薬物を調製するための式(1)のピラゾール化合物の使用に関する。

30

更に、本発明はCRTH2-活性に関連する疾患の治療のための薬物としての使用のための式(1)の化合物に関する。更に詳しくは、本発明は炎症性疾患、感染性疾患及び免疫調節障害、呼吸系又は胃腸の疾患又は病気、関節の炎症性疾患並びに鼻咽頭、眼、及び皮膚のアレルギー性疾患の予防及び/又は治療のための薬物としての使用のための式(1)のピラゾール化合物に関する。

更に、本発明は本発明の式(1)の一種以上のピラゾール化合物を唯一の活性物質として、又はベータミメチックス、坑コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4インヒビター、LTD4アンタゴニスト、EGFRインヒビター、CCR3アンタゴニスト、CCR5アンタゴニスト、CCR9アンタゴニスト、5-LOインヒビター、ヒスタミン-受容体アンタゴニスト、SYKインヒビター及びスルホンアミドの中から選ばれた一種以上の活性物質と組み合わせて含む、医薬製剤に関する。

40

#### 【0017】

本発明の化合物の全細胞好酸球形状変化アッセイにおける活性は、例えば、下記の文献：(i) Mathiesen JM, Ulven T, Martini L, Gerlach LO, Heinemann A, Kostenis E. 著 “プロスタグランジンD2受容体CRTH2のGタンパク質非依存性シグナリング経路と専ら干渉するインドール誘導体の同定” Mol Pharmacol. 2005 Aug;68(2):393-402; (ii) Schuligoi R, Schmidt R, Geisslinger G, Kollrosier M, Peskar BA, Heinemann A. 著 “血漿中のPGD2代謝：DP1受容体及びCRTH2受容体についての速度論及び生物活性との関係” Biochem Pharmacol. 2007 Jun 30;74(1):107-17; (iii) Royer JF, Schratl P, Carrillo JJ

50

, Jupp R, Barker J, Weyman-Jones C, Beri R, Sargent C, Schmidt JA, Lang-Loidolt D, Heinemann A. 著 “ プロスタグランジンD2の新規アンタゴニストが好酸球及び好塩基球の運動をブロックする ” Eur J Clin Invest. 2008 Sep;38(9):663-71 に従って測定し得る。

#### 【 0 0 1 8 】

本発明の化合物の化学安定性は、例えば、下記の条件下で測定し得る：(i) 0.1 N HCl 中で60 での3日間のインキュベーション（酸性条件下の加水分解安定性）；(ii) pH 4.0 のバッファー溶液中で60 での3日間のインキュベーション（弱酸性条件下の加水分解安定性）；(iii) pH 7.4 のバッファー溶液中で60 での3日間のインキュベーション（生理pHにおける加水分解安定性）；(iv) 0.3 % 過酸化水素中の20 での3日間のインキュベーション（酸化剤に対する安定性）；(v) 水中でUV照射（ラムダ= 300 - 800 nm, P = 250 W/m<sup>2</sup>）下の24時間のインキュベーション（光に対する安定性）。分解の速度論は、例えば、HPLC分析により測定し得る。

10

本発明の化合物の薬物動態学的性質(PK)は予備臨床動物種、例えば、マウス、ラット、イヌ、モルモット、ミニプタ、カニクイザル、アカゲザルで測定し得る。化合物の薬物動態学的性質は、例えば、下記のパラメーター：平均滞留時間、半減期、分布の容積、AUC（曲線下の面積）、クレアランス、経口投与後の生物利用能により記載し得る。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【 0 0 1 9 】

使用される用語及び定義

20

本明細書で特別に定義されない用語はその開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられるような意味を与えられるべきである。しかしながら、明細書に使用される下記の用語は、逆に明記されない限り、示された意味を有し、また下記の通例に従われる。

以下に定義される基又は部分において、炭素原子の数がしばしば基に先行して明記される。例として、“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル”は1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

一般に、2個以上のサブグループを含む基について、最後に挙げられる基が基結合位置である。

特に明記されない限り、用語の通常定義が支配し、通常安定な原子価が全ての式及び基中で推定され、得られる。

30

一般に、特別な立体化学又は異性体形態が化合物名又は構造に特別に示されない限り、化学構造又は化合物の、全ての互変異性体形態及び異性体形態並びに混合物（個々の幾何異性体もしくは光学異性体又は異性体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を問わない）が含まれる。

本明細書に使用される“置換された”という用語は、指定された原子、部分又は基にあるいずれか一つ以上の水素が示された基の群からの選択で置換されていることを意味し、但し、指定された原子の通常原子価が超えられないこと、及びその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。

本明細書に開示された化合物は医薬上許される塩として存在し得る。本発明は酸付加塩を含む、塩の形態の化合物を含む。好適な塩として、有機酸及び無機酸の両方で生成された塩が挙げられる。このような酸付加塩は通常医薬上許されるであろう。しかしながら、医薬上許されない塩の塩が当該化合物の調製及び精製に実用性があるかもしれない。塩基性付加塩がまた生成されてもよく、医薬上許されるかもしれない。塩の調製及び選択の一層完全な説明につき、“医薬塩：性質、選択、及び使用”（Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002）を参照のこと。

40

本明細書に使用される“医薬上許される塩”という用語は、本明細書に開示された塩又は双性イオン形態（これらは水溶性もしくは油溶性又は水分散性もしくは油分散性であり、かつ本明細書に定義されるように医薬上許される）を表す。塩は化合物の最後の単離及び精製中に調製でき、又は遊離塩基の形態の適当な化合物を好適な酸と反応させることにより別々に調製し得る。代表的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩

50

、L-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（ベシレート）、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオネート）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩（p-トシレート）、及びウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書に開示された化合物中の塩基性基がメチル、エチル、プロピル、及びブチルクロリド、プロミド、及びヨージド；ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ジブチル硫酸、及びジアミル硫酸；デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステリルクロリド、プロミド、及びヨージド；並びにベンジルプロミド及びフェネチルプロミドで四級化し得る。治療上許される付加塩を生成するのに使用し得る酸の例として、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸、並びに有機酸、例えば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸が挙げられる。塩はまたアルカリ金属又はアルカリ土類金属イオンによる化合物の配位により生成し得る。それ故、本発明は本明細書に開示された化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、及びカルシウム塩等を含む。

10

20

#### 【0020】

塩基性付加塩は化合物の最終の単離及び精製中にカルボキシ基を好適な塩基、例えば、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩又はアンモニウムもしくは有機一級、二級、もしくは三級アミンと反応させることにより調製し得る。医薬上許される塩のカチオンとして、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウムだけでなく、無毒性四級アミンカチオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、及びN,N'-ジベンジリエチレンジアミンが挙げられる。塩基付加塩の生成に有益なその他の代表的な有機アミンとして、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン及びピペラジンが挙げられる。

30

本発明の化合物は生の薬品として投与されることが可能であり得るが、それらを医薬製剤として提供することがまた可能である。それ故、一種以上の医薬上許される担体そして必要により一種以上のその他の治療成分と一緒に、本明細書に開示された一種以上の或る化合物、又はこれらの一種以上の医薬上許される塩、エステル、プロドラッグ、アミド、もしくは溶媒和物を含む医薬製剤が本明細書に提供される。一種以上の担体は製剤のその他の成分と適合性であり、かつそのレシピエントに有害ではないという意味で“許される”必要がある。適当な製剤は選ばれる投与の経路に依存する。公知の技術、担体及び賦形剤のいずれもが好適として、また当業界、例えば、Remington's Pharmaceutical Scienceで理解されているように使用されてもよい。本明細書に開示された医薬組成物は当業界で知られているあらゆる方法で、例えば、通常の混合、溶解、造粒、糖剤製造、水ひ、乳化、カプセル化、封入又は圧縮方法により製造されてもよい。

40

#### 【0021】

本明細書に使用される“ハロゲン”という用語はフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードから選ばれたハロゲン置換基を表す。

本明細書に使用される“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル”という用語（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ等のアルキル部分を含む）はそのアルキル鎖のあらゆる位置で残りの化合物に結合された1～6個の炭素原子を有す

50

る分岐アルキル部分及び非分岐アルキル部分を表す。それ故、“ $C_1$ - $C_4$ -アルキル”という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルキル部分及び非分岐アルキル部分を表す。“ $C_1$ - $C_4$ -アルキル”が一般に好ましい。“ $C_1$ - $C_6$ -アルキル”の例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル又はヘキシルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピルは*n*-プロピル及びイソプロピルを含み、ブチルはイソ-ブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチル等を含む。

#### 【0022】

本明細書に使用される“ $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル”という用語( $C_1$ - $C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルアミノ、ジ- $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルアミノ、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルチオ等のアルキル部分を含む)は1個以上の水素原子がフッ素、塩素又は臭素の中から選ばれたハロゲン原子、好ましくはフッ素及び塩素、特に好ましくはフッ素により置換されている、1～6個の炭素原子を有する分岐アルキル部分及び非分岐アルキル部分を表す。それ故、“ $C_1$ - $C_4$ -ハロアルキル”という用語は1個以上の水素原子が上記されたものと同様に置換されている、1～4個の炭素原子を有する分岐アルキル部分及び非分岐アルキル部分を表す。 $C_1$ - $C_4$ -ハロアルキルが一般に好ましい。好ましい例として、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 及び $CF_3$ が挙げられる。

本明細書に使用される“ $C_2$ - $C_6$ -アルケニル”(その他の基のアルケニル部分を含む)という用語はそのアルケニル鎖のあらゆる位置で残りの化合物に結合され、かつ少なくとも1個の二重結合を有する2～6個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を表す。それ故、“ $C_2$ - $C_4$ -アルケニル”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルケニル部分及び非分岐アルケニル部分を表す。2～4個の炭素原子を有するアルケニル部分が好ましい。例として、エテニル即ちビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルは当該部分の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニルは1-プロペニル及び2-プロペニルを含み、ブテニルは1-、2-及び3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル等を含む。

#### 【0023】

本明細書に使用される“ $C_2$ - $C_6$ -アルキニル”(別の基のアルキニル部分を含む)という用語はそのアルキニル鎖のあらゆる位置で残りの化合物に結合され、かつ少なくとも1個の三重結合を有する2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を表す。それ故、“ $C_2$ - $C_4$ -アルキニル”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキニル部分及び非分岐アルキニル部分を表す。2～4個の炭素原子を有するアルキニル部分が好ましい。例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル又はヘキシニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルは夫々の部分の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニルは1-プロピニル及び2-プロピニルを含み、ブチニルは1-、2-、及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル等を含む。

本明細書に使用される“ $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル”という用語(別の基のシクロアルキル部分を含む)はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを表す。3～6個の炭素原子を有する環状アルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが好ましい。

本明細書に使用される“ $C_3$ - $C_8$ -シクロアルケニル”という用語(別の基のシクロアルケニル部分を含む)は3～8個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1個、好ましくは1個又は2個の非共役二重結合を含む炭素環基を表す。例はシクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル及びシクロヘキサジエニルである。

本明細書に使用される“複素環”という用語(別の基の複素環部分を含む)は環員としてO、N及びSから選ばれた1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む、5～7員複素環基及び5～10員二環式複素環基を表す。複素環は炭素原子又は、存在する場合には、窒素原

10

20

30

40

50

子により分子に結合されてもよい。本明細書に使用される“複素環”という用語は飽和又は部分不飽和複素環だけでなく、hetアリアルを含む。

#### 【0024】

本明細書に使用される“飽和又は部分不飽和複素環”という用語（別の基の複素環部分を含む）は芳香族系が形成されないように幾つかの二重結合を含む先に定義された5～7員単環式複素環基だけでなく、芳香族系が環の少なくとも一つ中で形成されないように幾つかの二重結合を含む先に定義された5～10員二環式複素環基を表す。

単環式飽和又は部分不飽和複素環の例として、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、チアゾリジン、ジオキソラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサゼパン等が挙げられる。

10

二環式飽和又は部分不飽和複素環の例として、ジヒドロピロリジン、ピロリジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロイミダゾピリジン、テトラヒドロピラゾロピリジン、ベンゾピラン、ベンゾジアゼピン等が挙げられる。

本明細書に使用される“hetアリアル”という用語（別の基の複素環部分を含む）は芳香族系が形成されるように幾つかの二重結合を含む先に定義された5～7員単環式複素環基だけでなく、芳香族系が両方の環中で形成されるように幾つかの二重結合を含む先に定義された5～10員二環式複素環基を表す。

単環式芳香族複素環の例として、フラン、チアゾール、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等が挙げられる。

20

二環式芳香族複素環の例として、ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジン、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン等が挙げられる。

#### 【0025】

本明細書に使用される“縮合炭素環部分又は複素環部分”という用語は $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルケニル、ベンゼン及び先に定義された複素環部分を表し、前記部分はそれらが結合されている環状部分と少なくとも1個の結合を共有する。例として、ベンゼンに縮合されたベンゼンがナフタレンである。それらが縮合されている環状部分と1個の結合を共有する縮合環状部分が好ましい。更に好ましい縮合部分はベンゼンである。

30

本明細書に使用される“それらが結合されている炭素原子と一緒に2個の基により形成された3～8員環（前記環は環員としてO、N及びSから選ばれた1個又は2個のヘテロ原子を含んでもよい）”という用語は $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル、 $C_3$ - $C_8$ -シクロアルケニル及び先に定義された複素環部分を表す。

本明細書に使用される“それらが結合されている窒素原子と一緒に2個の基により形成された環状アミン（前記環は環員としてO、N及びSから選ばれた更なるヘテロ原子を含んでもよい）”という用語は3～8個、好ましくは5又は6個の環員を有する環状アミンを表す。このような形成されたアミンの例はピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、イミダゾール等である。

40

本明細書に使用される“複素環- $C_1$ - $C_6$ -アルキル”、“ $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル- $C_1$ - $C_6$ -アルキル”、“フェニル- $C_1$ - $C_6$ -アルキル”及び“ナフチル- $C_1$ - $C_6$ -アルキル”という用語は水素原子のいずれか1個が先に定義された環状部分により置換されている、1～6個の炭素原子を有する先に定義されたアルキル部分を表す。これらの用語において、アルキル部分が1～4個の炭素原子を有することが好ましい（ $C_1$ - $C_4$ -アルキル）。アルキル部分がメチル又はエチルであることが更に好ましく、メチルであることが最も好ましい。フェニル- $C_1$ - $C_6$ -アルキルの好ましい例はベンジル又はフェネチルである。

本明細書に使用される“複素環- $C_2$ - $C_6$ -アルケニル”、“ $C_3$ - $C_8$ -シクロアルキル- $C_2$ - $C_6$ -

50

アルケニル”、“フェニル- $C_2-C_6$ -アルケニル”及び“ナフチル- $C_2-C_6$ -アルケニル”という用語は水素原子のいずれか1個が先に定義された環状部分により置換されている、2～6個の炭素原子を有する先に定義されたアルケニル部分を表す。これらの用語において、アルケニル部分が2～4個の炭素原子を有することが好ましい( $C_2-C_4$ -アルケニル)。アルケニル部分がエテニルであることが更に好ましい。フェニル- $C_2-C_6$ -アルケニルの好ましい例はベンジル又はフェネテニルである。

#### 【0026】

本明細書の以下の個々の基及び部分W、 $L^1$ 、 $L^2$ 、X、 $L^3$ 、Y、 $R^1$ 及び $R^2$ について示される特別かつ好ましい定義はそれら自体で有益であるだけでなく、組み合わせても有益である。理解されるように、個々の基及び部分W、 $L^1$ 、 $L^2$ 、X、 $L^3$ 、Y、 $R^1$ 及び $R^2$ の一つ以上が本明細書の以下に好ましいと示される意味の一つを有し、かつ残りの基及び部分が先に明記されたとおりである式(1)の化合物が好ましい。個々の基及び部分W、 $L^1$ 、 $L^2$ 、X、 $L^3$ 、Y、 $R^1$ 及び $R^2$ の全てが本明細書に以下に好ましいと示される意味の一つを有する式(1)の化合物が最も好ましい。

10

Wがヒドロキシカルボニル及び $-C(O)-NH-S(O)_2-R^a$ である、本発明の式(1)のピラゾール化合物が好ましい。基W中で、基 $R^a$ が $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_1-C_2$ -ハロアルキル、シクロプロピル、フェニル及びトリルから選ばれることが好ましい。更に詳しくは、基 $R^a$ がメチル、エチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル及びトリルから選ばれる。

本発明によれば、Wがヒドロキシカルボニルである式(1)の化合物が更に好ましい。

$L^1$ がメチレン(これは未置換であり、又は先に定義された1個又は2個の基を有する)である、本発明の式(1)のピラゾール化合物が同様に好ましい。

20

部分 $L^1$ により有される基(存在する場合)が $C_1-C_4$ -アルキル及び $C_3-C_6$ -シクロアルキルから選ばれ、又は $L^1$ の同じ炭素原子に結合された前記基の二つが前記炭素原子と一緒に3～6員環を形成することが好ましい。前記基(存在する場合)が $C_1-C_4$ -アルキルから選ばれることが更に好ましい。

$L^1$ が未置換であり、特に $L^1$ が未置換メチレンである、式(1)のピラゾール化合物が更に好ましい。

$L^2$ がメチレン(これは未置換であり、又は先に定義された1個もしくは2個の基を有する)である、本発明の式(1)のピラゾール化合物が同様に好ましい。

部分 $L^2$ により有される基(存在する場合)が $C_1-C_4$ -アルキル及び $C_3-C_6$ -シクロアルキルから選ばれ、又は $L^2$ の同じ炭素原子に結合された前記基の二つが前記炭素原子と一緒に3～6員環を形成することが好ましい。前記基(存在する場合)が $C_1-C_4$ -アルキルから選ばれることが更に好ましい。

30

#### 【0027】

$L^2$ が未置換であり、特に $L^2$ が未置換メチレンである、本発明の式(1)のピラゾール化合物が更に好ましい。

Xがフェン-1,4-イレン又はピリジン-2,5-イレンであり、これらが未置換であり、又は1個、2個もしくは3個の先に定義された基を有する、本発明の式(1)のピラゾール化合物が同様に好ましい。

部分Xにより有される基(存在する場合)がハロゲン、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル及び $C_3-C_8$ -シクロアルキルから選ばれることが好ましい。Xにより有される基が $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_1-C_2$ -ハロアルキル又は $C_3-C_6$ -シクロアルキルであることが更に好ましい。

40

Xがフェン-1,4-イレン(これは未置換であり、又は1個、2個もしくは3個の先に定義された基を有する)である、本発明の式(1)のピラゾール化合物が更に好ましい。特に、Xが未置換フェン-1,4-イレンである。

$L^3$ が $-CH=CH-$ 、 $-C-C-$ 、 $-CR^bR^c-O-$ 、 $-CR^bR^c-S(O)_m-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^d-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^d-$ 、 $-NR^dC(O)-$ 、 $-NR^dC(O)O-$ 、 $-NR^d-C(O)-NR^e-$ 、 $-NR^d-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_p-$ 及び $-S(O)_q-NR^d-$ から選ばれ、m、n、p、q、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 及び $R^e$ が先に定義されたとおりである、本発明の式(1)のピラゾール化合物が同様に好ましい。

50

$L^3$ が $-CR^bR^c-O-$ 、 $-C(O)-NR^d-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^d-C(O)-$ 、 $-NR^dC(O)O-$ 、 $-NR^dC(O)-NR^e-$ 、 $-NR^d-S(O)_n-$ 及び $-S(O)_q-NR^d$ から選ばれ、 $n$ 、 $q$ 、並びに $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 及び $R^e$ が先に定義されたとおりである、式 (I) のピラゾール化合物が更に好ましい。

#### 【0028】

$L^3$ が $-C(O)-NR^d-$ 、 $-NR^d-C(O)-$ 、 $-NR^dC(O)O-$ 又は $-S(O)_2-NR^d-$ であり、 $R^d$ が先に定義されたとおりである、本発明の式 (I) のピラゾール化合物が特に好ましい。

上記部分 $L^3$ 中で、基 $R^b$ 、 $R^c$ がH又は $C_1-C_6$ -アルキルであることが好ましい。 $R^b$ 及び $R^c$ がH又は $C_1-C_4$ -アルキルであることが更に好ましい。特に、 $R^b$ 及び $R^c$ がHである。

上記部分 $L^3$ 中で、基 $R^d$ 、 $R^e$ がH又は $C_1-C_6$ -アルキルであることが好ましい。 $R^d$ 及び $R^e$ がH又は $C_1-C_4$ -アルキルであることが更に好ましい。特に、 $R^d$ 及び $R^e$ がHである。

本発明の一つの特別な実施態様は $L^3$ が $-C(O)-NR^d-$ であり、 $R^d$ が先に定義されたとおりである、本発明の式 (I) のピラゾール化合物に関する。

本発明の別の特別な実施態様は $L^3$ が $-NR^d-C(O)-$ であり、 $R^d$ が先に定義されたとおりである、本発明の式 (I) のピラゾール化合物に関する。

本発明の別の特別な実施態様は $L^3$ が $-NR^dC(O)O-$ であり、 $R^d$ が先に定義されたとおりである、本発明の式 (I) のピラゾール化合物に関する。

本発明の別の特別な実施態様は $L^3$ が $-S(O)_2-NR^d$ であり、 $R^d$ が先に定義されたとおりである、本発明の式 (I) のピラゾール化合物に関する。

Yがフェニル、フェニル- $C_1-C_6$ -アルキル、フェニル- $C_2-C_6$ -アルケニル、ナフチル、ナフチル- $C_1-C_6$ -アルキル、ナフチル- $C_2-C_6$ -アルケニルから選ばれ、

上記基Y中のフェニル部分又はナフチル部分が未置換であり、又は先に定義された少なくとも1個の置換基を有し、かつ/又は

上記基Y中のフェニル部分又はナフチル部分が縮合炭素環部分又は複素環部分を有してもよく、前記縮合炭素環部分又は複素環部分が未置換であり、又はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ -アルキルスルホニル、フェニル及び5員もしくは6員hetアリールから選ばれた少なくとも1個の置換基を有し、かつ/又は

縮合炭素環部分又は複素環部分の同じ炭素原子に結合された2個の基が前記炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよい、本発明の式 (I) のピラゾール化合物が同様に好ましい。

#### 【0029】

Yがフェニル、ベンジル、フェネチル、フェネテニル、ナフチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルエテニルから選ばれ、

上記基Y中のフェニル部分及びナフチル部分が未置換であり、又は先に定義された置換基から選ばれた少なくとも1個の置換基を有する、本発明の式 (I) のピラゾール化合物が更に好ましい。

Yがフェニル及びナフチルから選ばれ、上記基Y中のフェニル部分及びナフチル部分が未置換であり、又は先に定義された少なくとも1個の置換基を有する、本発明の式 (I) のピラゾール化合物が特に好ましい。

部分Yにより有される基(存在する場合)がヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_6$ -アルキルスルホニル、フェニル及び5員又は6員複素環から選ばれることが好ましい。

部分Yにより有される基(存在する場合)がハロゲン、 $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $C_1-C_2$ -ハロアルキル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_1-C_2$ -ハロアルコキシ、 $C_1-C_4$ -アルキルアミノ及びジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノから選ばれることが更に好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ が互いに独立に $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、フェニル及びナフチルから選ばれる、本発明の式 (I) のピラゾール化合物が同様に好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ が互いに独立に $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル及びフェニルから選ば

10

20

30

40

50



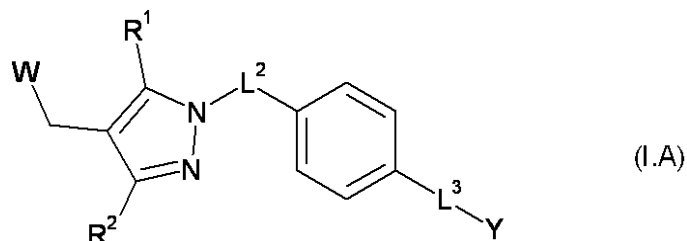
れる、本発明の式 (I) のピラゾール化合物が更に好ましい。

基 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一つが $C_1$ - $C_4$ -アルキルである、本発明の式 (I) のピラゾール化合物が特に好ましい。更に特別には、基 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一つがメチルである。

本発明の一つの特別な実施態様は $L^1$ がメチレンを表し、 $X$ が1,4-フェニレンであり、かつ $L^2$ 、 $L^3$ 、 $W$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ が先に示された意味の一つを有する、本発明の式 (I) のピラゾール化合物(式(I.A)のピラゾール化合物)に関する。

【0030】

【化9】



10

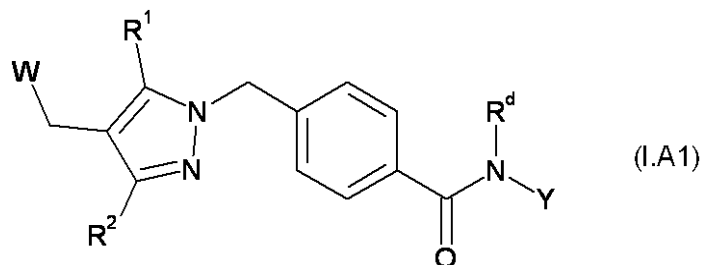
【0031】

本発明の一つの特別な実施態様は $L^1$ 及び $L^2$ が未置換メチレンであり、 $X$ が1,4-フェニレンであり、かつ $L^3$ が $-C(O)-NR^d-$ であり、 $R^d$ が $H$ 又は $C_1$ - $C_6$ -アルキルであり、かつ $W$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ が先に示された意味の一つを有する、式 (I) のピラゾール化合物(式(I.A1)のピラゾール化合物)に関する。

20

【0032】

【化10】



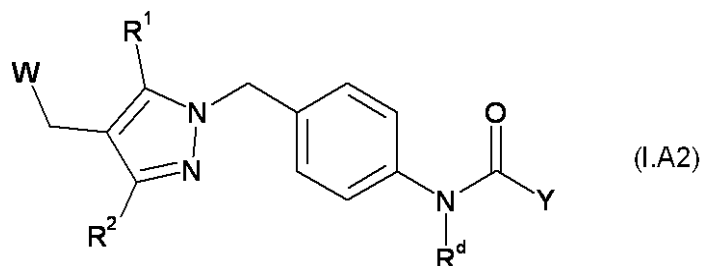
30

【0033】

本発明の別の特別な実施態様は $L^1$ 及び $L^2$ が未置換メチレンであり、 $X$ が1,4-フェニレンであり、 $L^3$ が $-NR^dC(O)-$ であり、 $R^d$ が $H$ 又は $C_1$ - $C_6$ -アルキルであり、かつ $W$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ が先に示された意味の一つを有する、式 (I) のピラゾール化合物(式 (I.A2) のピラゾール化合物)に関する。

【0034】

【化11】



40

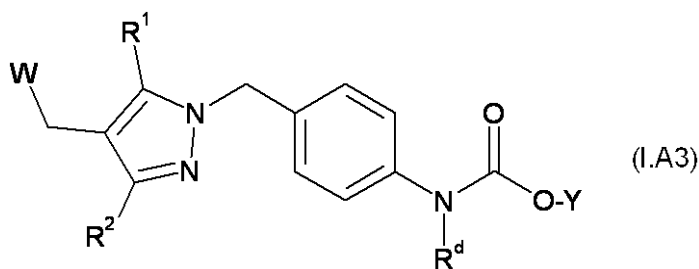
【0035】

本発明の別の特別な実施態様は $L^1$ 及び $L^2$ が未置換メチレンであり、 $X$ が1,4-フェニレンであり、 $L^3$ が $-NR^d-C(O)O-$ であり、 $R^d$ が $H$ 又は $C_1$ - $C_6$ -アルキルであり、かつ $W$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ が先に示された意味の一つを有する、式 (I) のピラゾール化合物(式 (I.A3) のピラゾール化合物)に関する。

50

【 0 0 3 6 】

【 化 1 2 】



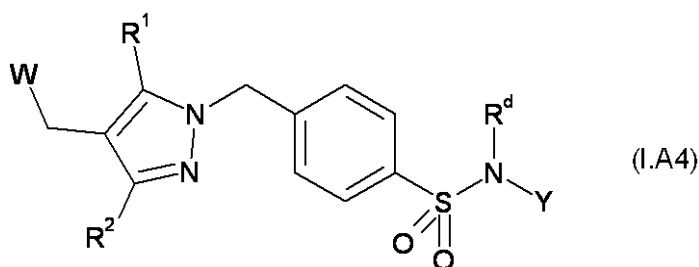
10

【 0 0 3 7 】

本発明の別の特別な実施態様は $L^1$ 及び $L^2$ が未置換メチレンであり、 $X$ が1,4-フェニレンであり、 $L^3$ が $-S(O)_2-NR^d$ であり、 $R^d$ がH又は $C_1-C_6$ -アルキルであり、かつ $W$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ が先に示された意味の一つを有する、式(1)のピラゾール化合物(式(I.A4)のピラゾール化合物)に関する。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 3 】



20

【 0 0 3 9 】

$Y$ がフェニル及びナフチルから選ばれ、上記基 $Y$ 中のフェニル部分及びナフチル部分が未置換であり、又は先に定義された少なくとも1個の置換基を有する、式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)又は(I.A4)のピラゾール化合物が好ましい。

$W$ がヒドロキシカルボニルである、式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)又は(I.A4)のピラゾール化合物がまた好ましい。

30

$R^1$ 及び $R^2$ が互いに独立に $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル及びフェニルから選ばれる、式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)又は(I.A4)のピラゾール化合物がまた好ましい。

基 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一つが $C_1-C_4$ -アルキルである、式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)又は(I.A4)のピラゾール化合物がまた好ましい。

$Y$ がフェニル及びナフチルから選ばれ、上記基 $Y$ 中のフェニル部分及びナフチル部分が未置換であり、又は先に定義された少なくとも1個の置換基を有し、 $W$ がヒドロキシカルボニルであり、 $R^1$ 及び $R^2$ が互いに独立に $C_1-C_4$ -アルキル、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル及びフェニルから選ばれ、かつ基 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一つが $C_1-C_4$ -アルキルである、式(I.A1)、(I.A2)、(I.A3)又は(I.A4)のピラゾール化合物が特に好ましい。

40

本発明の更なる実施態様は式(1)の化合物が個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、好ましくは鏡像体上純粋な化合物の形態で存在する、式(1)の化合物に関する。

本発明の更なる実施態様は式(1)の化合物が薬理学上許される酸とのそれらの酸付加塩の形態だけでなく、必要により溶媒和物及び/又は水和物の形態で存在する式(1)の化合物に関する。

【 0 0 4 0 】

調製

本発明の化合物は当業者に知られており、また有機合成の文献に記載されている合成の方法を使用して得られてもよい。これらの化合物は以下に充分に説明される調製の方法と

50

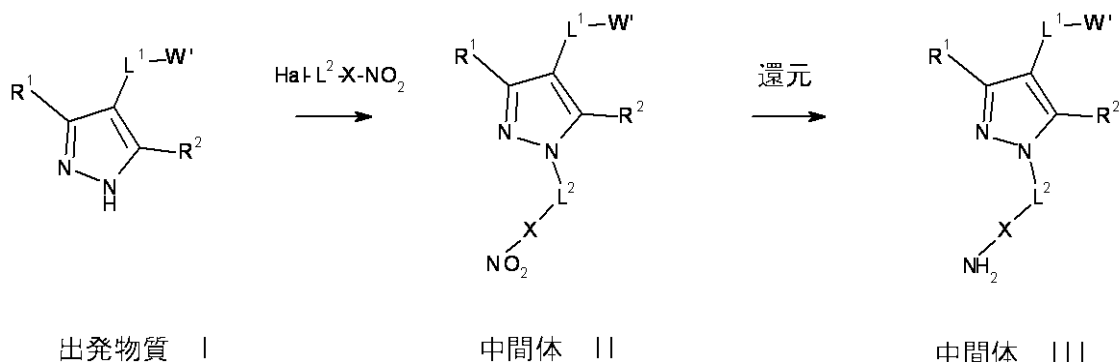
同様にして、特に実験部分に記載されるように得られることが好ましい。

$L^3$  が  $-NR^d-C(=O)-$  である本発明の化合物はスキーム 1 に従って調製し得る。

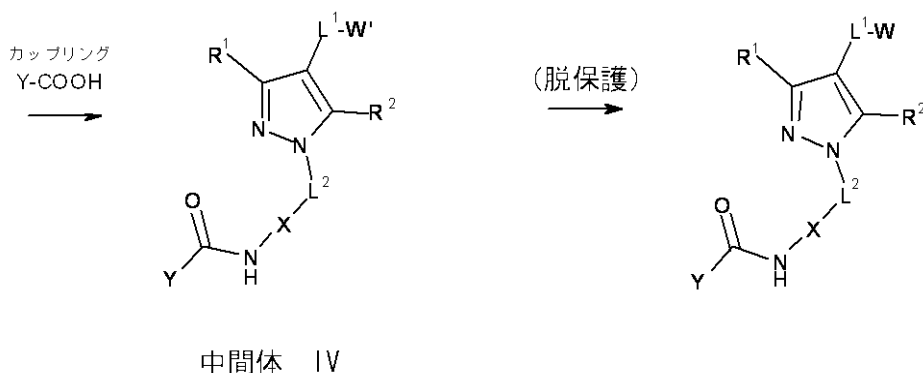
スキーム 1

【 0 0 4 1 】

【 化 1 4 】



10



20

【 0 0 4 2 】

スキーム 1 に従って、本発明の化合物が出発物質として(1H-ピラゾール-4-イル)誘導体(これらは置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 及び基 $L^1-W'$ で置換されており、 $W'$ は $W$ の好適に保護された誘導体である)を使用して調製し得る。これらの化合物は、或る場合には、商業上の売主から得られ、又は文献操作、例えば、WO 2007/141267に従って調製し得る。好適な保護基が T. W. Greene 著“有機合成における保護基” Wiley, 第3編, 1999から選ばれる。ヒドロキシカルボニルである $W$ に好ましい保護基はメチル、エチル、tert-ブチルである。

30

中間体 II は塩基の存在下でニトロ置換ハロゲン化物、例えば、4-ニトロベンジルハロゲン化物、更に詳しくは4-ニトロベンジルブロミドによる出発物質 I のアルキル化により得られる。好適な塩基は無機塩基、例えば、炭酸塩、特に炭酸カリウムである。その反応は有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン又は溶媒の混合物中で行なわれることが好ましい。その反応は通常 1 ~ 48 時間以内に起こる。好ましい反応温度は 0 ~ 反応混合物の沸点である。 $R^1$ が $R^2$ とは異なる場合、そのアルキル化反応が位置異性体の混合物を生じ得る。個々の異性体が当業者に知られている方法、例えば、好適な溶媒もしくは溶媒混合物を使用するシリカゲルによるクロマトグラフィー、又は溶媒の好適な勾配を使用する、分取逆相クロマトグラフィー、或いは好適な溶媒もしくは溶媒混合物からのすり碎き又は結晶化により分離されてもよい。

40

【 0 0 4 3 】

アミン中間体 III は中間体 II からニトロ基の還元、例えば、触媒、例えば、パラジウム/カーボンの存在下の水素化により調製し得る。その反応は不活性有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル又は溶媒の混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常 1 ~ 48 時間以内に起こる。好ましい反応温度は 0 ~ 50 である。好ましい反応圧力は大気圧 ~ 100 バールである。中間体 II 中のニトロ基の還元はまた J. Marc

50

h著, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4編, 1992, p. 1216-1217に記載された別法に従って行ない得る。

アミド中間体IVはアミン中間体III からカップリング試薬、例えば、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テトラフルオロボレート (TBTU)、及び塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの存在下でカルボン酸Y-COOHとのカップリングにより調製し得る。その反応は不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン又は溶媒の混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常1~48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0~30である。中間体IIIのアミノ基へのカルボン酸のカップリングはまたJ. March著, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4編, 1992, p. 419-421に記載された別法に従って行ない得る。また、カルボン酸Y-COOH及びカップリング試薬に代えて、相当するアシルクロリド Y-CO-Cl又は酸無水物Y-CO-O-CO-Y が使用されてもよい。

10

#### 【0044】

アミドリンカーに代えてカルバメートリンカーを有する式 (I)の化合物は中間体III から塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの存在下でクロロホルメートY-O-CO-Cl との反応により調製し得る。その反応は不活性有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン又は溶媒の混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常1~48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0~30である。

アミドリンカーに代えて尿素リンカーを有する式 (I)の化合物は中間体III からイソシアネートY-N=C=O との反応により調製し得る。その反応は不活性有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン又は溶媒の混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常1~48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0~30である。

20

アミドリンカーに代えてスルホンアミドリンカーを有する式 (I)の化合物は中間体III から塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンの存在下でスルホンクロリド Y-SO<sub>2</sub>Clとの反応により調製し得る。その反応は不活性有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド又は溶媒の混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常1~48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0~30である。

アミドリンカーに代えてアミノメチレンリンカーを有する式 (I)の化合物は中間体III から還元剤、例えば、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム又はシアノホウ水素化ナトリウムの存在下でアルデヒドY-CHO との反応により調製し得る。その反応は不活性有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド又は溶媒の混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常1~48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0~30である。その還元アミン化はまたJ. March著, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4編, 1992, p. 898-900に記載された別法に従って行ない得る。

30

#### 【0045】

式 (I)の化合物は中間体IVから保護基の除去により得られる。ヒドロキシカルボニル基がCH<sub>3</sub> 又はC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>により保護されている場合、この変換は水性条件下で無機塩基、例えば、NaOH又はLiOHの存在下で行ない得る。その反応は水中又は水とCH<sub>3</sub>OH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH、テトラヒドロフラン又はジオキサンの混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常1~48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0~反応混合物の沸点である。保護基の開裂はまたJ. March著, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4編, 1992, p. 378-383又はT. W. Greene著, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 第3編, 1999に記載された別法に従って行なわれてもよい。

40

(1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸誘導体部分を有する式 (I)の化合物は、スキーム1に示された経路に従って、相当する(1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸誘導体から出発して調製し得る。

(1H-ピラゾール-4-イル)-プロピオン酸誘導体部分を有する式 (I)の化合物は、スキーム1に示された経路に従って、相当する(1H-ピラゾール-4-イル)-プロピオン酸誘導体から出発して調製し得る。

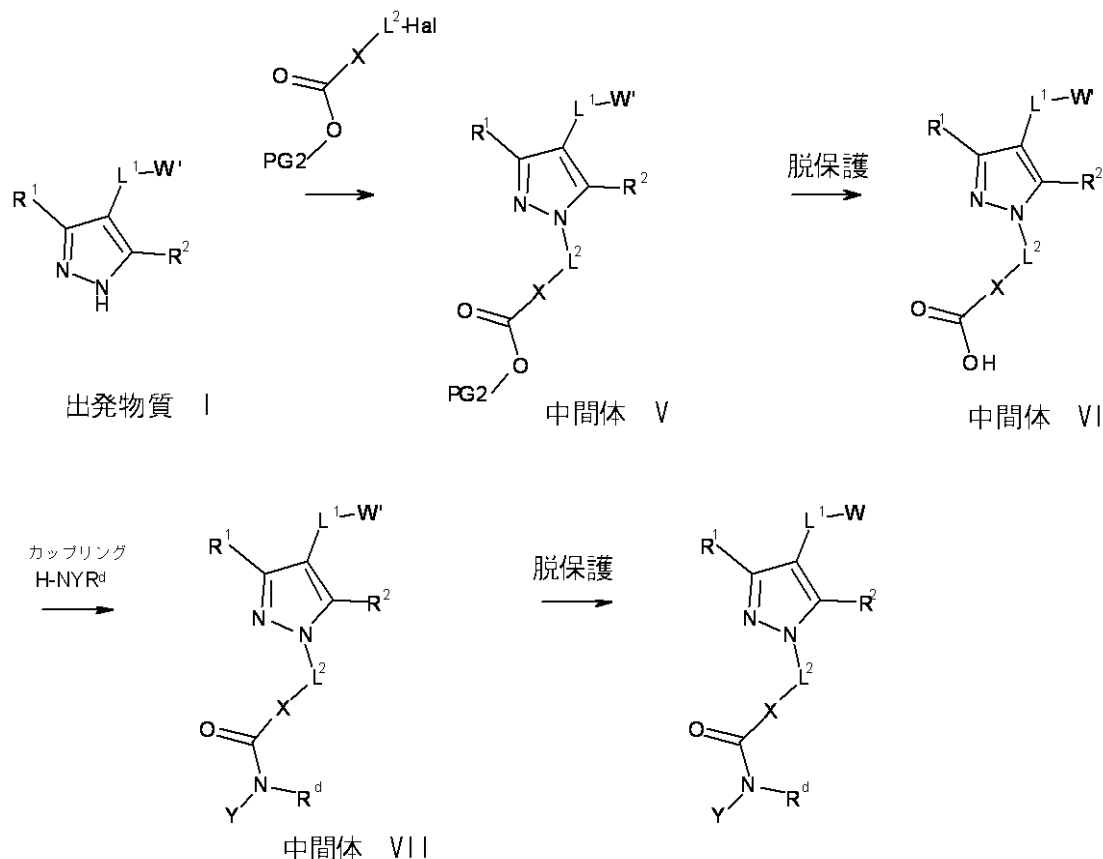
50

$L^3$  が  $-C(O)NR^d-$  である、本発明の化合物 (I) はスキーム 2 に従って調製し得る。

スキーム 2

【 0 0 4 6 】

【 化 1 5 】



10

20

【 0 0 4 7 】

$L^3$  が  $-C(O)NR^d-$  である本発明の化合物 (I) は出発物質として 1H-ピラゾール-4-イル誘導体 (これらは  $R^1$ 、 $R^2$  及び部分  $-L^1-W'$  ( $W'$  は  $W$  の保護された形態である) で置換されている) を使用して調製し得る。

30

中間体 V は塩基の存在下で好適なハロゲン化物、例えば、4-ブロモメチル-安息香酸アルキルエステルによる出発物質 I のアルキル化により得られる。好適な塩基は無機塩基、例えば、炭酸塩、特に炭酸カリウムである。その反応は有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン又は溶媒の混合物中で行なわれることが好ましい。その反応は通常 1 ~ 48 時間以内に起こる。好ましい反応温度は 0 ~ 反応混合物の沸点である。 $R^1$  が  $R^2$  とは異なる場合、そのアルキル化反応が位置異性体の混合物を生じ得る。個々の異性体が当業者に知られている方法、例えば、好適な溶媒もしくは溶媒混合物を使用するシリカゲルによるクロマトグラフィー、又は溶媒の好適な勾配を使用する、分取逆相クロマトグラフィー、或いは好適な溶媒もしくは溶媒混合物からのすり碎きもしくは結晶化により分離されてもよい。

40

スキーム 2 で  $W'$  及び PG2 について使用される保護基は T. W. Greene 著, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 第 3 編, 1999 によれば “直交” であるべきであり、一つの保護基が別の一つが無傷で留まる条件下で除去し得る (また逆も真である) ことを意味する。

【 0 0 4 8 】

中間体 VI は中間体 V から保護基 PG2 の選択的除去により調製し得る。PG2 = Me 又は Et の場合、この変換は水性条件下で無機塩基、例えば、NaOH 又は LiOH の存在下で行ない得る。その反応は水中又は水と MeOH、EtOH、テトラヒドロフランもしくはジオキサンの混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常 1 ~ 48 時間以内に起こる。好ましい反応

50

温度は0 ~ 反応混合物の沸点である。PG2 = tert-ブチル の場合、その脱保護は酸性条件下で、例えば、トリフルオロ酢酸を用いて行ない得る。その反応はニートのトリフルオロ酢酸中、又は不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン中に行ない得る。その反応は通常1 ~ 48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0 ~ 30 である。保護基PG2 の開裂はまたJ. March著, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4編, 1992, p. 378-383又はT. W. Greene著, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 第3編, 1999に記載された別法に従って行なわれてもよい。

アミド中間体 VIIはカルボン酸中間体VIからカップリング試薬、例えば、TBTU、及び塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの存在下でアミン H-NYR<sup>d</sup> とのカップリングにより調製し得る。その反応は不活性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン又は溶媒の混合物中に行なわれることが好ましい。その反応は通常1 ~ 48時間以内に起こる。好ましい反応温度は0 ~ 30 である。アミンとカルボン酸のカップリングはまたJ. March著, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4編, 1992, p. 419-421に記載された別法に従って行ない得る。

本発明の化合物は中間体 VIIからWの保護基の除去により得られる。Wの保護基の開裂はまたJ. March著, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 第4編, 1992, p. 378-383又はT. W. Greene著, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 第3編, 1999に記載された別法に従って行なわれてもよい。

【0049】

指示

本発明の式 (I)の化合物はCRTH2-受容体の活性が関係する疾患の予防及び/又は治療のための薬物を製造するのに特に有益である。

本発明の一実施態様は多種の炎症性疾患、感染性疾患、及び免疫調節障害、呼吸系又は胃腸の疾患又は病気、関節の炎症性疾患並びに鼻咽頭、眼、及び皮膚のアレルギー性疾患の予防及び/又は治療のための薬物の製造に関する。このような障害、疾患及び病気として、喘息及びアレルギー性疾患、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物（これは、定義により、ウイルスを含む）による感染症だけでなく、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ及びアテローム硬化症が挙げられる。

【0050】

アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎又は鼻炎、鼻のポリプ症、慢性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、喘息、小児喘息、アレルギー性気管支炎、肺炎、農夫病、高反応性気道、アレルギー性結膜炎、感染、例えば、バクテリアもしくはウイルス又はぜん虫或いは真菌又は原生動物或いはその他の病原体により生じた気管支炎又は肺炎、気管支拡張、成人呼吸困難症候群、気管支及び肺の水腫、種々の原因、例えば、毒性ガス、蒸気の吸引、吸入により生じた気管支炎もしくは肺炎又は間質性肺炎、心不全、X線、放射線、化学療法により生じた気管支炎もしくは肺炎又は間質性肺炎、膠原病と関連する気管支炎もしくは肺炎又は間質性肺炎、例えば、エリテマトーデス、全身性硬皮症、肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、間質性肺疾患又は異なる起源の間質性肺炎（アスベスト肺、けい肺、M.Boeck病又はサルコイドーシスを含む）、肉芽腫症、脾のう胞性繊維症もしくは脾線維症、又は 1-アンチトリプシン欠乏症、好酸球性蜂巣炎（例えば、ワイル症候群）、好酸球性肺炎（例えば、レフラー症候群、慢性好酸球性肺炎）、好酸球性筋膜炎（例えば、シャルマン症候群）、遅延型過敏症、非アレルギー性喘息、運動誘発気管支収縮、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性気管支炎、慢性気管支炎、咳、肺気腫、全身性アナフィラキシー又は過敏性反応、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロsporinに対して）、汚染トリプトファンの摂取による好酸球増加-筋痛症候群、昆虫刺アレルギー、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、免疫血小板減少（成人ITP、新生児血小板減少、小児ITP）、免疫溶血性貧血（自己免疫及び薬物誘発）、エバンス症候群（血小板及び赤血球免疫減少）、新生児のRh疾患、グッドパスチャー症候群（坑-GBM疾患）、腹部内蔵病、自己免疫心筋症、若年性糖尿病、腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病、移植片拒絶（例

えば、移植中）（異系移植片拒絶又は移植片対宿主疾患を含む）、炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、硬皮症、乾癬（T細胞媒介乾癬を含む）及び炎症性皮膚病、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、脈管炎（例えば、壊死性脈管炎、皮膚脈管炎、及び過敏性脈管炎）、結節性紅斑、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、皮膚又は器官の白血球浸潤による癌を含む、炎症性又はアレルギー性の疾患及び症状の予防及び／又は治療のための薬物の製造が好ましい。

【0051】

#### 治療の方法

それ故、本発明の式（I）の化合物は多種の炎症性、感染性、及び免疫調節の障害及び疾患の予防及び／又は治療に有益である。このような障害及び疾患として、喘息及びアレルギー性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物（これは、定義により、ウイルスを含む）による感染症、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ及びアテローム硬化症が挙げられるが、これらに限定されない。

例として、哺乳類のCRTH2 受容体（例えば、ヒトCRTH2 受容体）の一つ以上の機能を抑制する式（I）の本化合物が炎症及び気管支収縮を抑制する（即ち、軽減又は予防する）ために投与されてもよい。結果として、一つ以上の炎症プロセス、例えば、白血球遊出、付着、走化性、エキソサイトーシス（例えば、酵素、成長因子、ヒスタミン、細胞傷害性タンパク質の）、炎症媒介物質放出、CRTH2 発現細胞の生存又は増殖が抑制される。例えば、炎症部位（例えば、喘息又はアレルギー性鼻炎中の）へのTh2 細胞、マスト細胞、好塩基球及び好酸球の活性化又は動員が本方法に従って抑制し得る。

特に、下記の実施例の化合物が前記アッセイで適当なCRTH2 アゴニストを使用してCRTH2 受容体を発現する細胞の活性化及び移動をブロックする際に活性を有する。

CRTH2 受容体機能のインヒビターで治療し得るヒトの疾患又は症状として、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎又は鼻炎、鼻のポリープ症、慢性副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、喘息、小児喘息、アレルギー性気管支炎、肺炎、農夫病、高反応性気道、アレルギー性結膜炎、感染、例えば、バクテリアもしくはウイルス又はぜん虫或いは真菌又は原生動物或いはその他の病原体により生じた気管支炎又は肺炎、気管支拡張、成人呼吸困難症候群、気管支及び肺の水腫、種々の原因、例えば、毒性ガス、蒸気の吸引、吸入により生じた気管支炎もしくは肺炎又は間質性肺炎、心不全、X線、放射線、化学療法により生じた気管支炎もしくは肺炎又は間質性肺炎、膠原病と関連する気管支炎もしくは肺炎又は間質性肺炎、例えば、エリテマトーデス、全身性硬皮症、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、間質性肺疾患又は異なる起源の間質性肺炎（アスベスト肺、けい肺、M.Boeck病又はサルコイドーシスを含む）、肉芽腫症、脾のう胞性繊維症もしくは脾線維症、又は 1-アンチトリプシン欠乏症、好酸球性蜂巣炎（例えば、ワイル症候群）、好酸球性肺炎（例えば、レフラー症候群、慢性好酸球性肺炎）、好酸球性筋膜炎（例えば、シャルマン症候群）、遅延型過敏症、非アレルギー性喘息、運動誘発気管支収縮、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性気管支炎、慢性気管支炎、咳、肺気腫、全身性アナフィラキシー又は過敏性反応、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロsporinに対して）、汚染トリプトファンの摂取による好酸球増加-筋痛症候群、昆虫刺アレルギー、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、免疫血小板減少（成人ITP、新生児血小板減少、小児ITP）、免疫溶血性貧血（自己免疫及び薬物誘発）、エバンス症候群（血小板及び赤血球免疫減少）、新生児のRh疾患、グッドパスチャー症候群（抗-GBM疾患）、腹部内臓病、自己免疫心筋症、若年性糖尿病、腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病、移植片拒絶（例えば、移植中）（異系移植片拒絶又は移植片対宿主疾患を含む）、炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、硬皮症、乾癬（T細胞媒介乾癬を含む）及び炎症性皮膚病、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、脈管炎（例えば、壊死性脈管炎、皮膚脈管炎、及び過敏性脈管炎）、結節性紅斑、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、皮膚又は器官の白血球浸潤による癌を含む、炎症性又はアレルギー性の疾患及び症状が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 5 2 】

## 組み合わせ

本発明の式 (1) の化合物はそれら自体で使用されてもよく、又は式 (1) のその他の化合物と組み合わせで使用されてもよい。式 (1) の化合物はまた必要によりその他の薬理学上活性な物質と組み合わせられてもよい。

本発明の式 (1) の化合物を含む医薬組成物中で使用できるこのような薬理学上活性な物質は 2-アドレノレセプター-アゴニスト (短期作用及び長期作用ベータミメチックス)、  
 10 坑コリン作用薬 (短期作用及び長期作用)、坑炎症性ステロイド (経口及び局所コルチコステロイド)、解離グルココルチコイドミメチックス、PDE3 インヒビター、PDE4 インヒビター、PDE7 インヒビター、LTD4 アнтаゴニスト、EGFR インヒビター、PAF アнтаゴニスト、リポキシンA4誘導体、FPRL1 モジュレーター、LTB4-受容体 (BLT1, BLT2) アнтаゴニスト、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、PI3-キナーゼインヒビター、非受容体チロシンキナーゼのインヒビター、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK 又は ITK、MAP キナーゼのインヒビター、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3 又は SAP、NF- $\kappa$ B シグナリング経路のインヒビター、例えば、IKK2 キナーゼインヒビター、iNOS インヒビター、MRP4 インヒビター、ロイコトリエン合成インヒビター、例えば、5-リポキシゲナーゼ (5-LO) インヒビター、cPLA2 インヒビター、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼインヒビター又は FLAP インヒビター、非ステロイド坑炎症薬 (NSAID)、DP1-受容体モジュレーター、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、CCR1 アнтаゴニスト、CCR2 アнтаゴニスト、CCR3 アнтаゴニスト、CCR4 アнтаゴニスト、CCR5 アнтаゴニスト、CCR6 アнтаゴニスト、CCR7 アнтаゴニスト、CCR8 アнтаゴニスト、CCR9 アнтаゴニスト、CCR10 アнтаゴニスト、CXCR1 アнтаゴニスト、CXCR2 アнтаゴニスト、CXCR3 アнтаゴニスト、CXCR4 アнтаゴニスト、CXCR5 アнтаゴニスト、CXCR6 アнтаゴニスト、CX3CR1 アнтаゴニスト、ニューロキニン (NK1, NK2) アнтаゴニスト、スフィンゴシン1-ホスフェート受容体モジュレーター、スフィンゴシン1 ホスフェートリアーゼインヒビター、アデノシン受容体モジュレーター、例えば、A2a-アゴニスト、プリン作用受容体のモジュレーター、例えば、P2X7 インヒビター、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) アクチベーター、ブラジキニン (BK1, BK2) アнтаゴニスト、TACE インヒビター、PPARガンマモジュレーター、Rho-キナーゼインヒビター、インターロイキン1-ベータ転化酵素 (ICE) インヒビター、Toll-様受容体 (TLR) モジュレーター、HMG-CoA 還元酵素インヒビター、VLA-4 アнтаゴニスト、ICAM-1 インヒビター、SHIP アゴニスト、GABA<sub>A</sub> 受容体アンタゴニスト、ENaC-インヒビター、メラノコルチン受容体 (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R) モジュレーター、CGRP アнтаゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、ムコレグレーター、免疫治療薬、気道の膨化に対する化合物、咳に対する化合物、CB2 アゴニスト、レチノイド、免疫抑制薬、マスト細胞安定剤、メチルキサントシン、オピオイド受容体アゴニスト、弛緩薬、発泡防止剤、坑痙攣薬、5-HT<sub>4</sub> アゴニストからなるクラスだけでなく、2 種又は 3 種の活性物質の組み合わせから選ばれてもよいが、これらに限定されない。

## 【 0 0 5 3 】

2 種又は 3 種の活性物質の組み合わせ、即ち、本発明の CRTH2 アнтаゴニストとベータミメチックス、坑コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4 インヒビター、LTD4 アнтаゴニスト、EGFR インヒビター、CCR3 アнтаゴニスト、CCR5 アнтаゴニスト、CCR9 アнтаゴニスト、5-LO インヒビター、ヒスタミン受容体アンタゴニスト、SYK インヒビター及びスルホンアミド、又は、即ち、：

- ・ CRTH2 アнтаゴニストとベータミメチックス及びコルチコステロイド、PDE4 インヒビター、CCR3 アнтаゴニスト又は LTD4 アнтаゴニスト、
- ・ CRTH2 アнтаゴニストと坑コリン作用薬及びベータミメチックス、コルチコステロイド、PDE4 インヒビター、CCR3 アнтаゴニスト又は LTD4 アнтаゴニスト、
- ・ CRTH2 アнтаゴニストとコルチコステロイド及び PDE4 インヒビター、CCR3 アнтаゴニスト又は LTD4 アнтаゴニスト、
- ・ CRTH2 アнтаゴニストと PDE4 インヒビター及び CCR3 アнтаゴニスト又は LTD4 アнтаゴ

10

20

30

40

50



ニスト

が好ましい。

【0054】

本発明の医薬組成物中に、式(1)のCRTH2アンタゴニストが互変異性体、光学異性体、鏡像体、ラセミ体、ジアステレオマー、薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態で含まれてもよい。何とならば、このような形態が、個々の化合物に応じて存在するからである。実質的に純粋な鏡像体の形態の一種以上、好ましくは一種の化合物1を含む医薬組成物が好ましい。

本発明の医薬組成物中に、式(1)の一種より多いCRTH2アンタゴニスト及び一種より多い更なる薬理学上活性な化合物が存在し得る。

【0055】

医薬形態

式(1)の化合物の投与に適した形態は、例えば、錠剤、カプセル、座薬、溶液及び粉末等を含む。一種以上の医薬活性化合物の含量は全体としての組成物の0.05質量%から90質量%まで、好ましくは0.1質量%から50質量%までの範囲であるべきである。

好適な錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、バインダー、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク及び/又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

それ故、被覆錠剤は錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆物に通常使用される物質、例えば、コリドンもしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより調製し得る。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に、錠剤被覆物は、おそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して、遅延放出を得るために幾つかの層からなってもよい。

本発明の活性物質又はこれらの組み合わせを含むシロップ又はエリキシル剤は更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、又はp-ヒドロキシベンゾエートの如き防腐剤を含んでもよい。

溶液は通常の方法で、例えば、必要により乳化剤及び/又は分散剤を使用して、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート又は安定剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩の添加により調製され、水が希釈剤として使用される場合には、例えば、有機溶媒が必要により可溶化剤又は溶解助剤として使用されてもよく、溶液が注射バイアルもしくはアンプル又は注入びんに移されてもよい。

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製されてもよい。

【0056】

好適な座薬は、例えば、この目的に用意された担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレングリコール又はこれらの誘導体と混合することによりつくられてもよい。

使用し得る賦形剤として、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナト

10

20

30

40

50

リウム)が挙げられるが、これらに限定されない。

経口使用のために、錠剤は明記された担体に加えて、種々の付加的な物質、例えば、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等と一緒に添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを明らかに含んでもよい。滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクがまた錠剤を製造するのに使用されてもよい。水性懸濁液の場合には、活性物質が上記賦形剤に加えて種々の風味増強剤又は着色剤と合わされてもよい。

#### 【0057】

また、式(1)の化合物が吸入に適した製剤又は医薬製剤として投与されてもよい。吸入可能な製剤として、吸入可能な粉末、噴射剤を含む計量投薬エアロゾル又は噴射剤を含まない吸入可能な溶液が挙げられる。本発明の範囲内で、噴射剤を含まない吸入可能な溶液という用語はまた濃厚物又は無菌のすぐ使用できる吸入可能な溶液を含む。本発明の範囲内で使用し得る製剤が明細書の次の部分に更に詳しく記載される。

本発明に従って使用し得る吸入可能な粉末は(1)をそれ自体で、又は好適な生理学上許される賦形剤と混合して含んでもよい。

活性物質(1)が生理学上許される賦形剤と混合して存在する場合、下記の生理学上許される賦形剤が本発明のこれらの吸入可能な粉末を調製するに使用し得る：単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース）、オリゴ糖及び多糖類（例えば、デキストラン）、ポリアルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）又はこれらの賦形剤の混合物。単糖類又は二糖類が使用されることが好ましいが、ラクトース又はグルコースの使用が特に、排他的ではなく、それらの水和物の形態で、好ましい。本発明の目的のために、ラクトースが特に好ましい賦形剤であるが、ラクトース-水和物が最も特に好ましい。

本発明の吸入可能な粉末の範囲内で、賦形剤が250  $\mu\text{m}$ まで、好ましくは10~150  $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは15~80  $\mu\text{m}$ の最大平均粒子サイズを有する。1~9  $\mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する一層微細な賦形剤フラクションを上記賦形剤に添加することがしばしば適当と考えられるかもしれない。これらの一層微細な賦形剤はまた先にリストされた可能な賦形剤の群から選ばれる。最後に、本発明の吸入可能な粉末を調製するために、微粉碎された活性物質1（好ましくは0.5~10  $\mu\text{m}$ 、更に好ましくは1~5  $\mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する）が賦形剤混合物に添加される。成分を粉碎し、微粉碎し、最後に一緒に混合することによる本発明の吸入可能な粉末の製造方法は従来技術により知られている。

本発明の吸入可能な粉末は従来技術により知られている吸入器を使用して投与されてもよい。

#### 【0058】

本発明の噴射剤を含む吸入可能なエアロゾルは噴射剤ガスに溶解され、又は分散形態の式(1)の化合物を含んでもよい。式(1)の化合物は別々の製剤中、又は共通の製剤（その中で、式(1)の化合物が両方とも溶解され、両方とも分散され、又は夫々の場合に唯一の成分が溶解され、他の成分が分散されている）中に含まれてもよい。吸入エアロゾルを調製するのに使用し得る噴射剤ガスが従来技術により知られている。好適な噴射剤ガスは炭化水素、例えば、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタン及びハロ炭化水素、例えば、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ素化誘導体の中から選ばれる。上記噴射剤ガスはそれら自体で、又は一緒に混合して使用し得る。特に好ましい噴射剤ガスはTG134a及びTG227並びにこれらの混合物から選ばれるハロゲン化アルカン誘導体である。

噴射剤誘導吸入エアロゾルはまたその他の成分、例えば、補助溶媒、安定剤、表面活性剤、酸化防止剤、滑剤及びpH調節剤を含んでもよい。全てのこれらの成分が当業界で知られている。

本発明の上記噴射剤誘導吸入エアロゾルは当業界で知られている吸入器（MDI=計量投薬吸入器）を使用して投与されてもよい。

更に、本発明の式(1)の活性物質は噴射剤を含まない吸入可能な溶液及び懸濁液の形態で投与されてもよい。使用される溶媒は水性又はアルコール性、好ましくはエタノール性溶液であってもよい。溶媒は水それ自体又は水とエタノールの混合物であってもよい。水と較べてのエタノールの相対的比率は制限されないが、その最大が好ましくは70容量%まで、更に特別には60容量%まで、最も好ましくは30容量%までである。その容積の残部は水で構成される。式(1)の化合物を含む溶液又は懸濁液は好適な酸を使用して2~7、好ましくは2~5のpHに調節される。pHは無機酸又は有機酸から選ばれる酸を使用して調節し得る。特に好適な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例として、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸等が挙げられる。好ましい無機酸は塩酸及び硫酸である。活性物質の一種と酸付加塩を既に生成した酸を使用することがまた可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸及びコハク酸が好ましい。所望により、特にそれらの酸性化特性に加えてその他の性質、例えば、風味料、酸化防止剤又は錯生成剤としての性質を有する酸、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸の場合には、上記酸の混合物がまた使用されてもよい。本発明によれば、塩酸を使用してpHを調節することが特に好ましい。

【0059】

所望により、安定剤又は錯生成剤としての、エドト酸(EDTA)又はその既知の塩の一種、エドト酸ナトリウムの添加がこれらの製剤中で省かれてもよい。その他の実施態様はこの化合物又はこれらの化合物を含んでもよい。好ましい実施態様において、エドト酸ナトリウムに基づく含量は100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、更に好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エドト酸ナトリウムの含量が0~10mg/100mlである吸入可能な溶液が好ましい。

補助溶媒及び/又はその他の賦形剤が噴射剤を含まない吸入可能な溶液に添加されてもよい。好ましい補助溶媒はヒドロキシル基又はその他の極性基を含むもの、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。この文脈における賦形剤及び添加剤という用語は活性物質ではないが、活性物質製剤の定性特性を改良するために薬理學上好適な溶媒中で一種以上の活性物質とともに製剤化し得るあらゆる薬理學上許される物質を表す。これらの物質は薬理學的効果を有さず、又は、所望の治療に関して、認められる望ましくない薬理學的効果を有さず、もしくは望ましくない薬理學的効果を少なくとも有しないことが好ましい。賦形剤及び添加剤として、例えば、表面活性剤、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドン、その他の安定剤、錯生成剤、酸化防止剤及び/又は防腐剤(これらは完成医薬製剤の貯蔵寿命を保証又は延長する)、風味料、ビタミン及び/又は当業界で知られているその他の添加剤が挙げられる。添加剤として、薬理學上許される塩、例えば、等張剤としての塩化ナトリウムがまた挙げられる。

好ましい賦形剤として、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸(それがpHを調節するために既に使用されなかったことを条件とする)、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び人体中で生じる同様のビタミン又はプロビタミンが挙げられる。

【0060】

防腐剤が製剤を病原体による汚染から保護するために使用されてもよい。好適な防腐剤は当業界で知られているもの、特にセチルピリジニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくはベンゾエート、例えば、従来技術により知られている濃度の安息香酸ナトリウムである。上記防腐剤は好ましくは50mg/100mlまで、更に好ましくは5~20mg/100mlの濃度で存在する。

本発明の化合物の用量は投与の方法及び治療されている病気に当然に高度に依存する。吸入により投与される場合、式(1)の化合物は $\mu$ g範囲の用量でさえも高い効力により特徴づけられる。式(1)の化合物はまた $\mu$ g範囲より上で有効に使用し得る。用量はその時

には、例えば、グラム範囲であってもよい。

別の局面において、本発明は式 (I) の化合物を含むことを特徴とする上記医薬製剤そのもの、特に吸入により投与し得る上記医薬製剤に関する。

製剤の下記の例が本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

#### 【 0 0 6 1 】

##### 医薬製剤の例

A) 錠剤	錠剤当り
活性物質 (I)	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシ澱粉	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	合計500mg

10

微粉碎された活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉の一部と一緒に混合する。その混合物を篩分け、次いで水中のポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。その顆粒、残りのトウモロコシ澱粉及びステアリン酸マグネシウムを篩分け、一緒に混合する。その混合物を好適な形状及びサイズの錠剤にプレスする。

B) 錠剤	錠剤当り
活性物質 (I)	80mg
ラクトース	55mg
トウモロコシ澱粉	190mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ナトリウムカルボキシメチル澱粉	23mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	合計400mg

20

微粉碎された活性物質、トウモロコシ澱粉の一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物を篩分け、残りのトウモロコシ澱粉及び水で処理して顆粒を形成し、これを乾燥させ、篩分ける。ナトリウムカルボキシメチル澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、その混合物を圧縮して好適なサイズの錠剤を形成する。

30

#### 【 0 0 6 2 】

C) アンプル溶液	
活性物質 (I)	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用の水	5ml

活性物質を水にそれ自体のpHで、又は必要によりpH5.5~6.5で溶解し、塩化ナトリウムを添加してその溶液を等張性にする。得られる溶液を濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれらを滅菌し、熱シールする。アンプルは活性物質5mg、25mg及び50mgを含む。

40

D) 計量エアロゾル	
活性物質 (I)	0.005
ソルビタントリオレート	0.1
モノフルオロトリクロロメタン及び	
TG134a: TG227 2:1	100添加

その懸濁液を計量弁を備えた通常のエアロゾル容器に移す。好ましくは、懸濁液50 µ l が夫々の作動で放出される。活性物質はまた所望により一層高い用量（例えば、0.02質量%）で放出されてもよい。

E) 溶液（単位：mg/100ml）	
活性物質 (I)	333.3mg

50

塩化ベンザルコニウム 10.0mg  
EDTA 50.0mg  
HCl (1N) pH2.4まで添加

この溶液を通常の方法で調製し得る。

F) 吸入可能な粉末

活性物質 (I) 12  $\mu$ g  
ラクトース水和物 25mg添加

その吸入可能な粉末を通常の方法で個々の成分を混合することにより調製する。

下記の実施例が本発明を更に説明するのに利用できるが、その範囲を限定しない。

【実施例】

10

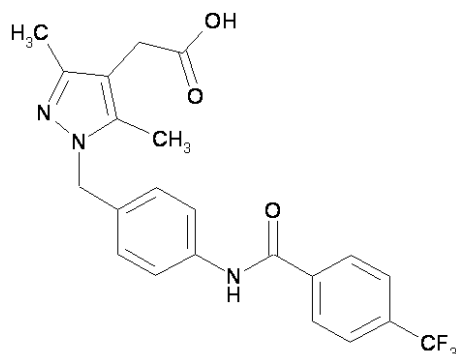
【0063】

合成実施例

実施例1.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【化16】



20

【0064】

中間体1.1.1

(1-ベンジル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル

(1-ベンジル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 (1.00 g, 4.1ミリモル) を3N  
メタノール性HCl (7.5 mL)に溶解し、室温で18時間撹拌した。その反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>水  
溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧で濃縮した  
。

30

収量:963 mg

ESI質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 259

保持時間HPLC:2.05分 (方法A)

中間体1.1.2 (ニトロ化による)

[3,5-ジメチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

冷却下で、(1-ベンジル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル (中間体1.1.1, 3.10 g, 12.0ミリモル) を濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7 mL)に溶解した。その混合物を-7  
に冷却し、HNO<sub>3</sub> (65%, 0.77 mL)を撹拌下で、温度を0 以下に保ちながら滴下して添加  
した。その反応混合物を室温に上昇させ、室温で20分間撹拌した。その反応混合物を氷水  
に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧で濃縮した。得られる生成物は4-ニトロ  
異性体を主生成物として含む、位置異性体の混合物である。

40

収量:3.90 g

ESI質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 304

保持時間HPLC:2.08分 (方法A)

また、中間体1.1.2を下記の操作に従って調製し得る。

中間体1.1.2 (アルキル化による)

[3,5-ジメチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

50

アセトニトリル中の(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル (3.90 g, 23ミリモル, エナミンEN300-15247) 及び4-ニトロベンジルブロミド (4.60 g, 20.7ミリモル) の溶液に $K_2CO_3$  (2.76 g, 19.9ミリモル) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧で蒸発させた。

収量: 7.50 g (定量的)

ESI質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 304$

【0065】

中間体1.1.3

[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

10

メタノール (10 mL) 中の[3,5-ジメチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体1.1.2, 3.90 g, 10.3ミリモル) の溶液に10 % パラジウム/木炭 (500 mg) を添加し、その混合物を水素化した。触媒を濾別し、濾液を減圧で濃縮した。その混合物を分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $NH_3$ 中のメタノールの勾配) により精製した。

収量: 1.18 g

ESI質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 274$

保持時間HPLC: 2.13分 (方法B)

【0066】

実施例1.1

20

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

カップリング: ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体1.1.3, 85 mg, 0.26ミリモル) の溶液に4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (62 mg, 0.32ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (90  $\mu$ L, 0.53ミリモル) 及びTBTU (94 mg, 0.29ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で18時間攪拌した。その反応混合物を $K_2CO_3$ 水溶液 (2 M, 0.15 mL) で処理し、Allox Bで濾過し、ジクロロメタン中10% メタノールで溶離した。ケン化: 揮発物を減圧で除去し、残っている残渣をNaOH水溶液 (4 M, 0.2 mL) で処理した。その混合物を分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $NH_3$ 中のメタノールの勾配) により精製した。

30

収量: 44 mg

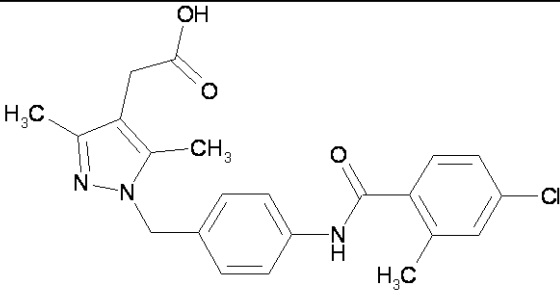
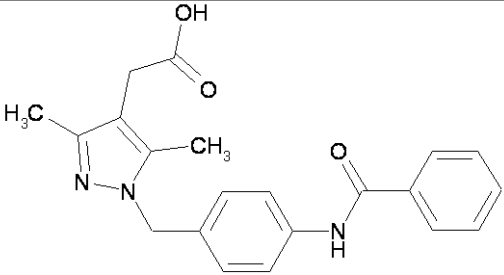
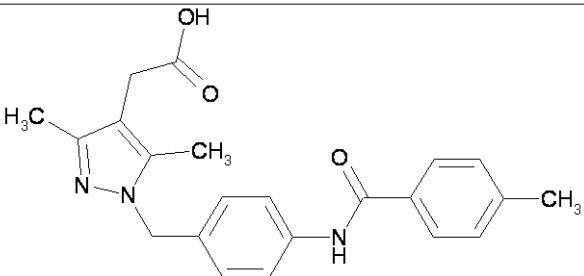
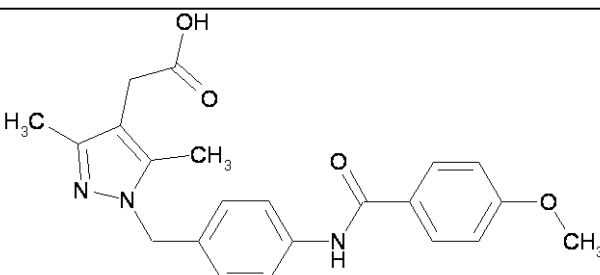
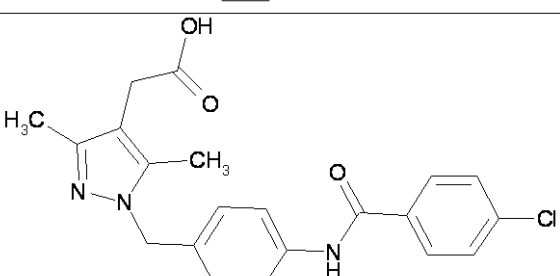
ESI質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 432$

保持時間HPLC: 1.94分 (方法A)

カップリングパートナーとして相当するカルボン酸を使用して、下記の実施例を実施例1.1について記載された方法に従って調製した。

【0067】

## 【化 17】

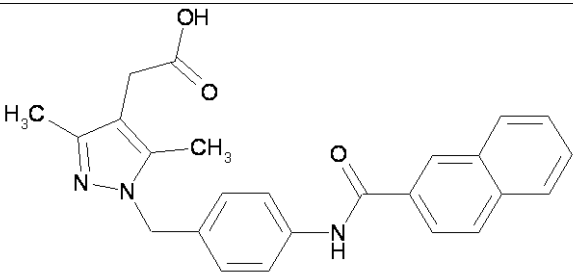
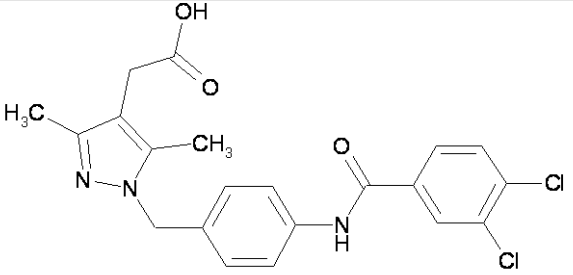
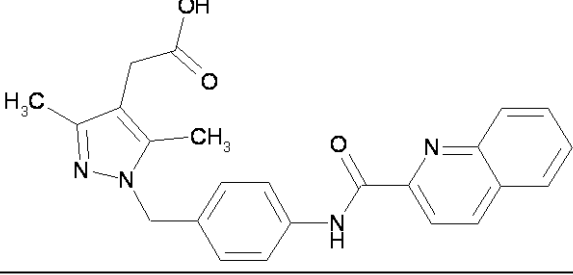
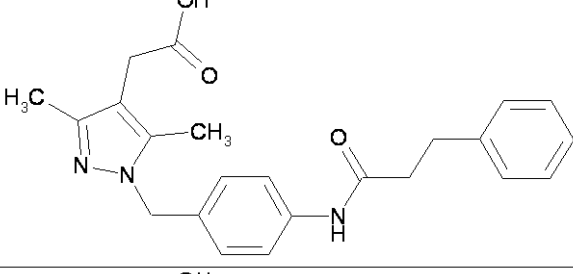
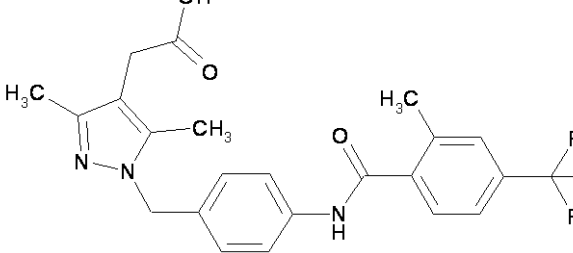
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
1.2		412/414 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.86分 方法A
1.3		364 (M+H) <sup>+</sup>	1.63分 方法A
1.4		378 (M+H) <sup>+</sup>	1.75分 方法A
1.5		394 (M+H) <sup>+</sup>	1.68分 方法A
1.6		398/400 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.82分 方法A

10

20

30

40

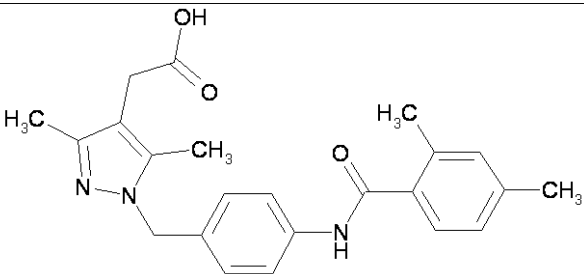
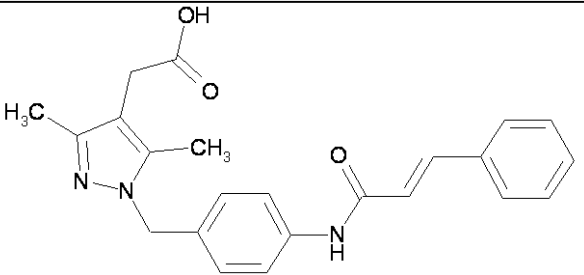
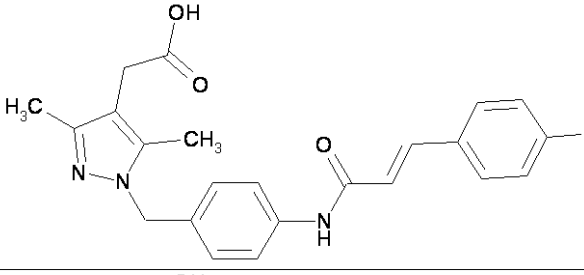
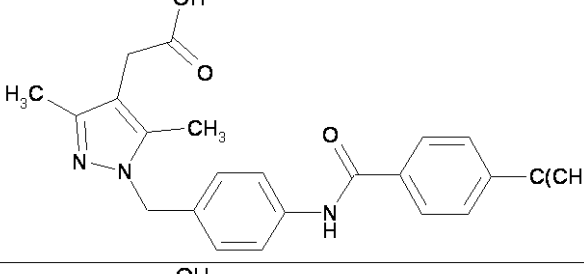
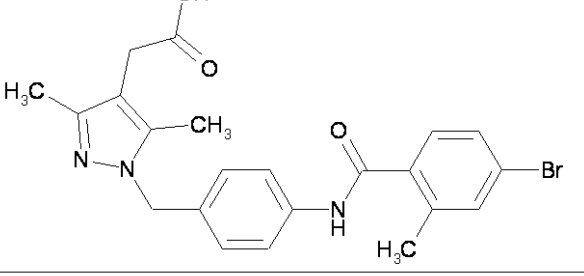
1.7		414 (M+H) <sup>+</sup>	1.90分 方法A
1.8		432/434/436 (Cl <sub>2</sub> ) (M+H) <sup>+</sup>	1.99分 方法A
1.9		415 (M+H) <sup>+</sup>	1.94分 方法A
1.10		392 (M+H) <sup>+</sup>	1.76分 方法A
1.11		446 (M+H) <sup>+</sup>	2.12分 方法A

10

20

30

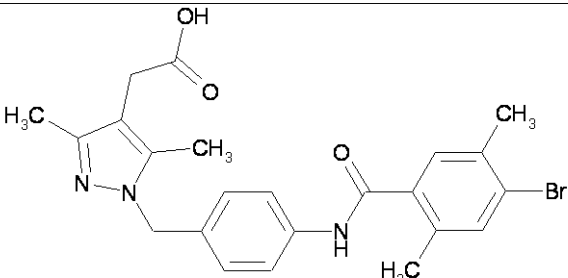
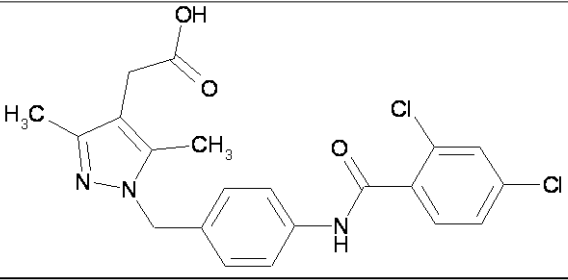
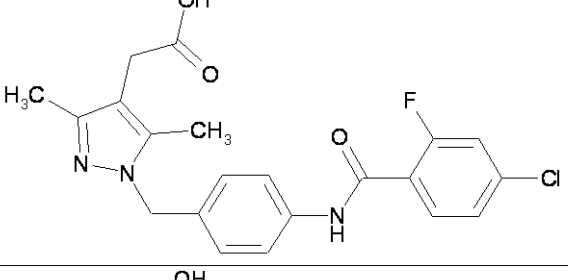
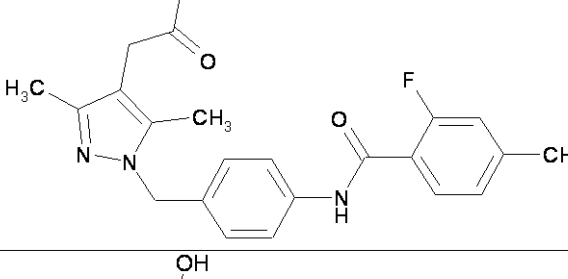
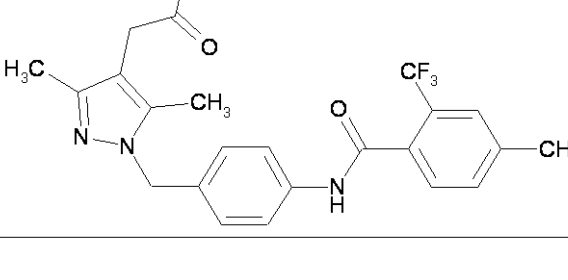


1.12		392 (M+H) <sup>+</sup>	1.78分 方法B
1.13		390 (M+H) <sup>+</sup>	1.84分 方法A
1.14		424/426 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.97分 方法A
1.15		420 (M+H) <sup>+</sup>	2.04分 方法B
1.16		456/458 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.87分 方法B

10

20

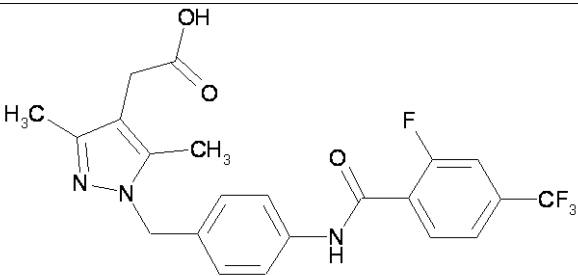
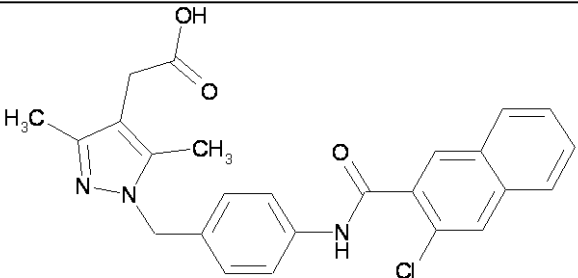
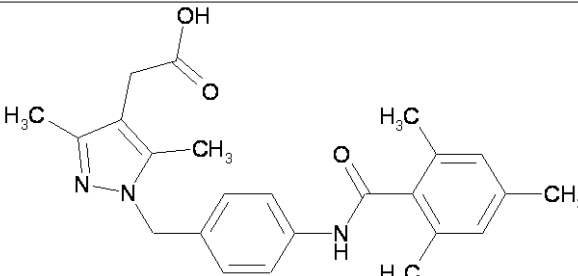
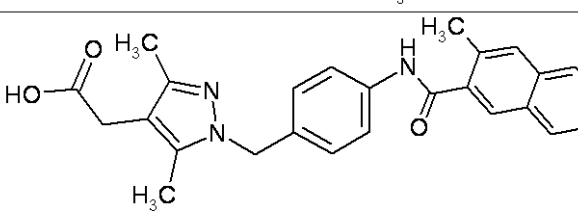
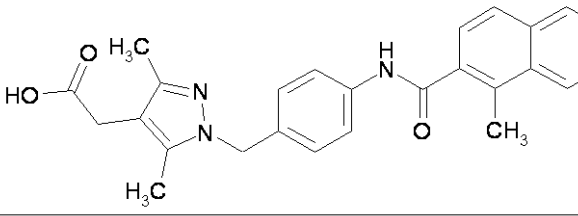
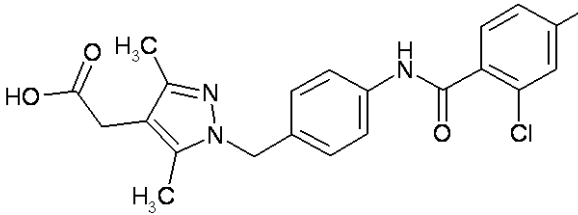
30

1.17		470/472 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.99分 方法B
1.18		432/434/436 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.80分 方法B
1.19		416/418 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.81分 方法B
1.20		396 (M+H) <sup>+</sup>	1.78分 方法B
1.21		446 (M+H) <sup>+</sup>	1.79分 方法B

10

20

30

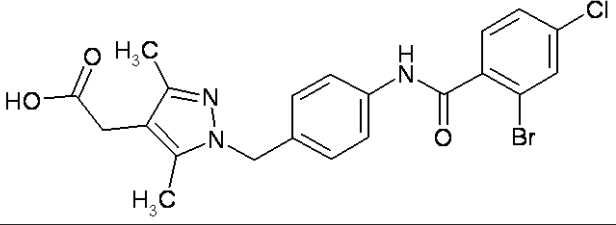
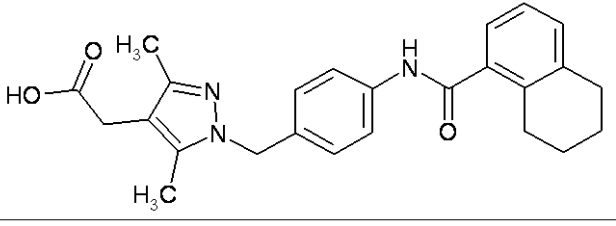
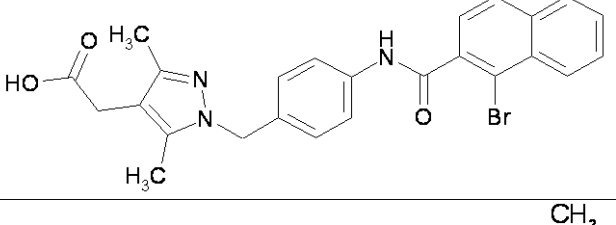
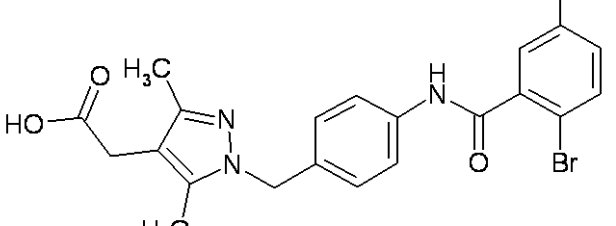
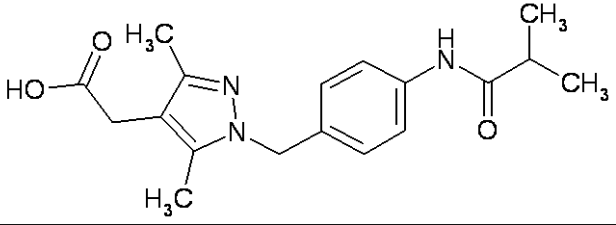
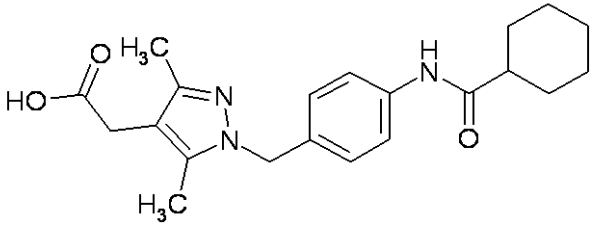
1.22		450 (M+H) <sup>+</sup>	1.68分 方法B
1.23		448/450 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.88分 方法B
1.24		406 (M+H) <sup>+</sup>	1.80分 方法B
1.25		428	0.99分 方法J
1.26		428	0.98分 方法J
1.27		476	0.97分 方法J

10

20

30

40

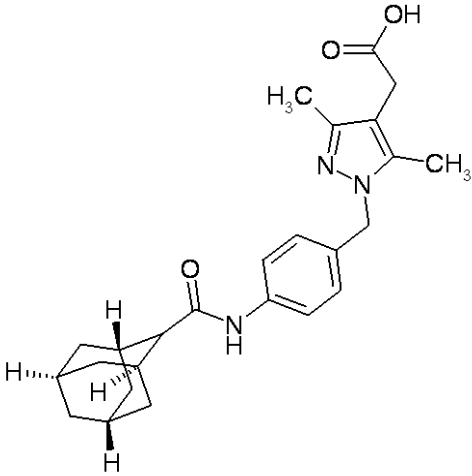
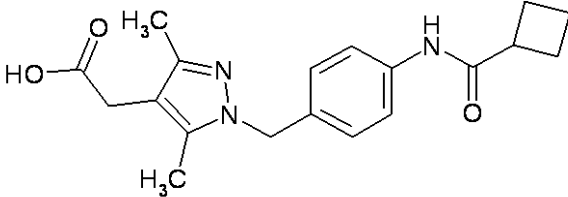
1.28		476	0.95分 方法J
1.29		418	0.98分 方法J
1.30		492	0.99分 方法J
1.31		456	0.92分 方法J
1.32		330	0.73分 方法J
1.33		370	0.88分 方法J

10

20

30

40

1.34		422	1.44分 方法D
1.35		342	0.77分 方法J

10

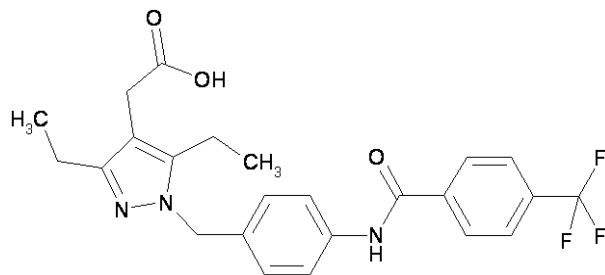
20

## 【 0 0 6 8 】

## 実施例2.1

{3,5-ジエチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

## 【 化 1 8 】



30

## 【 0 0 6 9 】

## 中間体2.1.1

[3,5-ジエチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステル

[3,5-ジエチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステルを中間体1.1.2の調製に従って、アルキル化反応で(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルに代えて(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステル (WO2007/141267による調製) を使用して調製した。

40

## 中間体2.1.2

[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステル

[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステルを中間体1.1.3の調製に従って水素化反応で中間体1.1.2に代えて中間体2.1.1を使用して調製した。

ESI質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 344$

保持時間HPLC: 1.90分 (方法A)

## 実施例2.1

50

{3,5-ジエチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

カップリング：ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル (中間体2.1.2, 99 mg, 0.29ミリモル) の溶液に4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (67 mg, 0.34ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (90  $\mu$ L, 0.53ミリモル) 及びTBTU (82 mg, 0.25ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で18時間撹拌した。その反応混合物を $K_2CO_3$ 水溶液 (2 M, 0.15 mL) で処理し、Alox Bで濾過し、ジクロロメタン中10% メタノールで溶離した。tert-ブチルエステルの開裂：揮発物を減圧で除去し、残渣をトリフルオロ酢酸 (2 mL) で処理した。42時間後、その混合物を減圧で濃縮し、分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $NH_3$  中のメタノールの勾配) により精製した。

10

収量: 39 mg

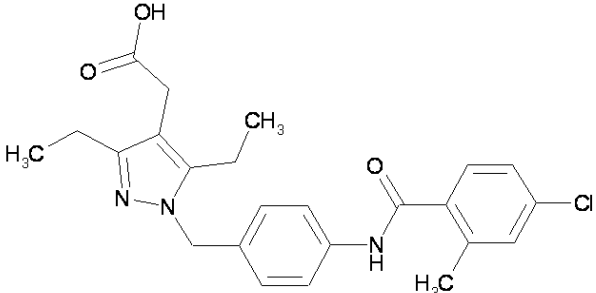
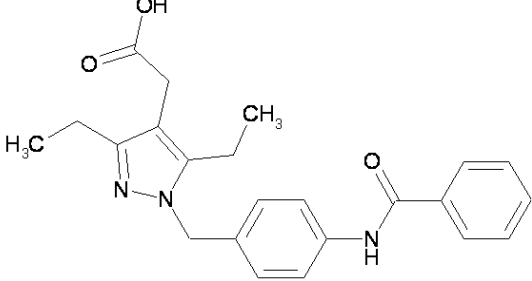
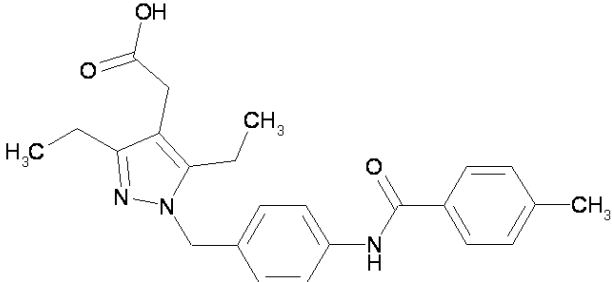
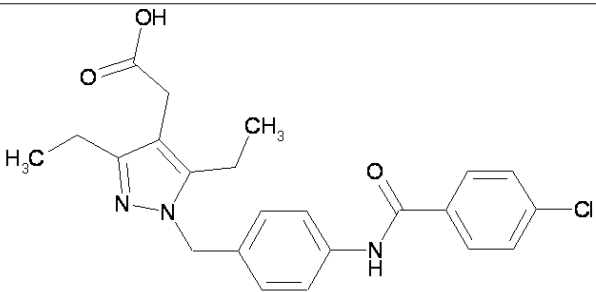
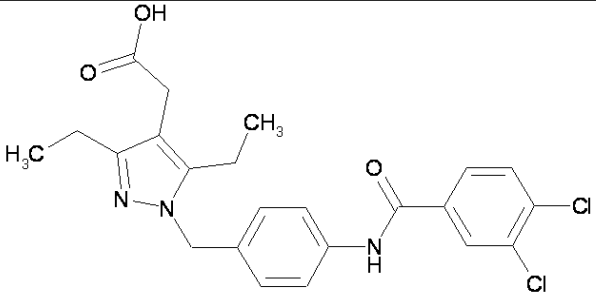
ESI質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 460$

保持時間HPLC: 2.03分 (方法B)

カップリングパートナーとして相当するカルボン酸を使用して、下記の実施例を実施例2.1について記載された方法に従って調製した。

【 0 0 7 0 】

## 【化 19】

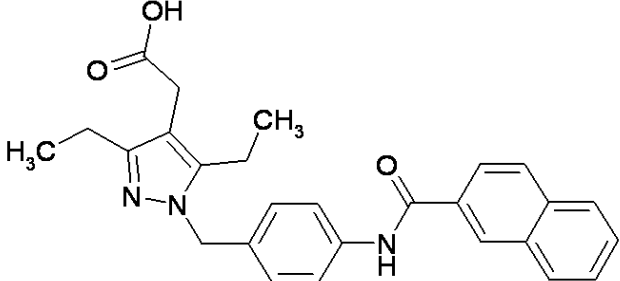
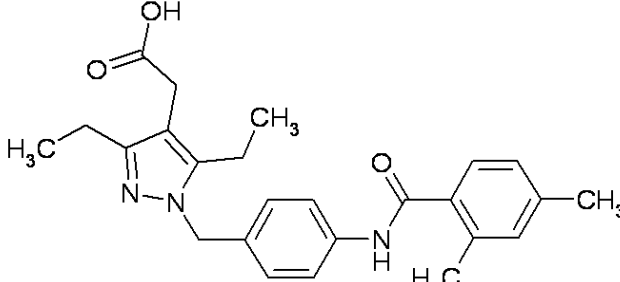
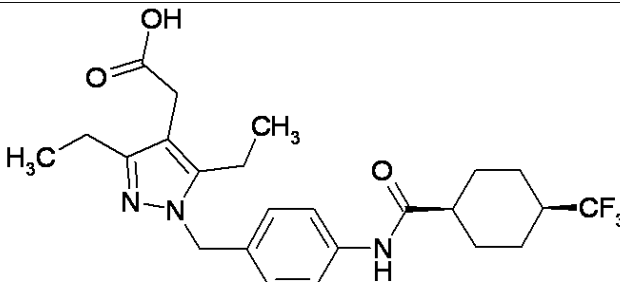
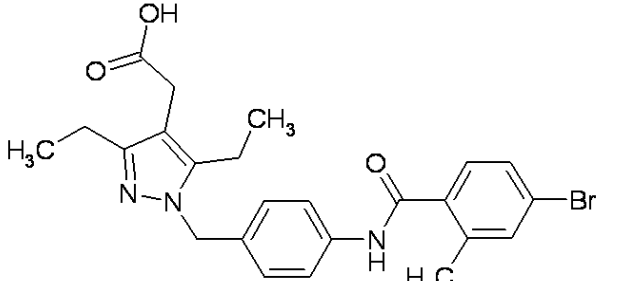
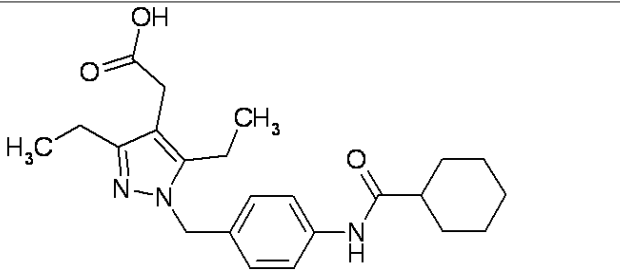
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.2		440/442 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.95分 方法B
2.3		392 (M+H) <sup>+</sup>	1.76分 方法B
2.4		406 (M+H) <sup>+</sup>	1.87分 方法B
2.5		426/428 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.92分 方法B
2.6		460/462/464 (Cl <sub>2</sub> ) (M+H) <sup>+</sup>	2.06分 方法B

10

20

30

40

2.14		442	1.04分 方法J
2.15		420	0.99分 方法J
2.16		466	1.3分 方法J
2.17		484	1.04分 方法J
2.18		398	0.95分 方法J

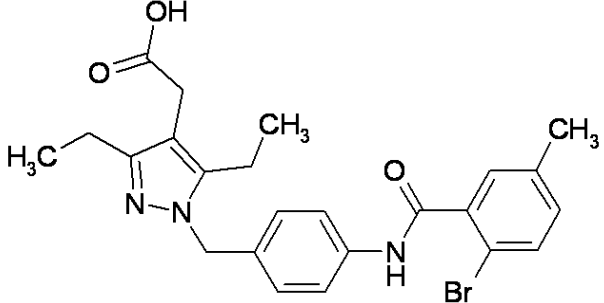
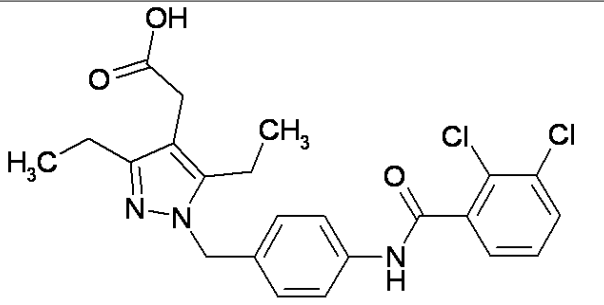
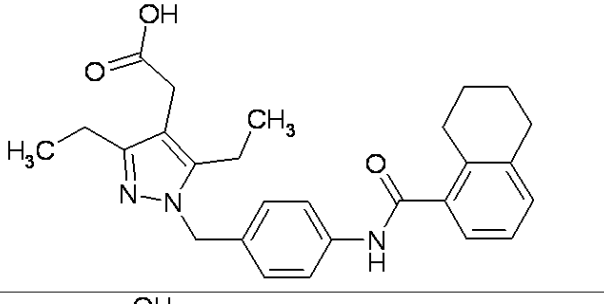
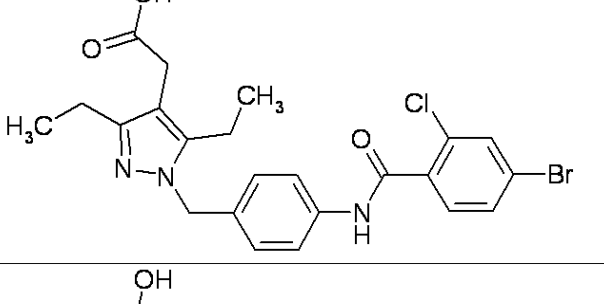
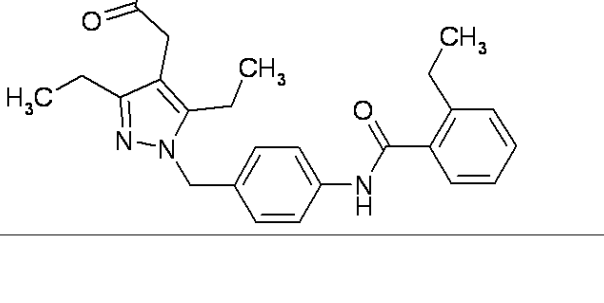
10

20

30

40



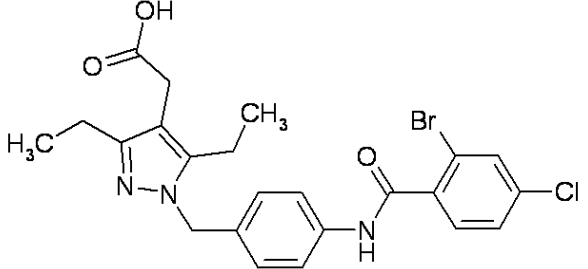
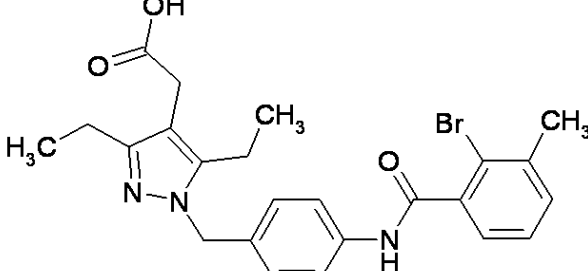
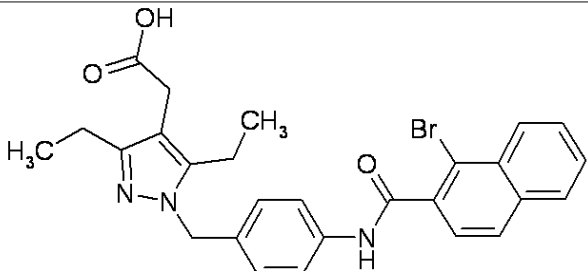
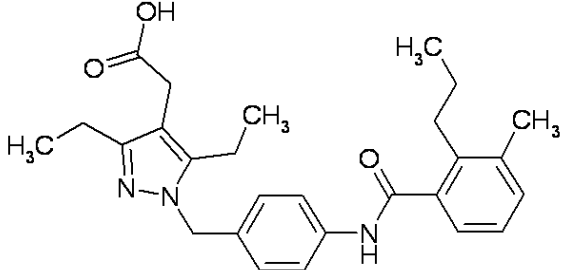
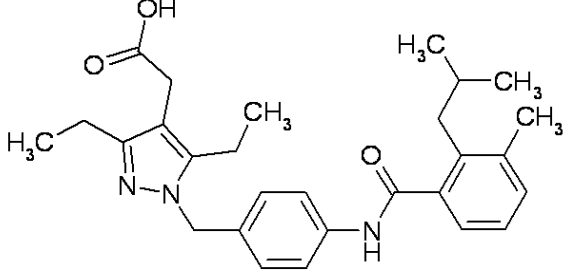
2.19		484	1.00分 方法J
2.20		460	1.01分 方法J
2.21		446	1.04分 方法J
2.22		504	1.03分 方法J
2.23		420	0.98分 方法J

10

20

30

40

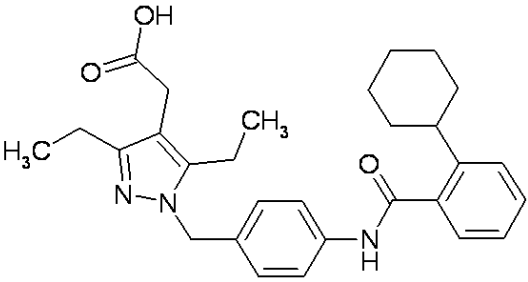
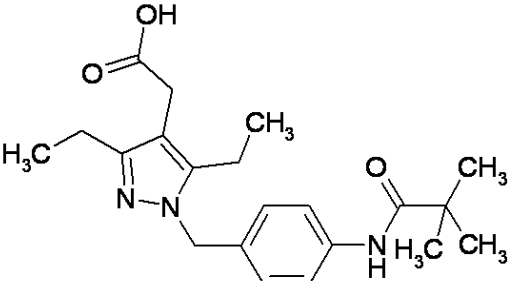
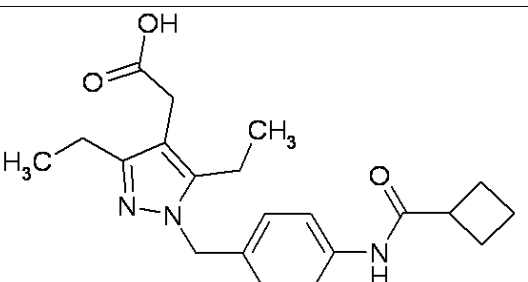
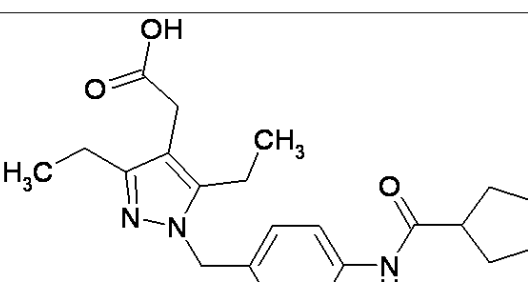
2.24		504	1.02分 方法J
2.25		484	0.99分 方法J
2.26		520	1.05分 方法J
2.27		448	1.09分 方法J
2.28		462	1.12分 方法J

10

20

30

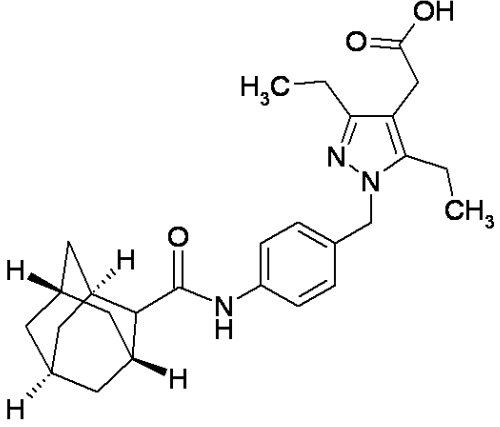
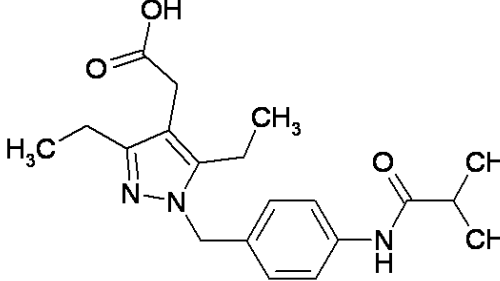
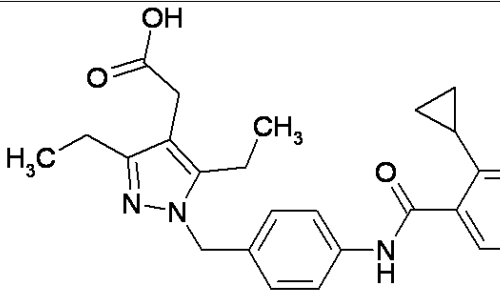
40

2.29		474	1.16分 方法J
2.30		372	0.88分 方法J
2.31		370	0.85分 方法J
2.32		384	0.9分 方法J

10

20

30

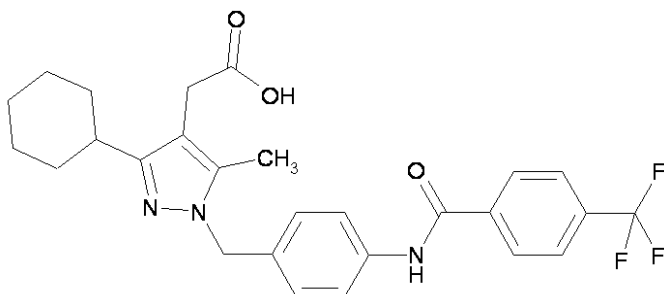
2.33		450	1.12分 方法J
2.34		358	0.81分 方法J
2.35		432	0.99分 方法J

## 【 0 0 7 1 】

## 実施例2.7

{3-シクロヘキシル-5-メチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

## 【 化 2 0 】



## 【 0 0 7 2 】

## 中間体2.7.1

[3-シクロヘキシル-5-メチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステル

[3-シクロヘキシル-5-メチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステルを中間体1.1.2の調製に従ってアルキル化反応で(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルに代えて(3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステルの調製, WO2007 / 141267に従って、ヘプタン-3,5-ジオンに代えて1-シ

クロヘキシル-ブタン-1,3-ジオンを使用して調製) を使用して調製した。

中間体2.7.2

[1-(4-アミノ-ベンジル)-3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステル

[1-(4-アミノ-ベンジル)-3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステルを中間体1.1.3の調製に従って水素化反応で中間体1.1.2に代えて中間体2.7.1を使用して調製した。

ESI質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 384$

【0073】

実施例2.7

10

{3-シクロヘキシル-5-メチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

実施例2.7を実施例2.1についての操作に従って中間体2.1.2に代えて中間体2.7.2をカップリング反応に使用して調製した。

収量: 35 mg (理論値の30%)

ESI質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 500$

保持時間HPLC: 1.50分 (方法D)

下記の実施例を実施例2.7と同様の様式で、アルキル化工程で(3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステルに代えて (3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステルの調製, WO2007/141267に従ってヘプタン-3,5-ジオンに代えて1-フェニル-ブタン-1,3-ジオンを使用して調製) を使用し、またカップリングパートナーとして相当するカルボン酸をアミドカップリングに使用して調製し得る。

20

【0074】

## 【化 2 1】

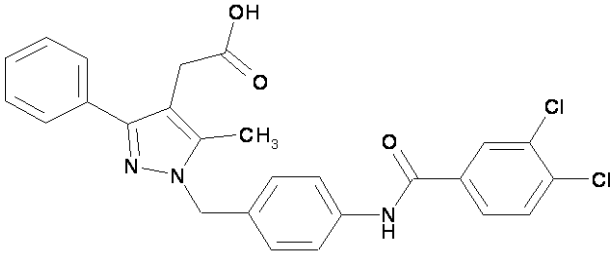
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.8		476	1.47 方法D
2.9		494	1.47 方法D
2.10		494	1.53分 方法D
2.11		494	1.46分 方法 D
2.12		476	1.48 分 方法 D

10

20

30

40

2.13		494	方法 D
------	---	-----	------

## 【 0 0 7 5 】

合成実施例 2.36 - 2.42

10

下記の実施例を実施例 2.7と同様の様式で、アルキル化工程で(3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルに代えて(3,5-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルの調製, WO2007/141267に従って、ヘプタン-3,5-ジオンに代えて2,6-ジメチル-ヘプタン-3,5-ジオンを使用して調製) を使用し、またカップリングパートナーとして相当するカルボン酸をアミドカップリングに使用して調製し得る。

## 【 0 0 7 6 】

## 【化 2 2】

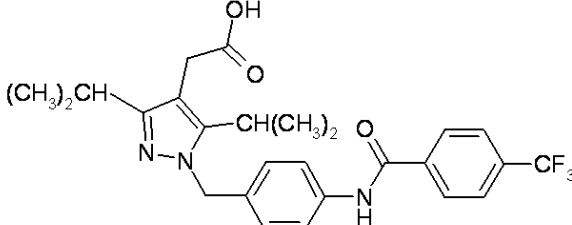
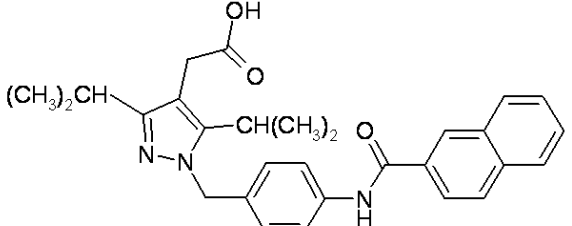
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.36		502	1.13 分 方法 J
2.37		454	1.06 分 方法 J
2.38		468	1.09 分 方法 J
2.39		420	0.97 分 方法 J
2.40		488	1.15 分 方法 J

10

20

30



2.41		488	1.11 分 方法 J
2.42		470	1.1 分 方法 J

10

## 【 0 0 7 7 】

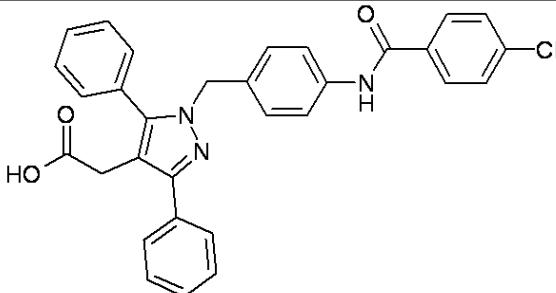
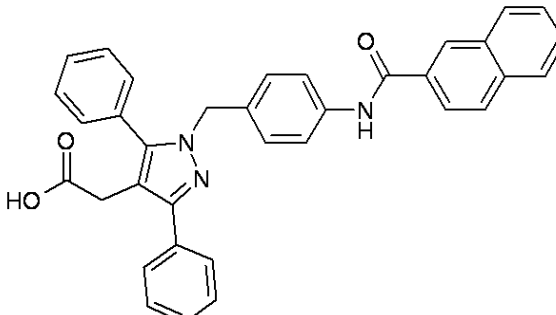
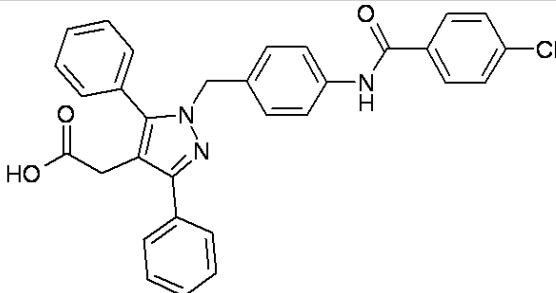
## 合成実施例 2.43 - 2.45

下記の実施例を実施例 2.7と同様の様式で、アルキル化工程で(3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステルに代えて(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸エチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル)の調製、WO2007/141267に従って、ヘプタン-3,5-ジオンに代えて2,6-ジフェニル-ヘプタン-3,5-ジオンを使用し、またプロモ酢酸 tert-ブチルエステルに代えてプロモ酢酸エチルエステルを使用して調製)を使用し、またアミドカップリングでカップリングパートナーとして相当するカルボン酸を使用して調製し得る。

20

## 【 0 0 7 8 】

## 【化 2 3】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.43		522	1.27 分 方法 J
2.44		538	1.31 分 方法 J
2.45		556	1.31 分 方法 J

## 【 0 0 7 9 】

## 合成実施例 2.46 - 2.51

下記の実施例を実施例 2.7と同様の様式で、アルキル化工程で(3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステルに代えて(3-シクロプロピル-5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸エチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルの調製、WO2007/141267 に従って、ヘプタン-3,5-ジオンに代えて2-シクロプロピル-6-エチル-3,5-ジオンを使用して調製) を使用し、またアミドカップリングでカップリングパートナーとして相当するカルボン酸を使用して調製し得る。

夫々の実施例は単一の位置異性体である。必要とされる中間体[1-(4-アミノ-ベンジル)-3-シクロプロピル-5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸及び[1-(4-アミノ-ベンジル)-5-シクロプロピル-3-エチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸を単一反応で得、MPLCにより分離する。

## 【 0 0 8 0 】

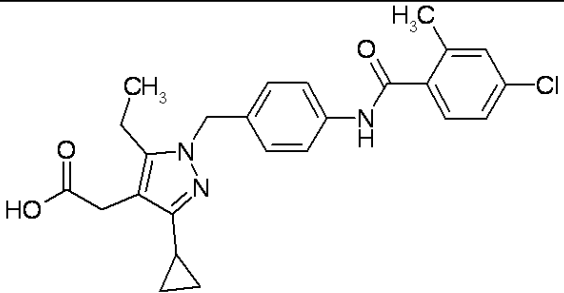
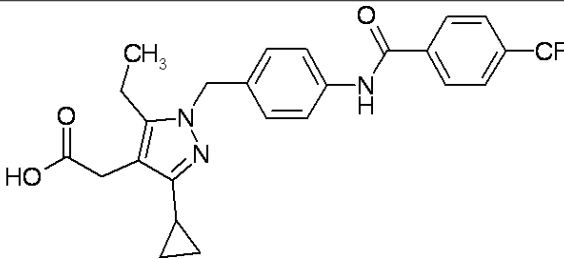
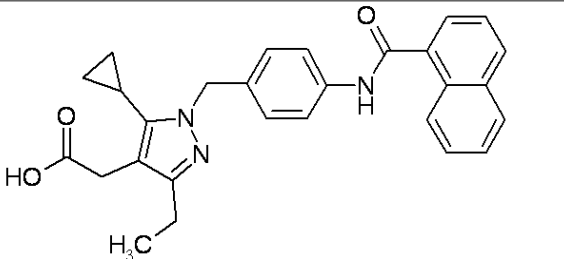
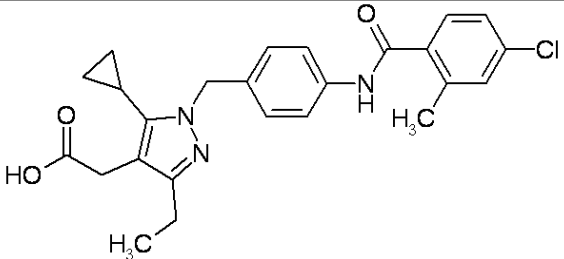
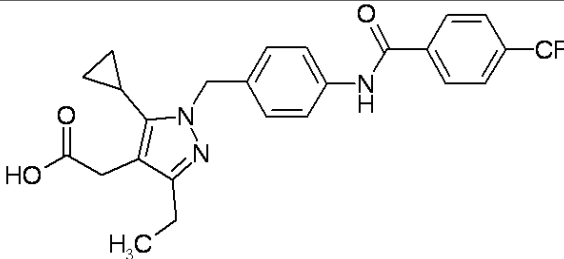
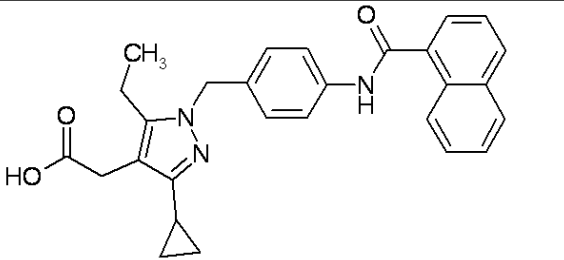
10

20

30

40

## 【化 2 4】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.46		452	1.06 分 方法 J
2.47		472	1.08 分 方法 J
2.48		454	1.03 分 方法 J
2.49		452	1.05 分 方法 J
2.50		472	1.08 分 方法 J
2.51		454	1.04 分 方法 J

## 【0081】

合成実施例 2.52 - 2.53

下記の実施例を実施例 2.7と同様の様式で、アルキル化工程で(3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステルに代えて(3-メチル-5-エチル-1H-

10

20

30

40

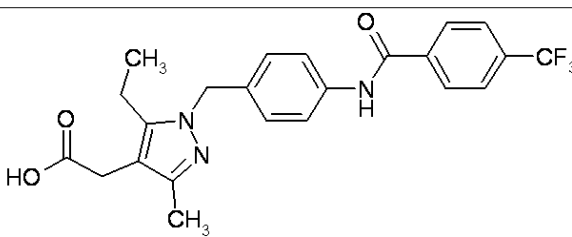
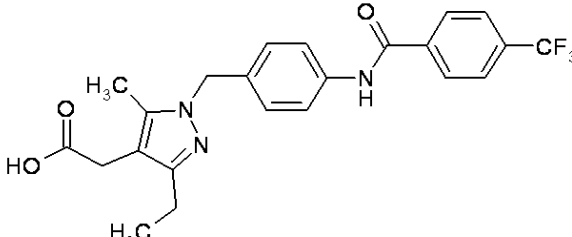
50

ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルの調製、W02007/141267に従って、ヘプタン-3,5-ジオンに代えてヘキサン-2,4-ジオンを使用して調製) を使用し、またアミドカップリングでカップリングパートナーとして相当するカルボン酸を使用して調製し得る。

夫々の実施例は得られる単一の位置異性体である。

【 0 0 8 2 】

【 化 2 5 】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.52		446	1.01 分 方法 J
2.53		446	1.01 分 方法 J

10

20

【 0 0 8 3 】

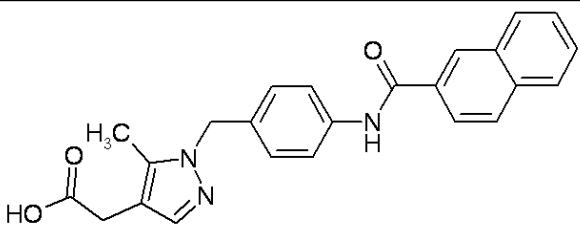
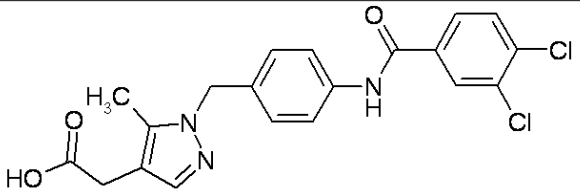
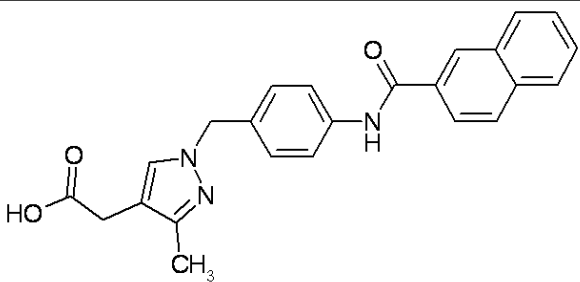
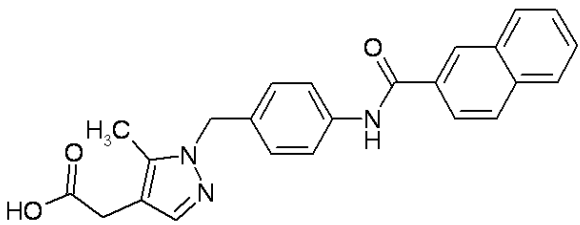
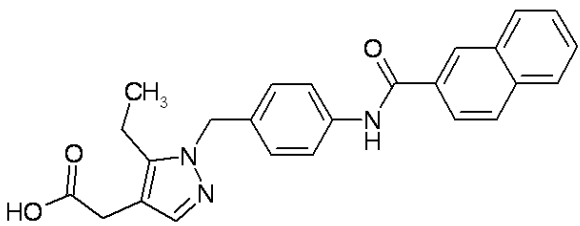
合成実施例 2.55 - 2.59

下記の実施例を実施例 1.1と同様の様式で、還元工程で[3,5-ジメチル-1-(ニトロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステルに代えて[5-メチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステル又は実施例 2.59 の場合には[5-エチル-1-(4-ニトロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステル (W02008/138876に従って調製) を使用し、またアミドカップリングでカップリングパートナーとして相当するカルボン酸を使用して調製し得る。実施例 2.59 以外の夫々の実施例は単一の位置異性体であり、必要とされる中間体[1-(4-アミノベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステル及び[1-(4-アミノベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステルを単一反応で得、MPLCにより分離できる。

30

【 0 0 8 4 】

## 【化 2 6】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.55		400	1.01 分 方法 J
2.56		418	1.05 分 方法 J
2.57		400	1.00 分 方法 J
2.58		400	1.01 分 方法 J
2.59		414	1.05 分 方法 J

## 【0085】

## 合成実施例 2.60

下記の実施例を実施例 2.7と同様の様式で、アルキル化工程で(3-シクロヘキシル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸tert-ブチルエステルに代えて(3-メトキシ-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルの調製、WO2007/141267に従って、ヘプタン-3,5-ジオンに代えて3-オキソ-酪酸メチルエステルを使用して調製) を使用し、またアミドカップリングでカップリングパートナーとして相当するカルボン酸を使用して調製し得る。

実施例を位置異性体の混合物として得た。

## 【0086】

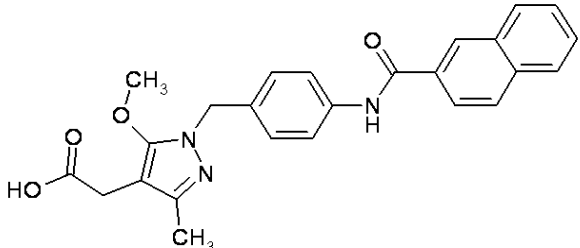
10

20

30

40

## 【化 2 7】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
2.60		430	1.06 分 方法 J

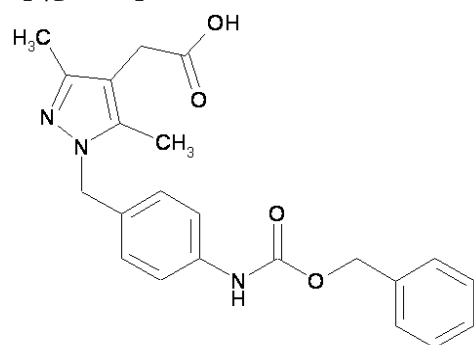
10

## 【 0 0 8 7】

## 実施例 3.1

[1-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸

## 【化 2 8】



20

## 【 0 0 8 8】

カルバメート生成: ジクロロメタン (1 mL)中の[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体 1.1.3, 70 mg, 0.26 ミリモル)の溶液にジイソプロピルエチルアミン (55  $\mu$ L, 0.32 ミリモル) 及びベンジルククロホルメート (55  $\mu$ L, 0.39 ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で18時間攪拌した。その反応混合物をAlox Bで濾過し、ジクロロメタン中10% メタノールで溶離した。ケン化: 揮発物を減圧で除去した後に、残っている残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、NaOH水溶液 (4 M, 0.2 mL) で処理した。その混合物をHCl 水溶液で中和し、分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $\text{NH}_3$ 中のメタノールの勾配) により精製した。

30

収量: 34 mg

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394$ 

保持時間 HPLC: 1.84 分 (方法 B)

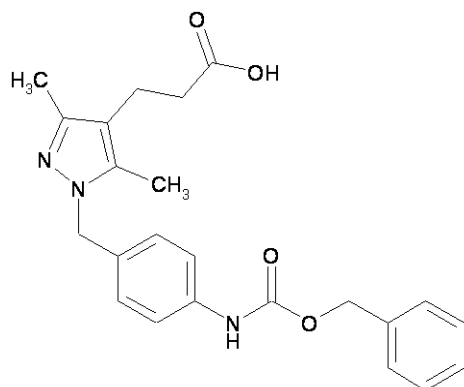
## 実施例 3.2

3-[1-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-プロピオン酸

40

## 【 0 0 8 9】

## 【化 2 9】



10

## 【 0 0 9 0】

実施例 3.2を方法 3.1について記載された方法に従って、中間体 1.1.3に代えて中間体 8.1.2 を使用して調製した。

収量:100 mg (理論値の45%)

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 408$

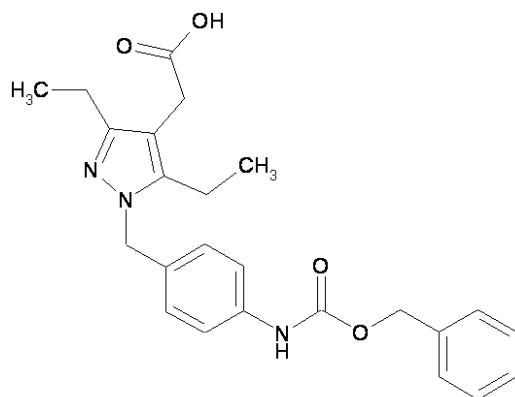
保持時間 HPLC:1.27 分 (方法 D)

## 実施例 3.3

[1-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ベンジル)-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸

20

## 【化 3 0】



30

## 【 0 0 9 1】

実施例 3.3を方法 3.1について記載された方法に従って、カルバメート生成工程で中間体 1.1.3に代えて中間体 2.1.2を使用して調製した。その後のtert-ブチルエステルの開裂を実施例 2.1について記載されたように酸性条件下で行なった。

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 422$

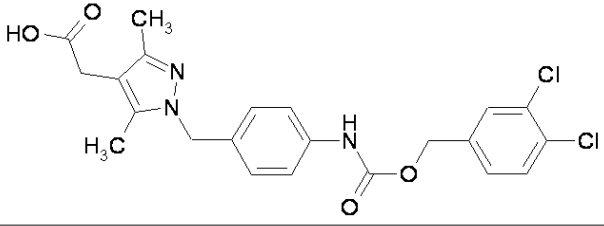
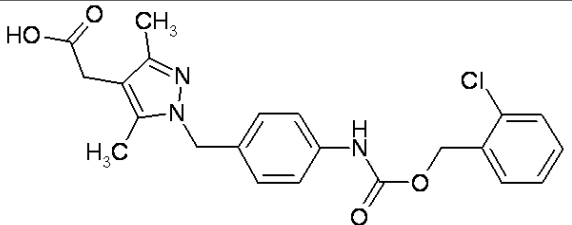
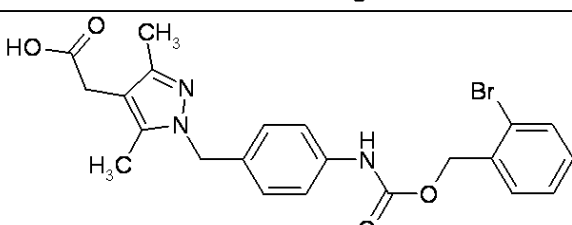
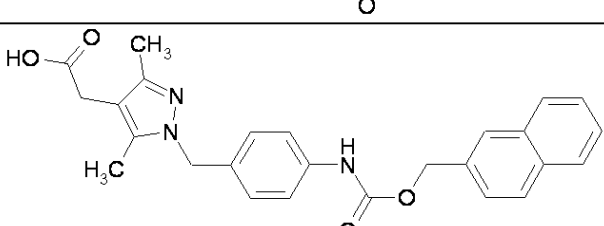
保持時間 HPLC:1.93 分 (方法 B)

下記の実施例を実施例 3.1と同様の様式で、カルバメート生成工程で相当するクロロホルメートをカップリングパートナーとして使用して調製し得る。

40

## 【 0 0 9 2】

## 【化 3 1】

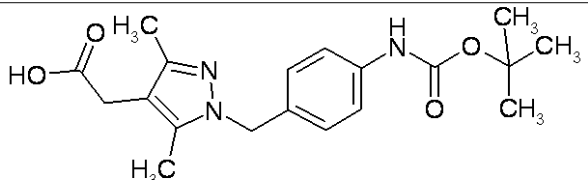
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.4		462	1.06 分 方法 J
3.5		428	1.00 分 方法 J
3.6		472	1.02 分 方法 J
3.7		444	1.04 分 方法 J

## 【0093】

## 合成実施例 3.8

下記の実施例を実施例 3.1と同様の様式で調製でき、この場合、[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸 tert-ブチルエステルをBoc-保護する。

## 【化 3 2】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.8		360	0.89 分 方法 J

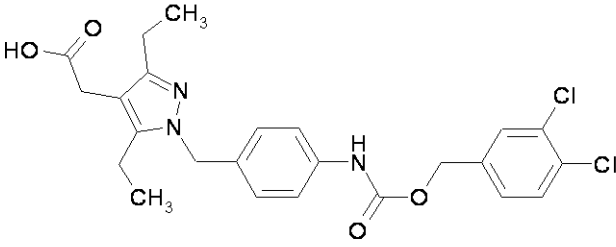
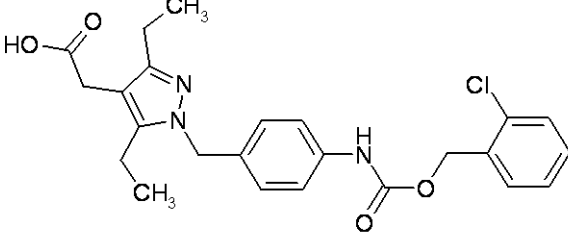
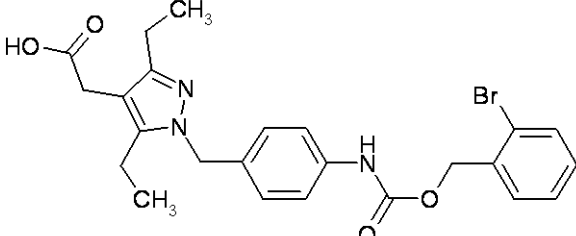
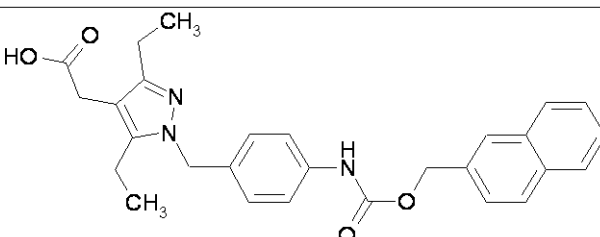
## 【0094】

## 合成実施例 3.9 - 3.12

下記の実施例を実施例 3.3と同様の様式で、カルバメート生成工程で相当するクロロホルメートをカップリングパートナーとして使用して調製し得る。



## 【化 3 3】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.9		490	1.14 分 方法 J
3.10		456	1.07 分 方法 J
3.11		500	1.08 分 方法 J
3.12		472	1.11 分 方法 J

## 【 0 0 9 5 】

合成実施例 3.13 - 3.14

実施例 3.13 を方法 3.1について記載された方法に従って、カルバメート生成工程で中間体 1.1.3に代えて中間体 7.6.2を使用して調製した。

実施例 3.14 を方法 3.1について記載された方法に従って、カルバメート生成工程で中間体 1.1.3に代えて中間体 7.16.2 を使用して調製した。

10

20

30

## 【化 3 4】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
3.13		428	1.03 分 方法 J
3.14		412	0.98 分 方法 J

10

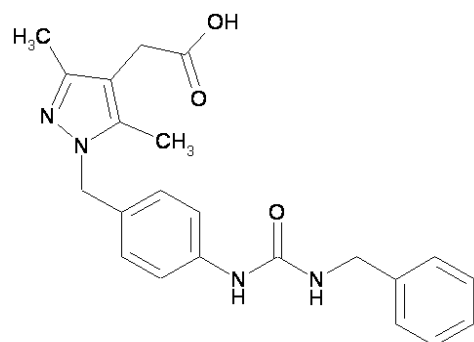
## 【 0 0 9 6 】

## 実施例 4.1

{1-[4-(3-ベンジル-ウレイド)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

20

## 【化 3 5】



30

## 【 0 0 9 7 】

尿素生成：ジクロロメタン (2 mL) 中の[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体 1.1.3, 160 mg, 0.59 ミリモル) の溶液にベンジルイソシアネート (94  $\mu$ L, 0.76 ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で1時間攪拌した。ケン化：揮発物を減圧で除去した後に、残っている残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、LiOH水溶液 (1 M, 1.5 mL) で処理した。18時間後、その混合物を中和し、分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $\text{NH}_3$  中のメタノールの勾配) により精製した。

収量: 39 mg

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$ 

保持時間 HPLC: 1.95 分 (方法 A)

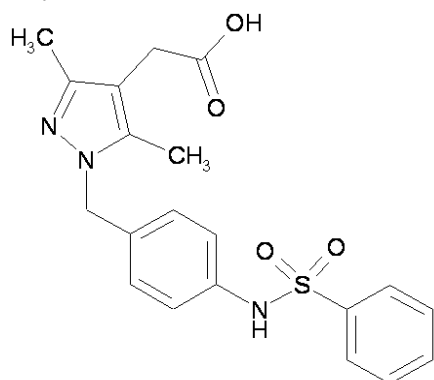
40

## 【 0 0 9 8 】

## 実施例 5.1

{1-(4-ベンゼンスルホニルアミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

## 【化 3 6】



10

## 【 0 0 9 9】

スルホンアミド生成：ジクロロメタン (1 mL) 中の [1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体 1.1.3, 54 mg, 0.20 ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (72  $\mu$ L, 0.51 ミリモル) 及びフェニルスルホニルクロリド (36  $\mu$ L, 0.25 ミリモル) を添加した。その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を Alox B で濾過し、ジクロロメタン中 10% メタノールで溶離した。ケン化：揮発物を減圧で除去した後に、残っている残渣をメタノール (0.5 mL) に溶解し、LiOH 水溶液 (1 M, 0.4 mL) で処理した。1.5 時間後、その混合物を中和し、分取逆相 HPLC (水+ 0.1 % トリフルオロ酢酸中のメタノールの勾配) により精製した。

20

収量: 16 mg

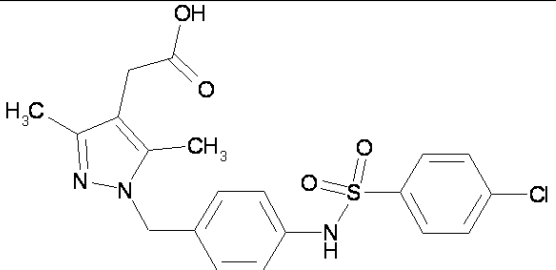
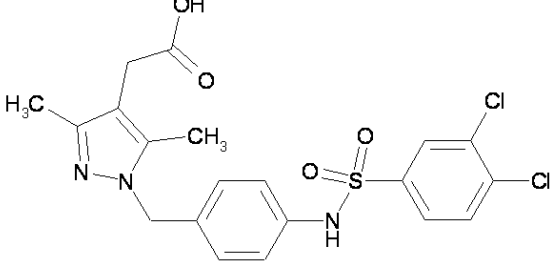
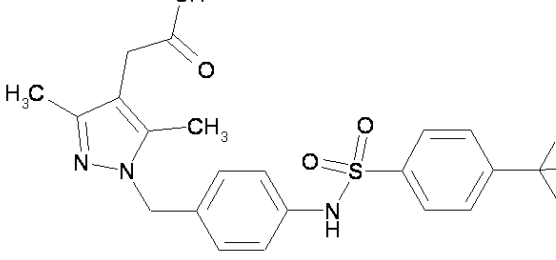
ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 400$

保持時間 HPLC: 1.92 分 (方法 A)

下記の実施例を実施例 5.1 について記載された方法に従って、相当するスルホニルクロリドを使用して調製した。

## 【 0 1 0 0】

## 【化 3 7】

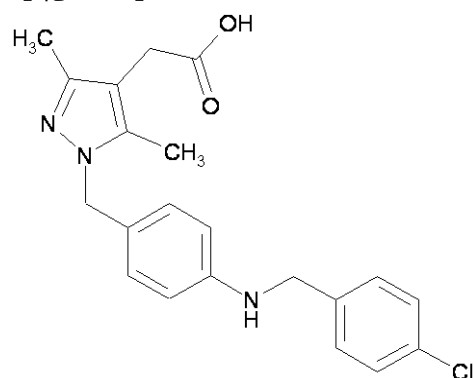
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
5.2		434/436 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.41 分 方法 B
5.3		468/470/472 (Cl <sub>2</sub> ) (M+H) <sup>+</sup>	2.16 分 方法 A
5.4		468 (M+H) <sup>+</sup>	1.48 分 方法 B

## 【 0 1 0 1】

## 実施例 6.1

{1-[4-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

## 【化 3 8】



## 【 0 1 0 2】

還元アミン化：テトラヒドロフラン(1 mL)中の[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル（中間体 1.1.3, 100 mg, 0.37 ミリモル）の溶液に4-クロロベンズアルデヒド（185 mg, 1.32 ミリモル）及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（240 mg, 1.13 ミリモル）を添加した。その反応混合物を室温で18時間攪拌した。その反応混合物をAlox Bで濾過し、ジクロロメタン中10% メタノールで溶離した。ケン化：揮発物を減圧で除去した後、残っている残渣をメタノール（1 mL）に溶解し、NaOH水溶液（4 M, 0.6 mL）で処理した。4 時間後、その混合物を中和し、分取逆相HPLC（水+ 0.1 % NH<sub>3</sub>中のメタノールの勾配）により精製した。

収量: 48 mg

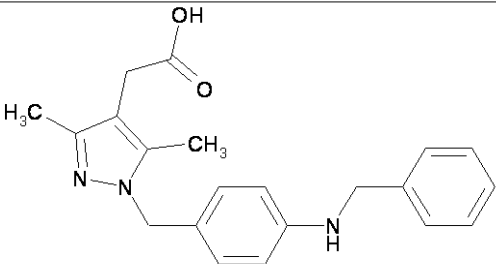
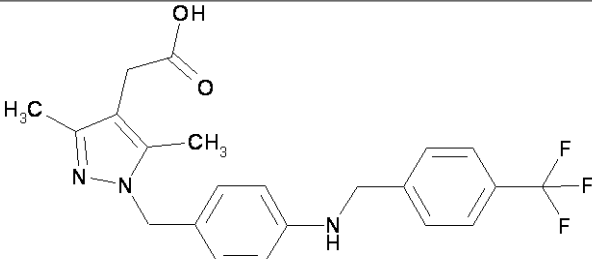
ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 384/386$  (Cl)

保持時間 HPLC: 2.00 分 (方法 B)

下記の実施例を実施例 6.1 について記載された方法に従って、相当するアルデヒドを還元アミン化反応で使用して調製した。

【 0 1 0 3 】

【 化 3 9 】

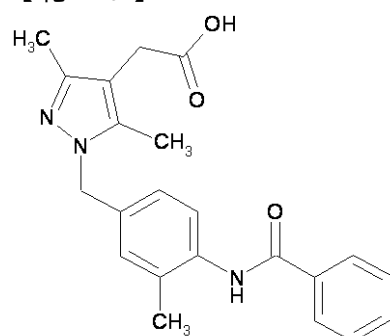
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
6.2		350 (M+H) <sup>+</sup>	1.86 分 方 法 B
6.3		418 (M+H) <sup>+</sup>	2.05 分 方 法 B

【 0 1 0 4 】

実施例 7.1

[1-(4-ベンゾイルアミノ-3-メチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸

【 化 4 0 】



【 0 1 0 5 】

中間体 7.1.1

[3,5-ジメチル-1-(3-メチル-4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

中間体 7.1.1 を中間体 1.1.2 についての操作に従って、アルキル化反応で4-ニトロベンジルプロミドに代えて3-メチル-4-ニトロベンジルプロミドを使用して調製した。

収量: 0.33 g (理論値の35 %)

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 318$

中間体 7.1.2

[1-(4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

10

20

30

40

50

中間体 7.1.2を中間体 1.1.3についての操作に従って、中間体 1.1.2に代えて中間体 7.1.1を水素化反応に使用して調製した。

収量:0.33 g (定量的)

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 288$

保持時間 HPLC:0.85 分 (方法 D)

【0106】

実施例 7.1

[1-(4-ベンゾイルアミノ-3-メチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸

実施例 7.1を実施例 1.1についての操作に従って、中間体 1.1.3に代えて中間体 7.1.2を使用し、(トリフルオロメチル)安息香酸に代えて安息香酸を使用して調製した。

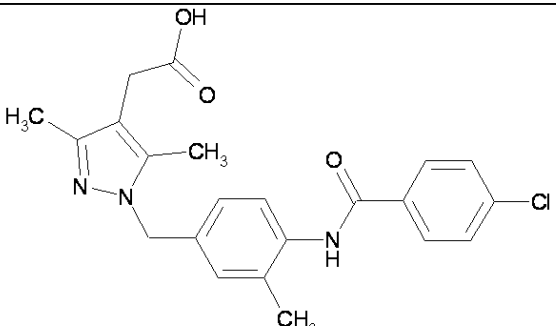
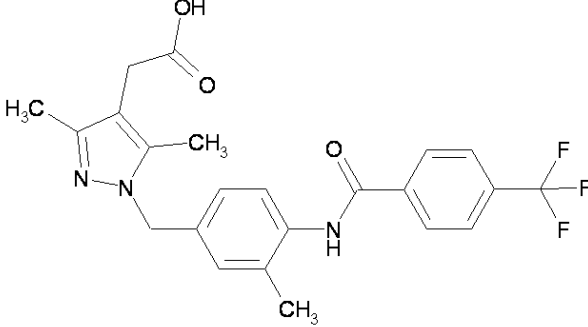
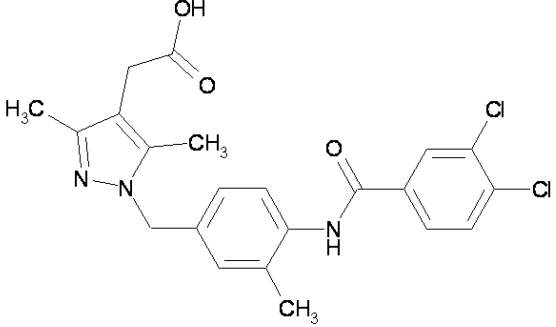
収量:47 mg (理論値の39%)

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 378$

保持時間 HPLC:0.91 分 (方法 C)

下記の実施例を実施例 7.1について記載された方法に従って、相当するカルボン酸をカップリングパートナーとして使用して調製した。

【化41】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.2		412/414 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.04 分 方法 C
7.3		446 (M+H) <sup>+</sup>	1.09 分 方法 C
7.4		446/448/450 (Cl 2) (M+H) <sup>+</sup>	1.13 分 方法 C

【0107】

合成実施例 7.5

中間体 7.5.1

## 4-アミノ-2-メチル-安息香酸

メタノール (250 ml) 中の4-アセチルアミノ-2-メチル-安息香酸 (25.5 g) の攪拌溶液に濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (19 ml) を滴下して添加し、その反応液を加熱、還流した。2.5 時間後に、その反応液を室温に冷却した。 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液をアルカリ性まで添加し、得られた混合物をEtOAc で抽出した。有機抽出液をNaOH水溶液 (2 M) で3回洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して標題化合物17.6 gを得た。

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166$

中間体 7.5.2

## 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-安息香酸メチルエステル

10 ジオキサン (15 ml) 中の中間体 7.5.1 (1.5 g) の攪拌溶液にジオキサン (15 ml) 中のBoc 酸無水物 (2.2 g) の溶液を滴下して添加し、その反応液を室温に温めた。3 時間後に、ジメチルアミノピリジン (触媒量) を添加した。一夜攪拌した後、その混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタンとエタノール 勾配0 ~ 4 %) により精製して標題化合物0.69 gを得た。

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266$

【0108】

中間体 7.5.3

## 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル安息香酸

室温のメタノール (10 ml) 中の中間体 7.5.2 (0.7 g) の攪拌溶液にNaOH (1M, 5.1 ml) を添加した。5 時間後、更にNaOH (1M, 5.1 ml) 及びテトラヒドロフラン (3ml) を添加した。一夜攪拌した後、更にNaOH (1M, 5.1 ml) を添加した。5 時間後、その混合物を濃縮し、水を添加し、氷冷却下で $\text{KHSO}_4$  水溶液で酸性pHにした。0.5 時間後、沈澱を濾過し、少量の氷水で洗浄し、50 で乾燥させて標題化合物0.55 gを得た。

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}-\text{H}]^- = 250$

中間体 7.5.4

## (4-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

室温のテトラヒドロフラン (10ml) 中の中間体 7.5.3 (0.6 g) の攪拌溶液にカルボニルジイミダゾール (0.4 g) を添加した。0.5 時間後、その溶液を水 (5ml) 中の $\text{NaBH}_4$  (0.25g) の溶液に添加した。一夜攪拌した後、その反応液を $\text{KHSO}_4$  水溶液の添加により酸性pHにし、次いでジエチルエーテルで3回抽出した。有機層をNaOH水溶液 (1M) 及び水で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して標題化合物0.28 gを得た。

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238$

【0109】

中間体 7.5.5

## メタンスルホン酸4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ベンジルエステル

室温のテトラヒドロフラン (7 ml) 中の中間体 7.5.4 (0.73 g) の攪拌溶液にトリエチルアミン (0.52 g) を添加した。0 に冷却した後、メタンスルホンクロリド (0.31 ml) を滴下して添加した。2 時間後、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して標題化合物0.8 g を得、これを精製しないで使用した。

中間体 7.5.6

## [1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

室温の $\text{CH}_3\text{CN}$  (7 ml) 中の中間体 7.5.5 (0.8 g) の攪拌溶液に(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル (0.4 g) 及び $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.57 g) を添加した。3 日後、その反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタンと水の間に分配した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮し、残渣を分取逆相HPLC (水+ 0.12 % TFA中のメタノールの勾配) により精製した。

収量: 120 mg

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388$

10

20

30

40

50

保持時間 HPLC:1.37 分 (方法 D)

中間体 7.5.7

[1-(4-アミノ-2-メチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

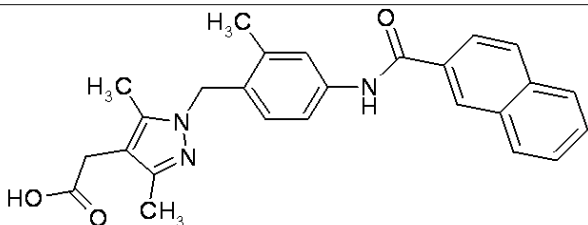
室温のジクロロメタン (1 ml) 中の中間体 7.5.6 (120 mg) の攪拌溶液に TFA (1 ml) を添加した。2 時間後、その反応液を濃縮して標題化合物 80 mg を得、これを精製しないで使用した。

【0110】

実施例 7.5

実施例 7.5 を実施例 1.1 についての操作に従って、(トリフルオロメチル)安息香酸に代えて 2-ナフトエ酸を使用して調製して 51 mg を得た。

【化 4 2】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.5		428	1.00 分 方法 J

【0111】

合成実施例 7.6 - 7.15

実施例 7.6

中間体 7.6.1

[1-(2-クロロ-4-ニトロ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル

中間体 7.6.1 を中間体 1.1.2 についての操作に従って、アルキル化反応で 4-ニトロベンジルブロミドに代えて 1-ブロモメチル-2-クロロ-4-ニトロ-ベンゼンを使用して調製した。

収量: 2.8 g

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 352$

保持時間 HPLC: 1.95 分 (方法 L)

中間体 7.6.2

[1-(4-アミノ-2-クロロ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル

中間体 7.6.2 を中間体 1.1.3 についての操作に従って、中間体 1.1.2 に代えて中間体 7.6.1 を水素化反応に使用して調製した。

収量: 2.1 g

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 322$

保持時間 HPLC: 1.76 分 (方法 L)

実施例 7.6

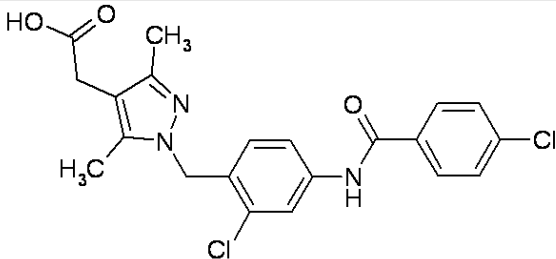
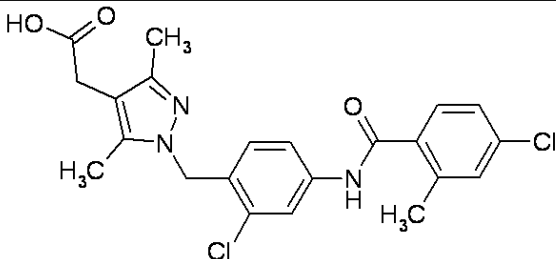
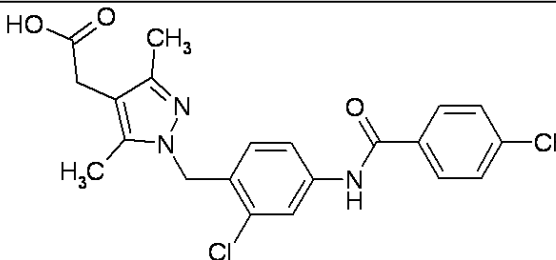
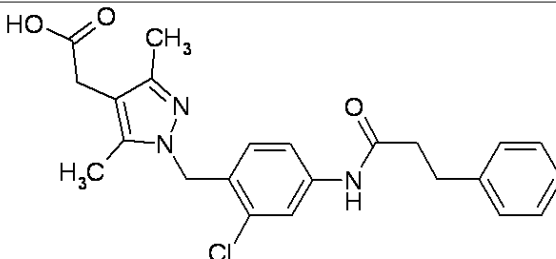
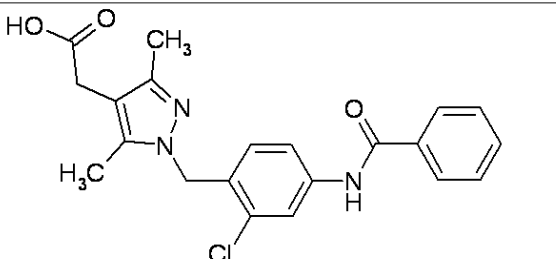
実施例 7.6 を実施例 1.1 についての操作に従って、中間体 1.1.3 に代えて中間体 7.6.2 を使用し、4-(トリフルオロメチル)安息香酸に代えて 4-クロロ安息香酸を使用して調製した。収量: 42 mg

実施例 7.7 - 7.15 を実施例 7.6 について記載された方法に従って、相当するカルボン酸をカップリングパートナーとして使用して調製した。

【0112】



## 【化 4 3】

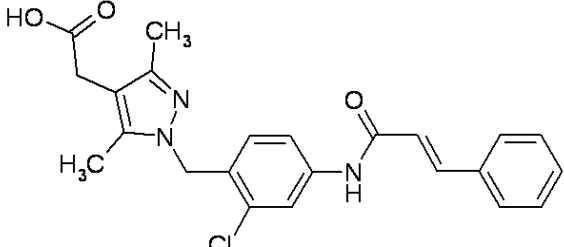
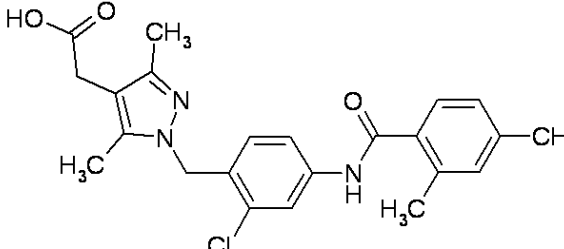
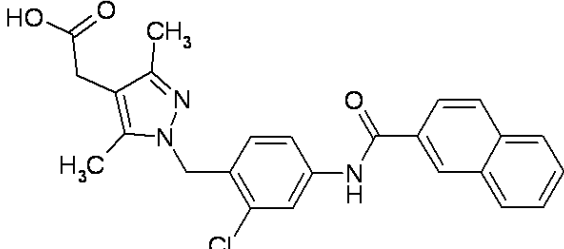
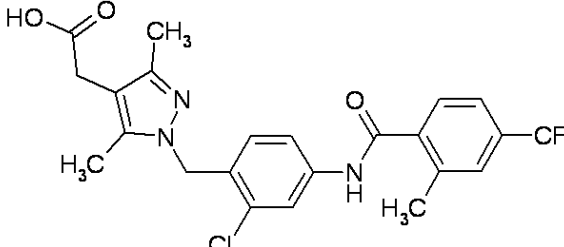
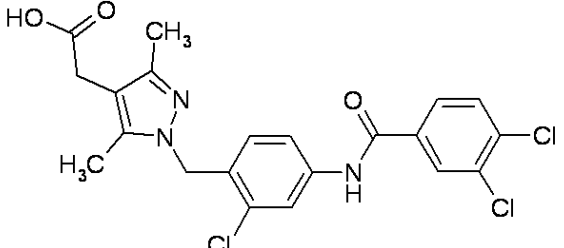
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.6		432	1.61 分 方法 L
7.7		446	1.05 分 方法 J
7.8		466	1.08 分 方法 J
7.9		426	0.99 分 方法 J
7.10		398	1.43 分 方法 C

10

20

30

40

7.11		424	1.03 分 方法 J
7.12		426	1.60 分 方法 C
7.13		448	1.70 分 方法 C
7.14		480	1.73 分 方法 C
7.15		466	1.80 分 方法 C

## 【 0 1 1 3 】

合成実施例 7.16 - 7.21

実施例 7.16

中間体 7.16.1

[1-(2-フルオロ-4-ニトロ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

中間体 7.16.1 を中間体 1.1.2についての操作に従って、アルキル化反応で4-ニトロベンジルブロミドに代えて1-ブロモメチル-2-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼンを使用して調製した。

収量:0.57 g

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 322

保持時間 HPLC:1.25 分 (方法 D)

中間体 7.16.2

[1-(4-アミノ-2-フルオロ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチル

10

20

30

40

50

## エステル

中間体 7.16.2 を中間体 1.1.3 についての操作に従って、水素化反応で中間体 1.1.2 に代えて中間体 7.16.1 を使用して調製した。

収量: 0.47 g

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 292$

保持時間 HPLC: 0.92 分 (方法 D)

## 実施例 7.16

実施例 7.16 を実施例 7.6 についての操作に従って、中間体 1.1.3 に代えて中間体 7.16.2 を使用し、4-(トリフルオロメチル)安息香酸に代えて2-メチル-4-トリフルオロメチル-安息香酸を使用して調製した。収量: 53 mg

10

実施例 7.17 - 7.21 を実施例 7.16 について記載された方法に従って、相当するカルボン酸をカップリングパートナーとして使用して調製した。

【 0 1 1 4 】

## 【化 4 4】

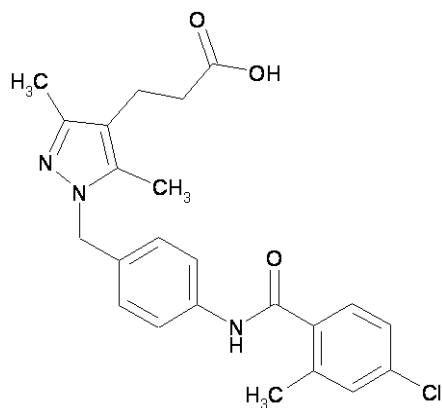
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
7.16		464	1.05 分 方法 J
7.17		450	1.03 分 方法 J
7.18		450	1.07 分 方法 J
7.19		430	1.01 分 方法 J
7.20		432	1.03 分 方法 J
7.21		408	0.98 分 方法 J

## 【0115】

## 実施例 8.1

3-{1-[4-(4-(4-クロロ-2-メチル-ベンゾイルアミノ)-ペンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-プロピオン酸

## 【化 4 5】



10

## 【 0 1 1 6】

中間体 8.1.1

3-[3,5-ジメチル-1-(4-ニトロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-プロピオン酸エチルエステル

中間体 8.1.1を中間体 1.1.2について記載された方法に従って、アルキル化反応で(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルに代えて3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-プロピオン酸エチルエステル (Akos, MFCD03834497) を使用して調製し得る。

20

中間体 8.1.2

3-[1-(4-アミノ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-プロピオン酸エチルエステル

中間体 8.1.2を中間体 1.1.3について記載された方法に従って、水素化反応で中間体 1.1.2に代えて中間体 8.1.1を使用して調製し得る。

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 302$ 

実施例 8.1

3-{1-[4-(4-クロロ-2-メチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-プロピオン酸

実施例 8.1を実施例 1.1について記載された方法に従って、中間体 1.1.3に代えて中間体 8.1.2を使用し、カップリング反応で4-(トリフルオロメチル)安息香酸に代えて4-クロロ-2-メチル安息香酸を使用して調製した。

30

収量: 144 mg (理論値の62 %)

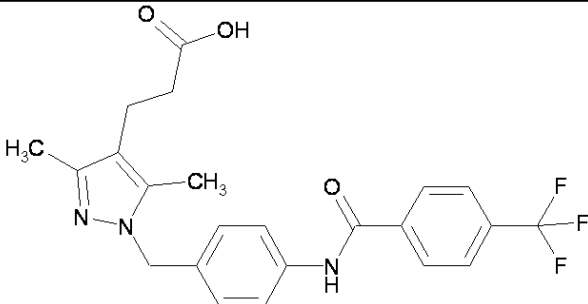
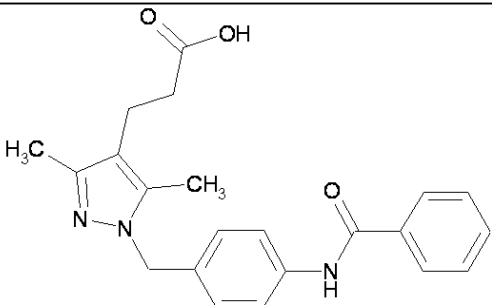
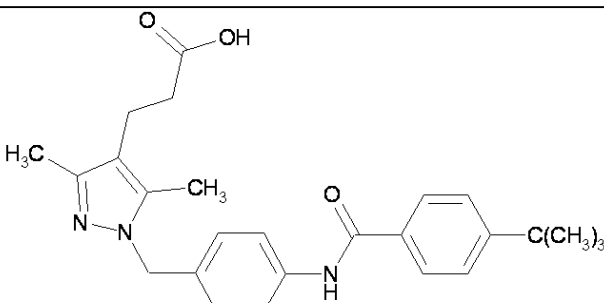
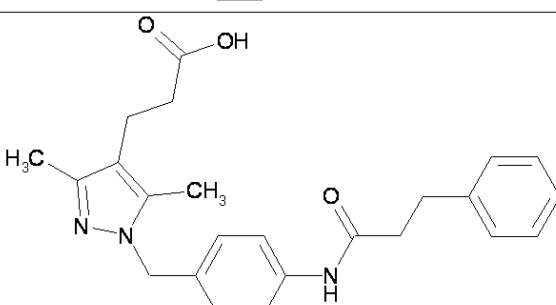
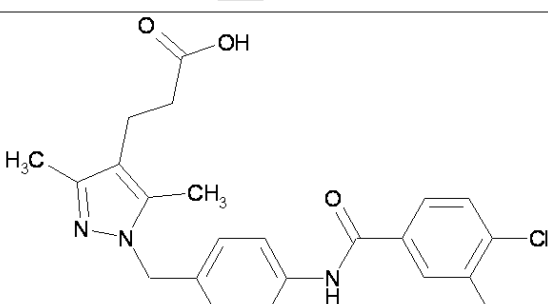
ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 426$ 

保持時間 HPLC: 1.30 分 (方法 D)

下記の実施例を実施例 8.1 について記載された方法に従って、相当するカルボン酸をカップリングパートナーとして使用して調製した。

## 【 0 1 1 7】

## 【化 4 6】

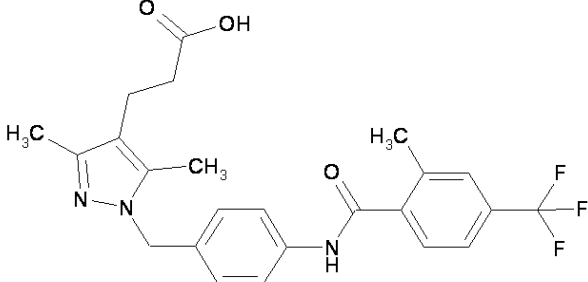
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
8.2		446 (M+H) <sup>+</sup>	1.32 分 方 法 D
8.3		378 (M+H) <sup>+</sup>	0.94 分 方 法 D
8.4		434 (M+H) <sup>+</sup>	1.41 分 方 法 D
8.5		406 (M+H) <sup>+</sup>	1.23 分 方 法 D
8.6		446/448/450 (Cl <sub>2</sub> ) (M+H) <sup>+</sup>	1.39 分 方 法 D

10

20

30

40

8.7		460 (M+H) <sup>+</sup>	1.36 分 方 法 D
-----	---	---------------------------	-----------------

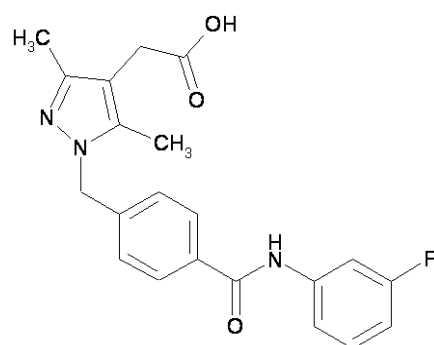
## 【 0 1 1 8 】

10

## 実施例 9.1

{1-[4-(3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

## 【 化 4 7 】



20

## 【 0 1 1 9 】

## 中間体 9.1.1

4-(4-エトキシカルボニルメチル-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル)-安息香酸 tert-ブチルエステル

中間体 9.1.1を中間体 1.1.2についての方法に従って、アルキル化反応で(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルに代えて(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸エチルエステル (Interbioscreen BB\_SC-3676) を使用し、4-ニトロベンジル

30

プロミドに代えて4-ブロモメチル-安息香酸 tert-ブチルエステルを使用して調製した。

収量:4.51 g (理論値の74%)

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 373

## 中間体 9.1.2

4-(4-エトキシカルボニルメチル-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル)-安息香酸

ジクロロメタン (7 mL)中の中間体 9.1.1 (4.51 g, 12 ミリモル) の溶液にトリフルオロ酢酸 (25 mL)を添加し、その反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発物を減圧で除去し、残っている油をトルエンと数回同時蒸発させた。

収量:6.60 g (残留トリフルオロ酢酸を含む)

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 317

40

保持時間 HPLC:1.17 分 (方法 D)

## 【 0 1 2 0 】

## 実施例 9.1

{1-[4-(3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

カップリング: ジクロロメタン (2 mL) 中の中間体 9.1.2 (250 mg, 0.79 ミリモル) 及び3-フルオロアニリン (84 μL, 0.88 ミリモル) の-10 の溶液にN-メチルモルホリン (0.27 mL, 2.4 ミリモル) を添加し、続いて無水プロピルホスホン酸 (0.48 mL, 1.62 ミリモル) を滴下して添加した。室温で18時間後に、揮発物を減圧で除去し、残っている残渣を中間圧力液体クロマトグラフィー (MPLC) (シリカゲル, シクロヘキサン中0% ~

50

50% の酢酸エチルの勾配) により精製した。ケン化: メタノール (5 mL) 中のそのエステル中間体の溶液をNaOH水溶液 (4 M, 0.1 mL) で処理した。18時間後、その反応混合物を中和し、揮発物を減圧で除去し、残っている残渣を分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $\text{NH}_3$  中のメタノールの勾配) により精製した。

収量: 18 mg

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382$

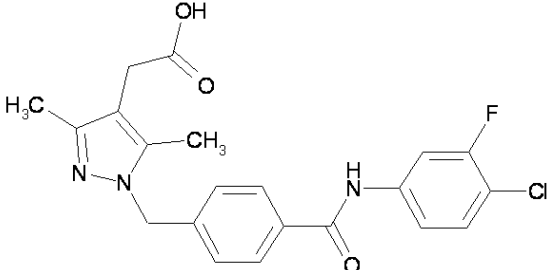
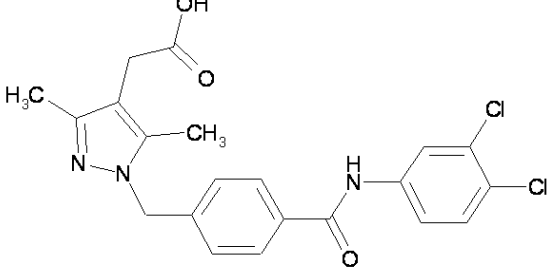
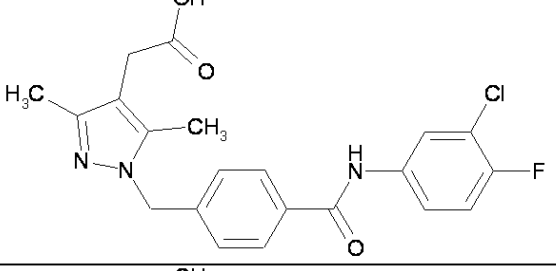
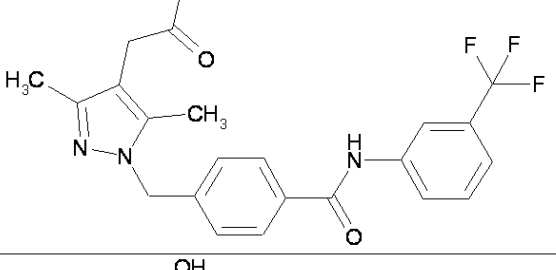
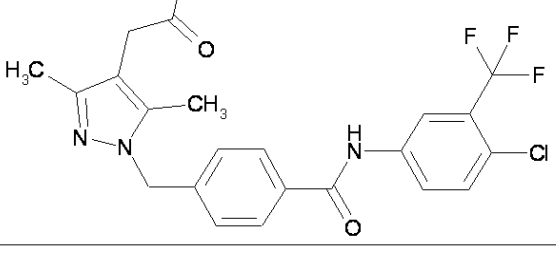
保持時間 HPLC: 1.24 分 (方法 D)

下記の実施例を実施例 9.1について記載された方法に従って、相当するアニリンをカップリングパートナーとして使用して調製した。

【 0 1 2 1 】



## 【化 4 8】

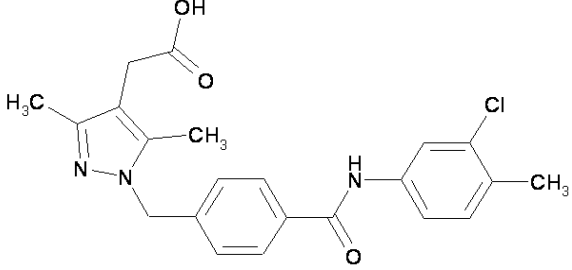
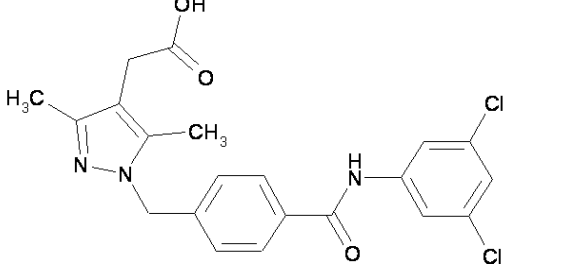
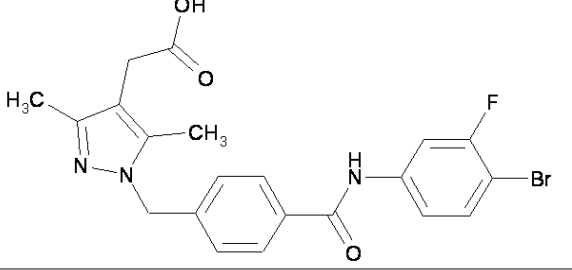
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.2		416/418 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.36 分 方法 D
9.3		432/434/436 (Cl 2) (M+H) <sup>+</sup>	1.43 分 方法 D
9.4		416/418 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.35 分 方法 D
9.5		432 (M+H) <sup>+</sup>	1.35 分 方法 D
9.6		466/468 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.46 分 方法 D

10

20

30

40

9.7		412/414 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.38 分 方法 D
9.8		432/434/436 (Cl 2) (M+H) <sup>+</sup>	1.47 分 方法 D
9.9		460/462 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.38 分 方法 D

10

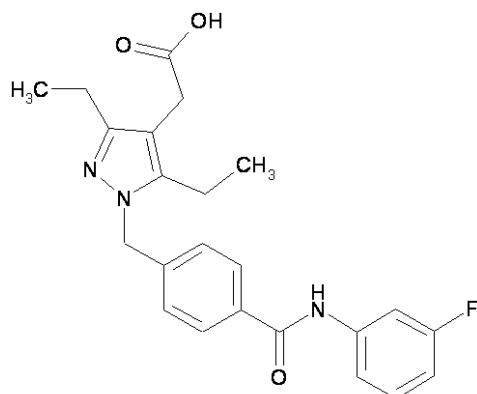
20

## 【 0 1 2 2 】

実施例 9.10

{3,5-ジエチル-1-[4-(3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

## 【 化 4 9 】



30

## 【 0 1 2 3 】

中間体 9.10.1

4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチル-3,5-ジエチル-ピラゾール-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル

中間体 9.10.1 を中間体 1.1.2 についての方法に従って、アルキル化反応で(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルに代えて(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルを使用し、4-ニトロベンジルブロミドに代えて4-ブromoメチル-安息香酸エチルエステルを使用して調製した。

収量: 0.67 g (理論値の40%)

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 401

中間体 9.10.2

40

50

4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチル-3,5-ジエチル-ピラゾール-1-イルメチル)-安息香酸

ジオキサン (25 mL) 中の中間体 9.10.1 (0.66 g, 1.65 ミリモル) の溶液に 1M NaOH 水溶液 (7 mL) を添加し、その反応混合物を室温で 72 時間攪拌した。その反応混合物を 1M HCl 水溶液で中和し、ジクロロメタンで数回抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧で蒸発させた。

収量: 0.62 g (定量的)

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373$

保持時間 HPLC: 1.43 分 (方法 D)

【 0 1 2 4 】

10

実施例 9.10

{3,5-ジエチル-1-[4-(3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

実施例 9.10 を実施例 2.1 に従って、中間体 9.10.2 及び 3-フルオロアニリンをカップリング反応に使用して調製した。

収量: 44 mg (理論値の 32%)

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410$

保持時間 HPLC: 1.34 分 (方法 D)

下記の実施例を実施例 9.10 と同様の様式で、相当するアニリンを最後の工程でカップリングパートナーとして使用して調製した。

20

【 0 1 2 5 】

## 【化 5 0】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.11		444/446 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.43 分 方 法 D
9.12		444/446 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.42 分 方 法 D
9.13		494/496 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	1.50 分 方 法 D
9.14		488/490 (Br) (M+H) <sup>+</sup>	1.42 分 方 法 D

## 【 0 1 2 6 】

## 実施例 9.15

{3,5-ジ-tert-ブチル-1-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-ベンジル]-1H  
-ピラゾール-4-イル}-酢酸

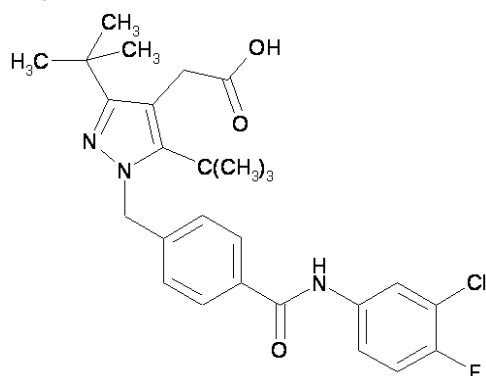
10

20

30

40

## 【化 5 1】



10

## 【 0 1 2 7 】

実施例 9.15 を実施例 9.12 と同様の様式で、アルキル化工程で[3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステルに代えて(3,5-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル ((3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルの調製、WO2007 / 141267 に従って、ヘプタン-3,5-ジオンに代えて2,2,6,6-テトラメチル-ヘプタン-3,5-ジオンを使用して調製) を使用して調製した。

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 500/502$  (Cl)

保持時間 HPLC: 1.30 分 (方法 C)

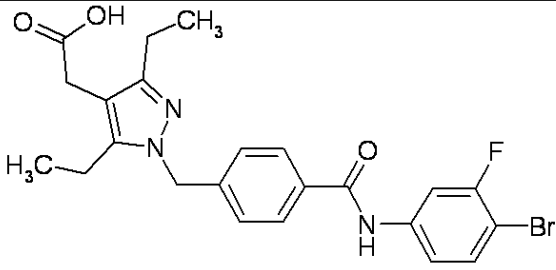
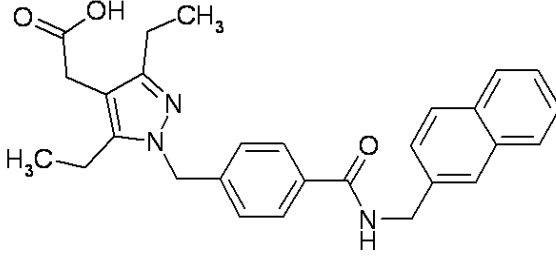
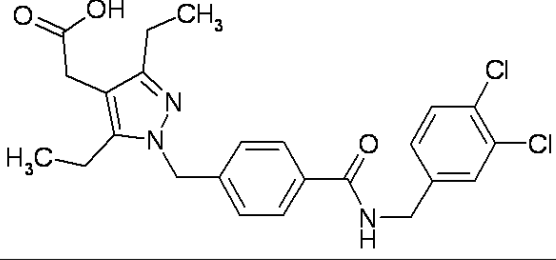
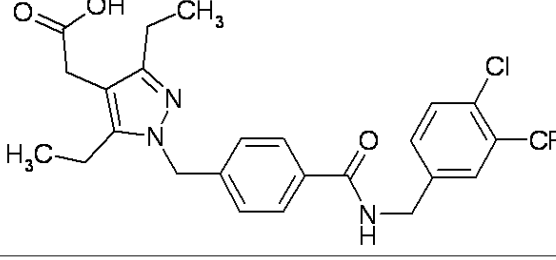
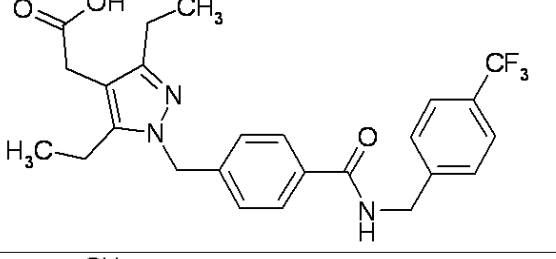
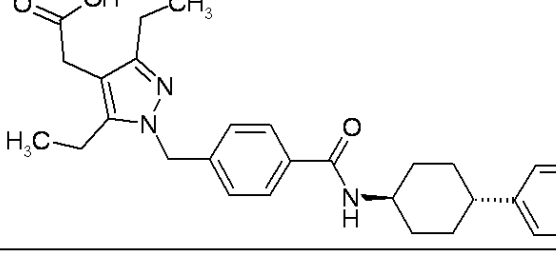
合成実施例 9.16 - 9.26

20

下記の実施例を実施例 9.10 と同様の様式で、相当するアミンカップリングパートナーを最後の工程で使用して調製した。

## 【 0 1 2 8 】

## 【化 5 2】

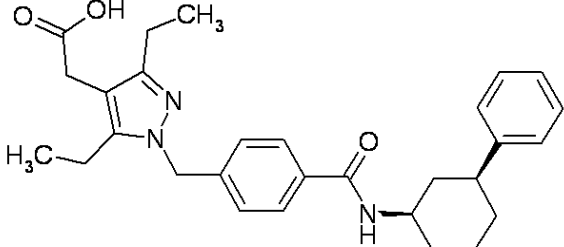
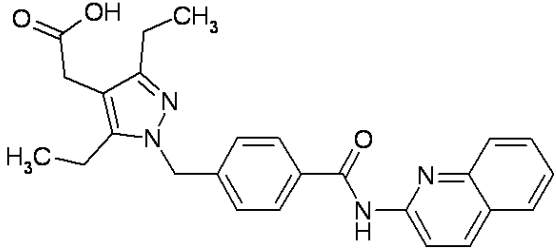
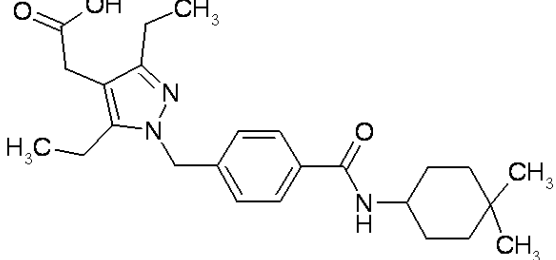
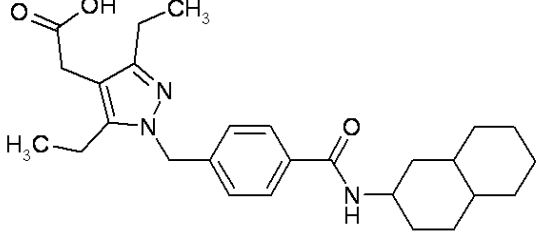
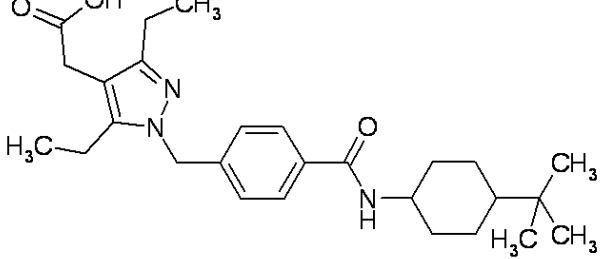
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.16		488	1.10 分 方法 J
9.17		456	1.04 分 方法 J
9.18		474	1.06 分 方法 J
9.19		508	1.10 分 方法 J
9.20		474	1.05 分 方法 J
9.21		474	1.12 分 方法 J

10

20

30

40

9.22		474	1.11 分 方法 J
9.23		443	0.86 分 方法 J
9.24		426	1.07 分 方法 J
9.25		452	1.15 分 方法 J
9.26		454	1.19 分 方法 J

## 【 0 1 2 9 】

合成実施例 9.27 - 9.28.

中間体 9.27.1

[1-(4-ブromo-2-フルオロ-ベンジル)-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸 tert-ブチルエステル

室温のDMF (50 ml)中の3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (WO2007 / 141267に従って調製した) (10g)の溶液に、4-ブromo-1-ブromoメチル-2-フルオロ-ベンゼン (13.5 g)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.4 g)を添加した。一夜攪拌した後、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮した。残渣を順相MPLC (酢酸エチル:シクロヘキサン 3/97 ~ 30/70)で精製して固体13.0 gを得た。

保持時間 HPLC: 1.11 分 (方法 N)

ESI 質量スペクトル: [M]<sup>+</sup> = 425

## 【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

## 中間体 9.27.2

## 4-(4-tert-ブトキシカルボニルメチル-3,5-ジエチル-ピラゾール-1-イルメチル)-3-フルオロ-安息香酸

マイクロウェーブバイアル中のジオキサン (30 ml) 中の中間体 9.27.1 (6.51 g) の溶液にモリブデンヘキサカルボニル (2.1 g)、ヘルマン触媒 (1.5 g)、ジイソプロピルエチルアミン (6 ml) 及び水 (15 ml) を添加した。これをマイクロウェーブ反応器中で 150℃ に加熱した。20 分後、水を添加し、その混合物を  $K_2CO_3$  でアルカリ性にした。次いでこれを酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を分離し、氷酢酸で酸性にし、水で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して標題化合物 3.4 g を得た。

保持時間 HPLC: 1.00 分 (方法 N)

ESI 質量スペクトル:  $[M]^+ = 391$

## 実施例 9.27

室温の DMF (5 ml) 中の中間体 9.27.2 (250 mg) の溶液に、TBTU (227mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (250  $\mu$ l) を添加した。10 分後、4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン (627mg) を添加した。一夜攪拌した後、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して {1-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-2-フルオロ-ベンジル]-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸 tert-ブチルエステル 58 mg を得た。その後その tert-ブチルエステルの開裂を実施例 2.1 について記載されたように酸性条件下で行なった。

## 実施例 9.28

実施例 9.28 を実施例 9.28 について記載された方法と同様にして、相当するカルボン酸をカップリングパートナーとして使用して調製した。

【 0 1 3 1 】

【 化 5 3 】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
9.27		512	1.23 分 方法 J
9.28		464	1.04 分 方法 J

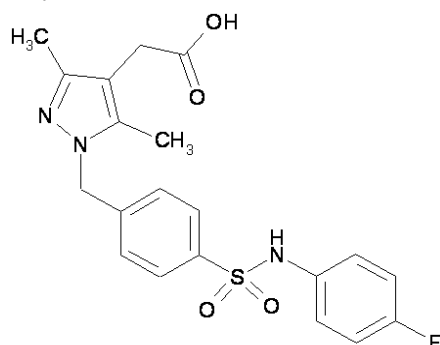
【 0 1 3 2 】

## 実施例 10.1

{1-[4-(4-フルオロ-フェニルスルファモイル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸



## 【化 5 4】



10

## 【 0 1 3 3 】

中間体 10.1.1

{1-[4-(4-フルオロフェニルスルファモイル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル

中間体 10.1.1 を中間体 1.1.2 についての方法に従って、アルキル化反応で(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルに代えて(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸エチルエステルを使用し、4-ニトロベンジルブロミドに代えて4-プロモメチル-N-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド (Apollo)を使用して調製した。

収量:312 mg (定量的)

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 446$

20

保持時間 HPLC:1.33 分 (方法 D)

実施例 10.1

{1-[4-(4-フルオロ-フェニルスルファモイル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

メタノール (5 mL) 中の中間体 10.1.1 (312 mg, 0.70 ミリモル) の溶液にNaOH水溶液 (4 M, 1 mL) を添加し、その反応混合物を室温で18時間撹拌した。その反応混合物を中和し、揮発物を減圧で除去し、残っている残渣を分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $\text{NH}_3$  中のメタノールの勾配) により精製した。

収量:7 mg (理論値の2.4%)

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 418$

30

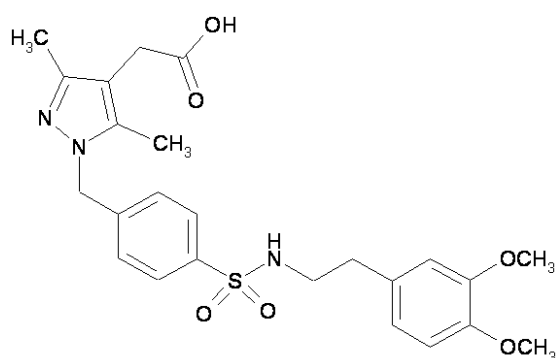
保持時間 HPLC:1.21 分 (方法 D)

実施例 10.2

(1-{4-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチルスルファモイル]-ベンジル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸

## 【 0 1 3 4 】

## 【化 5 5】



40

## 【 0 1 3 5 】

実施例 10.2 を実施例 10.1 についての方法に従って、4-プロモメチル-N-(4-フルオロ-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドに代えて4-プロモメチル-N-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミドを使用して調製した。

50

収量:105 mg (理論値の11%)

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 488$

保持時間 HPLC:1.16 分 (方法 D)

合成実施例 10.3 - 10.5.

中間体 10.3.1

ジ(4-ブロモメチルフェニル)ジスルフィド

ベンゼン (60 ml) 中のジ(4-トリル)ジスルフィド (5 g) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (8.6 g) を添加し、その反応液を加熱、還流し、その後にアザビスイソブチロニトリル (0.1 g) を添加した。一夜撹拌した後、その反応液を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液、水及び食塩溶液で連続して洗淨し、次いで濃縮した。残渣を9:1 のシクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶して固体1.5 g を得、これを更に精製しないで使用した。

10

【0136】

中間体 10.3.2

(1-{4-[4-(4-エトキシカルボニルメチル-3,5-ジエチル-ピラゾール-1-イルメチル)-フェニル]ジスルファニル}-ベンジル)-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸エチルエステル

$\text{CH}_3\text{CN}$  (25 ml) 中の(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸エチルエステル (W020 07 / 141267に従って調製した) (1.3g) の撹拌溶液に、中間体 10.3.2 (1.8 g) 及び $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.9 g) を添加し、その反応液を加熱、還流した。3時間後、その反応液を濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 100:0 ~ 97:3) にかけて標題化合物0.95 gを得た。ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 663$

20

中間体 10.3.3

[3,5-ジエチル-1-(4-メトキシスルフィニル-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル

0 のメタノール (15 ml) 中の中間体 10.3.2 (840 mg) の撹拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド (700 mg) を添加した。1時間後、その反応液をジクロロメタンで希釈し、濾過し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液、及び食塩溶液で連続して洗淨し、次いで乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:0 ~ 99:1) にかけて標題化合物1.0 g を得た。ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 379$ 。

30

中間体 10.3.4

{1-[4-(3-クロロ-4-メチル-フェニルスルフィナモイル)-ベンジル]-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル

-78 のテトラヒドロフラン(15 ml)中の3-クロロ-4-メチルアニリン (170 mg) の撹拌溶液にn-ブチルリチウム (ヘキサン中1.6M, 0.75 ml) を添加した。30分後、この溶液をテトラヒドロフラン(10 ml) 中の中間体 10.3.3 (250 mg) の溶液に滴下して添加した。4時間後、 $\text{NaHPO}_4$  (水溶液, 0.1M) を添加し、その混合物をジクロロメタンで2回抽出した。次いで有機層を乾燥させ、濃縮して標題化合物325 mgを得、これを更に精製しないで使用した。

【0137】

40

実施例 10.3.

0 のジクロロメタン (10 ml) 中の中間体 10.3.4 (325 mg) の撹拌溶液に、m-クロロ過安息香酸 (200 mg) を添加した。0.5 時間後、 $\text{NaHSO}_3$  水溶液を添加し、更に5分後に、有機層を分離し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗淨し、次いで乾燥させ、濃縮して{1-[4-(3-クロロ-4-メチル-フェニルスルファモイル)-ベンジル]-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸エチルエステルを得、これを更に精製しないで使用した。ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 504$ 。ケン化: その残渣をジオキサン (5 ml) に吸収させ、 $\text{NaOH}$  水溶液 (1 M, 1.1 ml) で処理し、50 に加熱した。1時間後、 $\text{HCl}$  水溶液を酸性pHまで添加し、その混合物を9:1 のジエチルエーテル:テトラヒドロフランで抽出した。有機層を食塩溶液で洗淨し、乾燥させ、濃縮した。残渣を分取逆相HPLC (水+ 0.1 % TFA中のメタノールの勾配) により

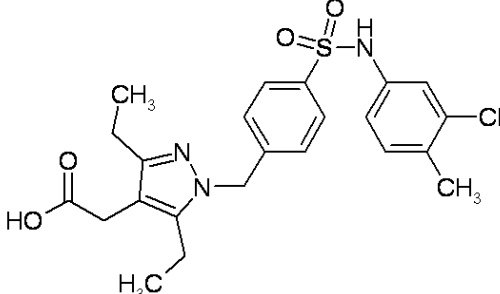
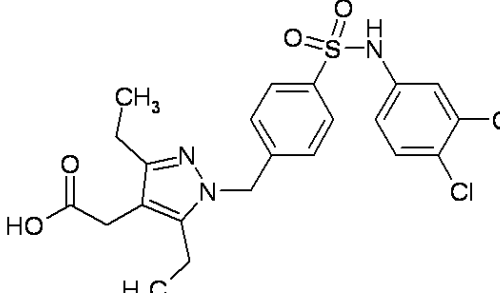
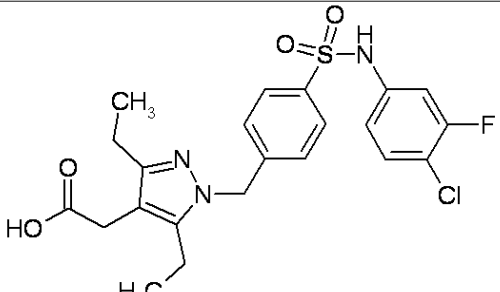
50

精製して標題化合物85 mg を得た。

実施例 10.4 - 10.5 を実施例 10.3 について記載された方法に従って、相当するアニリンをスルフィン酸アミド生成工程で使用して調製した。

【 0 1 3 8 】

【 化 5 6 】

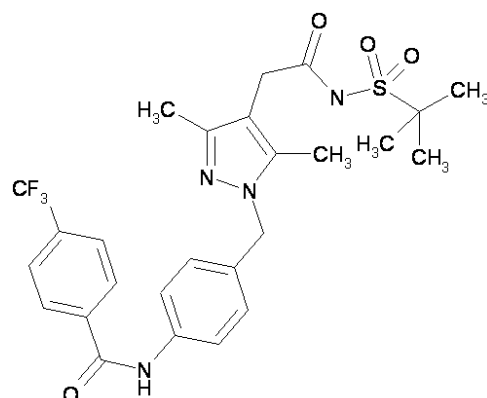
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
10.3		476	1.09 分 方法 J
10.4		496	1.12 分 方法 J
10.5		480	1.08 分 方法 J

【 0 1 3 9 】

実施例 11.1

N-{4-[(3,5-ジメチル-4-[(2-メチルプロパン-2-スルホニル)カルバモイル]メチル]-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【 化 5 7 】



【 0 1 4 0 】

ジクロロメタン2.5 ml中の{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸 (実施例 1.1, 250 mg, 0.58 ミリモル)、2-メチルプロパン-2-スルホンアミド (95 mg, 0.70 ミリモル)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (143 mg, 0.70 ミリモル) 及び4-ジメチルアミノピリジン (85 mg, 0.70 ミリモル) を30 で3時間撹拌した。溶媒を減圧で除去し、残渣をMPLC (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノール 95:5) により精製した。

収量:51 mg

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 551

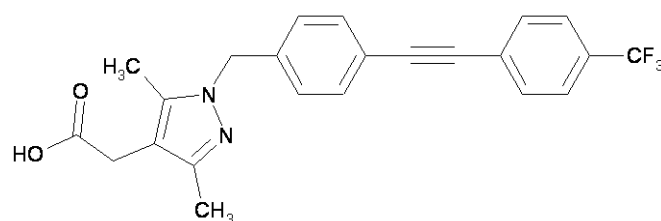
保持時間 HPLC:1.34 分 (方法 D)

実施例 12.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【 0 1 4 1 】

【 化 5 8 】



【 0 1 4 2 】

中間体 12.1.1

[1-(4-ブロモベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

アセトニトリル80ml中の(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル (6 g, 36 ミリモル) 及び4-ブロモベンジルブロミド (8.9 g, 36 ミリモル) の溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.9 g, 36 ミリモル) を添加した。その混合物を室温で12時間、50 で12時間撹拌し、追加のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1gの添加後にその混合物を室温で更に12時間撹拌した。その混合物を減圧で濃縮し、水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧で蒸発させた。

収量:7.9 g

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 337

実施例 12.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

ヘックカップリング: テトラヒドロフラン15 ml 中の [1-(4-ブロモ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体 12.1.1, 500 mg, 1.5 ミリモル)、4-トリフルオロメチル-フェニルアセチレン (0.24 ml, 1.5 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.51 ml, 3 ミリモル) の溶液を脱気し、CuI (28 mg, 0.15 ミリモル) 及びビス-(トリフェニルホスフィン)-パラジウムジクロリド (104 mg, 0.15 ミリモル) をその溶液に添加した。その混合物を12時間還流し、溶媒を減圧で蒸発させ、残渣をMPLC (シリカゲル, シクロヘキサン/酢酸エチル98:2) により精製した。ケン化: そのエステル中間体 (170 mg, 0.4 ミリモル) をジオキサン1 mlに溶解し、水1 ml及びNaOH水溶液 (0.8 ml, 1M) を添加した。1時間撹拌した後、HCl 水溶液 (0.84 ml, 1 M) を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧で蒸発させた。残渣をMPLC (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノール 9:1) 及び分取逆相HPLC (水+ 0.1 % NH<sub>3</sub>中のメタノールの勾配) により精製した。

収量:41 mg

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 413

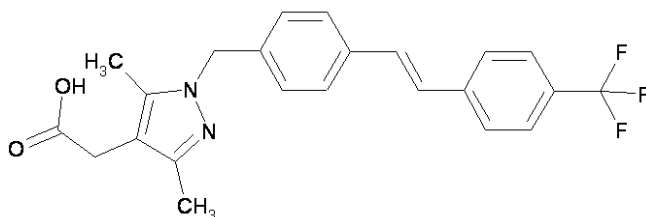
保持時間 HPLC:1.56 分 (方法 D)。

【 0 1 4 3 】

実施例 12.2

(3,5-ジメチル-1-{4-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-ベンジル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸

【化 5 9】



【 0 1 4 4 】

ジメチルホルムアミド10 ml 中の[1-(4-プロモ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体 12.1.1, 500 mg, 1.5 ミリモル)、4-(トリフルオロメチル)スチレン (0.24 ml, 1.6 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.38 ml, 2.2 ミリモル) の溶液を脱気し、酢酸Pd(II) (33 mg, 0.15 ミリモル) 及びトリ(o-トリル)ホスフィン (45 mg, 0.15 ミリモル) をアルゴン雰囲気下でその溶液に添加した。その混合物を90 で4時間加熱し、室温で12時間撹拌した。その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧で蒸発させた。残渣をMPLC (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / メタノール 99:1) により精製した。ケン化: そのエステル中間体 (530 mg, 1.24 ミリモル) をジオキサン5 ml 及びNaOH水溶液 (2.5 ml, 1 M) に溶解した。1時間撹拌し、水で希釈した後、HCl 水溶液 (2.6 ml, 1 M) を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧で蒸発させた。残渣をMPLC (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / メタノール 91:9) 及び分取逆相HPLC (水+ 0.1 % NH<sub>3</sub> 中のメタノールの勾配) により精製した。

収量: 173 mg

ESI 質量スペクトル: [M+H]<sup>+</sup> = 415

保持時間 HPLC: 1.31 分 (方法 D)。

合成実施例 12.3.

下記の実施例を実施例 12.2 と同様の様式で、[1-(4-プロモ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステルに代えて[1-(4-プロモベンジル)-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸tert-ブチルエステルを使用して調製した。相当するスチレンを最後の工程で使用した。

【 0 1 4 5 】

【化 6 0】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
12.3		409	1.25 分 方法 J

【 0 1 4 6 】

実施例 13.1

{1-[4-(3,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸



の溶液を添加し、その反応混合物を室温で3時間撹拌した。その反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧で蒸発させた。エステル開裂: その粗エステル中間体をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。4時間後、その混合物を減圧で濃縮し、分取逆相HPLC (水+0.1 % トリフルオロ酢酸中のアセトニトリルの勾配) により精製した。

収量: 67 mg

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419/421/423 (\text{Cl}_2)$

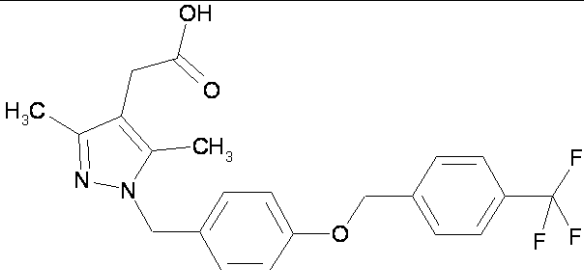
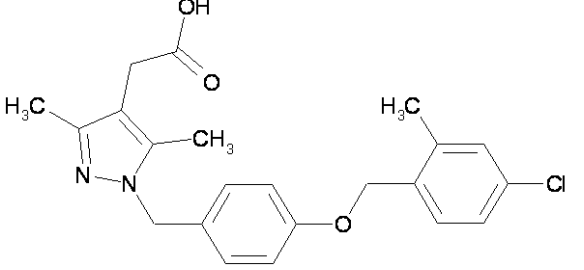
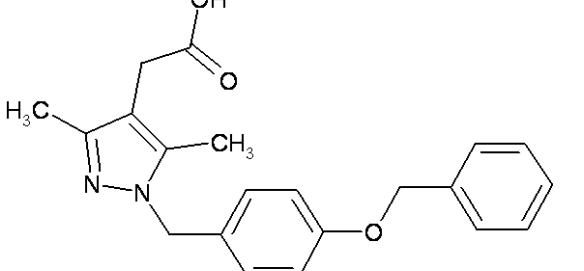
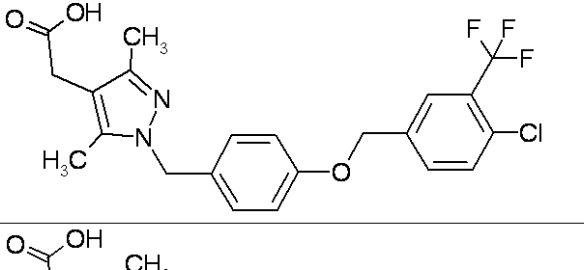
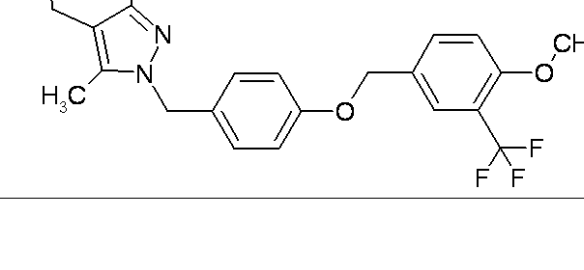
保持時間 HPLC: 8.80 分 (方法 E)

下記の実施例を実施例 13.1 について記載された方法に従って、アルキル化工程で中間体 13.1.3 に代えて相当するブromoベンジル誘導体又はクロロベンジル誘導体を使用して調製した。

10

【 0 1 4 9 】

## 【化 6 2】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
13.2		419 (M+H) <sup>+</sup>	8.35 分 方 法 E
13.3		399/401 (Cl) (M+H) <sup>+</sup>	8.30 分 方 法 E
13.4		351 (M+H) <sup>+</sup>	6.89 分 方 法 E
13.5		453	1.16 分 方法 J
13.6		449	1.50 分 方法 M

## 【0150】

合成実施例 13.7 - 13.13.

下記の実施例を実施例 13.1 について記載された方法に従って、(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルに代えて(3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 tert-ブチルエステルを使用して調製した。そのアルキル化工程で、中間体 13.1.3に代えて相当するプロモベンジル誘導体又はクロロベンジル誘導体を使用した。

10

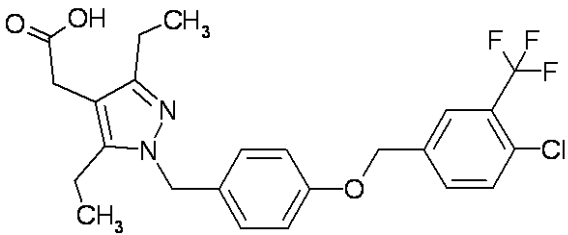
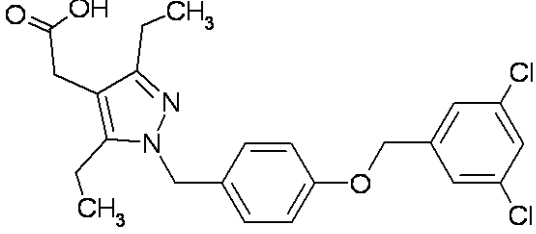
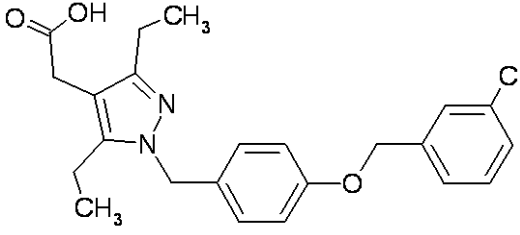
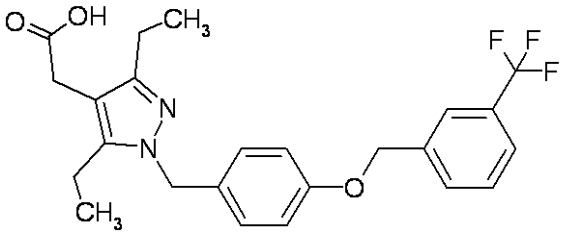
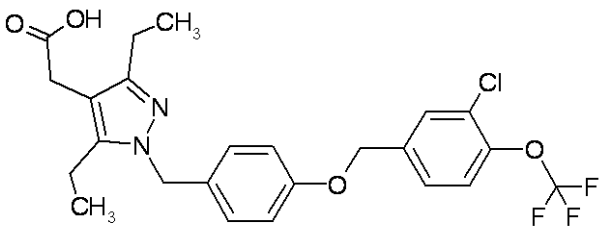
20

30

40



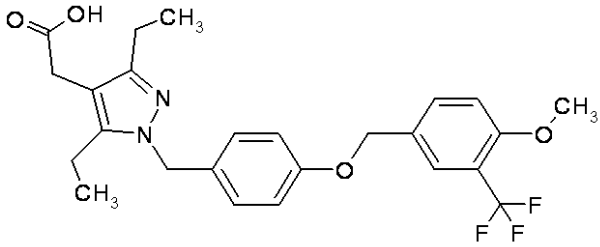
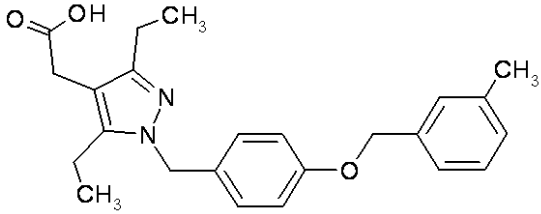
## 【化 6 3】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
13.7		481	1.24 分 方法 J
13.8		447	1.25 分 方法 J
13.9		413	1.15 分 方法 J
13.10		447	1.80 分 方法 M
13.11		497	1.99 分 方法 M

10

20

30

13.12		477	1.16 分 方法 J
13.13		393	1.70 分 方法 M

10

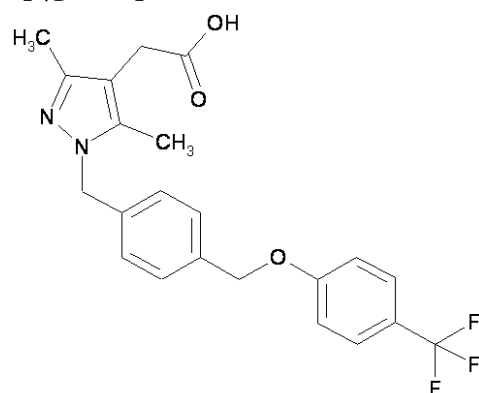
## 【 0 1 5 1 】

## 実施例 14.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

## 【 化 6 4 】

20



30

## 【 0 1 5 2 】

## 中間体 14.1.1

4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-安息香酸メチルエステル

ジメチルホルムアミド(3 mL)中のメチル 4-(ブROMOMETHYL)ベンゾエート(0.31 g, 1.4 ミリモル)、4-ヒドロキシ-ベンゾトリフルオリド(0.20 g, 1.2 ミリモル)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.26 g, 1.9 ミリモル)の混合物を50 で3時間撹拌した。その反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を集め、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧で濃縮した。

収量:430 mg (残留ジメチルホルムアミドを含む)

40

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 311

保持時間 HPLC:2.18 分 (方法 H)

## 中間体 14.1.2

[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニル]-メタノール

[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニル]-メタノールを中間体 13.1.2 の調製に従って中間体 13.1.1 に代えて中間体 14.1.1を使用して調製した。

収量:340 mg

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 283

保持時間 HPLC:10.2 分 (方法 E)

## 中間体 14.1.3

50

## 4-(4-クロロメチル-ベンジルオキシ)-トリフルオロメチルベンゼン

ジクロロメタン(10 mL)中の[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-フェニル]-メタノール(中間体 14.1.2, 0.34 g, 1.2 ミリモル)の溶液にトリエチルアミン(0.34 mL, 2.4 ミリモル)及びメタンスルホニルクロリド(0.19 mL, 2.4 ミリモル)を添加した。その反応混合物を室温で窒素雰囲気下で36時間撹拌した。その反応混合物を水洗し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を減圧で蒸発させた。

収量:188 mg

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 300/2 (Cl)

保持時間 HPLC:12.0 分 (方法 E)

【0153】

10

## 実施例 14.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

実施例 14.1 を実施例 13.1 の操作に従って、アルキル化反応で中間体 13.1.3 に代えて中間体 14.1.3 を使用して調製した。

収量:22 mg

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 419

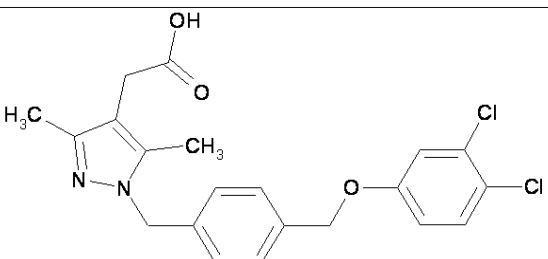
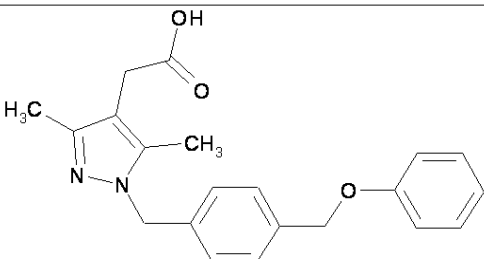
保持時間 HPLC:8.07 分 (方法 E)

下記の実施例を実施例 14.1 について記載された方法に従って、アルキル化工程で中間体 14.1.3 に代えて相当するプロモベンジル誘導体又はクロロベンジル誘導体を使用して調製した。

20

【0154】

【化65】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	Rt (HPLC) (方法)
14.2		419/421/423 (Cl <sub>2</sub> ) (M+H) <sup>+</sup>	8.22 分 方法 E
14.3		351 (M+H) <sup>+</sup>	6.72 分 方法 E

30

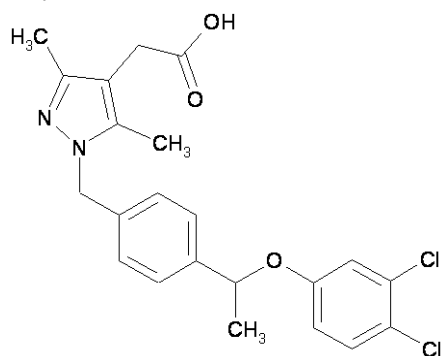
40

【0155】

## 実施例 14.4

(1-{4-[1-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-エチル]-ベンジル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸

## 【化 6 6】



10

## 【 0 1 5 6】

中間体 14.4.1

## 4-(1-ブromo-エチル)-安息香酸メチルエステル

ジエチルエーテル(20 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の4-(1-ブromo-エチル)-安息香酸 (2.70 g, 11.8ミリモル) の溶液を 0 に冷却し、トリメチルシリルジアゾメタン (ジエチルエーテル中2M, 11.8 mL)で処理した。0 で1時間後に、溶媒を減圧で除去し、残渣を酢酸エチル (20 mL)に再度溶解し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層を集め、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧で蒸発させた。

収量:3.0 g

20

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 243/245 (Br)

保持時間 HPLC:2.80 分 (方法 F)

中間体 14.4.2

## 4-[1-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-エチル]-安息香酸メチルエステル

ジメチルホルムアミド(5 mL) 中の4-(1-ブromo-エチル)-安息香酸メチルエステル (中間体 14.4.1, 0.5 g, 2.05 ミリモル)、3,4-ジクロロフェノール (0.34 g, 2.1 ミリモル) 及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.34 g, 1.0 ミリモル) の混合物を室温で12時間そして50 で更に6時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧で蒸発させた。

収量:480 mg

30

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 325/327/329 (Cl<sub>2</sub>)

保持時間 HPLC:3.04 分 (方法 G)

## 【 0 1 5 7】

中間体 14.4.3

## {4-[1-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-エチル]-フェニル}-メタノール

中間体 14.4.3を実施例 13.1.2の操作に従って、中間体 14.4.2を使用して調製した。

収量:430 mg

ESI 質量スペクトル:[M+H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> = 279/281/283 (Cl<sub>2</sub>)

保持時間 HPLC:1.99 分 (方法 G)

中間体 14.4.4

40

## 4-[1-(4-ブromoメチル-フェニル)-エトキシ]-1,2-ジクロロ-ベンゼン

中間体 14.4.4 を実施例 13.1.3の操作に従って、中間体 14.4.3を使用して調製した。

収量:500 mg

ESI 質量スペクトル:[M+H]<sup>+</sup> = 360/362/364/366 (Br, Cl<sub>2</sub>)

保持時間 HPLC:2.10 分 (方法 G)

実施例 14.4

## (1-{4-[1-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-エチル]-ベンジル}-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸

実施例 14.4 を実施例 13.1 の操作に従って、アルキル化反応で中間体13.1.3に代えて中間体 14.4.4 を使用して調製した。精製を分取逆相HPLC (水+ 0.1 % トリフルオロ酢酸

50

中のアセトニトリルの勾配) により行なった。

収量: 7 mg

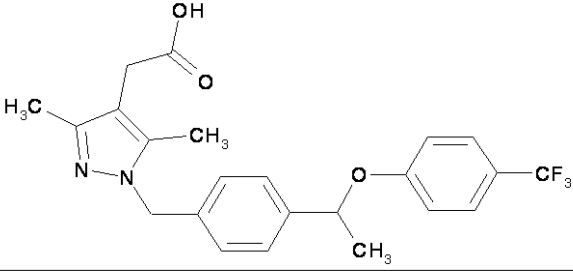
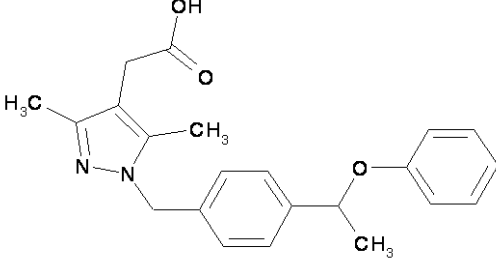
ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 433/435/437$  (CI2)

保持時間 HPLC: 8.72 分 (方法 E)

下記の実施例を実施例 14.4 について記載された方法に従って、アルキル化反応で中間体 14.4.4 に代えて相当するプロモメチル-フェニル誘導体を使用して調製した。

【 0 1 5 8 】

【 化 6 7 】

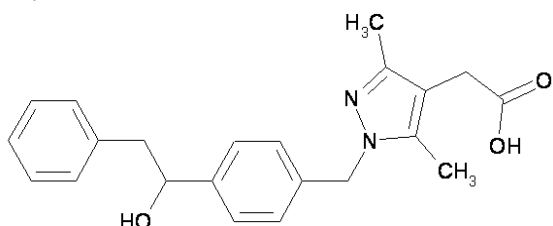
実施例	構造	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (方法)
14.5		433 (M+H) <sup>+</sup>	8.32 分 方 法 E
14.6		365 (M+H) <sup>+</sup>	7.00 分 方 法 E

【 0 1 5 9 】

実施例 15.1

{1-[4-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【 化 6 8 】



【 0 1 6 0 】

中間体 15.1.1

[1-(4-ホルミル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル (1 g, 6.0 ミリモル)、4-(プロモメチル)-ベンズアルデヒド (1.18 g, 6.0 ミリモル) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.73 g, 12.5 ミリモル) をアセトニトリル 5 ml 中で 12 時間還流した。冷却後、その混合物を濾過し、溶媒を減圧で除去した。残渣を MPLC (シリカゲル, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノール 99:1) により精製した。

収量: 1.6 g

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 287$

中間体 15.1.2

{1-[4-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル

[1-(4-ホルミル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

(中間体 15.1.1, 500 mg, 1.8 ミリモル) をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、-78 に冷却し、ベンジルマグネシウムクロリド (1.92 ml, テトラヒドロフラン中 2 M 溶液) をその溶液に添加した。この温度で 30 分後に、その混合物を 12 時間以内に室温に温め、氷及び 4 N HCl 水溶液をその溶液に添加した。酢酸エチルで希釈した後、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、溶媒を減圧で除去した。残渣を MPLC (シリカゲル,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / メタノール 98:2) により精製した。

収量: 0.21 g

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$

【0 1 6 1】

実施例 15.1

10

{1-[4-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

{1-[4-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル (中間体 15.1.2, 110 mg, 0.29 ミリモル) をジオキサン 3 ml に溶解し、NaOH 水溶液 (0.58 ml, 1 M) を添加した。60 で 2.5 時間攪拌し、水で希釈した後、HCl 水溶液 (0.61 ml, 1 M) を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧で蒸発させた。残渣を凍結乾燥した。

収量: 76 mg

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365$

保持時間 HPLC: 1.23 分 (方法 D)。

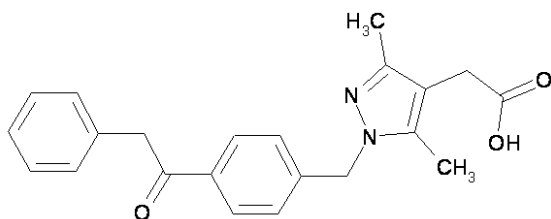
20

実施例 15.2

[3,5-ジメチル-1-(4-フェニルアセチル-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸

【0 1 6 2】

【化 6 9】



30

【0 1 6 3】

酸化: {1-[4-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル (中間体 15.1.2, 100 mg, 0.26 ミリモル) をジクロロメタン 4 ml に溶解し、0 に冷却し、デス-マーチンペルヨージナン (135 mg, 0.32 ミリモル) をその溶液に添加した。室温に温めた後、その混合物を 3 時間攪拌した。溶媒を減圧で蒸発させた。ケン化: そのエステル中間体 (70 mg, 0.19 ミリモル) をジオキサン 2 ml 及び NaOH 水溶液 (0.37 ml, 1 M) に溶解した。60 で 2.5 時間攪拌し、水で希釈した後、HCl 水溶液 (0.39 ml, 1 M) を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧で蒸発させた。残渣を分取逆相 HPLC (水+ 0.1 %  $\text{NH}_3$  中のメタノールの勾配) により精製した。

40

収量: 13 mg

ESI 質量スペクトル:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363$

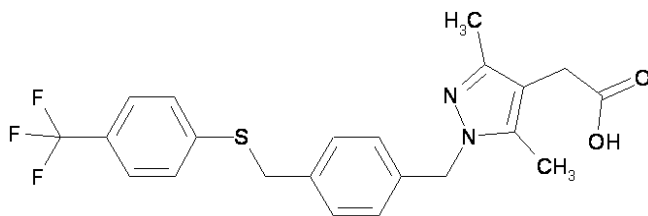
保持時間 HPLC: 1.28 分 (方法 D)。

実施例 16.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【0 1 6 4】

## 【化 70】



## 【 0 1 6 5 】

中間体 16.1.1

[1-(4-ヒドロキシメチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル 10

(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステル (3 g, 18 ミリモル)、4-(クロロメチル) ベンジルアルコール (3.59 g, 18 ミリモル) 及び  $K_2CO_3$  (5.18 g, 37 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で 3 時間還流した。冷却後、その混合物を濾過し、溶媒を減圧で除去した。残渣を MPLC (シリカゲル,  $CH_2Cl_2$ /メタノール 9:1) により精製した。

収量: 4.8 g

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 289$

中間体 16.1.2

[1-(4-クロロメチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル 20

[1-(4-ヒドロキシメチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体 16.1.1, 4.8 g, 16.7 ミリモル) をジクロロメタン 60 ml に溶解した。トリエチルアミン (3.5 ml, 25 ミリモル) を添加し、続いてメタンスルホニルクロリド (1.29 ml, 16.7 ミリモル) を滴下して添加した。室温で 12 時間後に、その混合物を水、 $KHSO_4$  水溶液、水、 $NaHCO_3$  水溶液及び水で洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、溶媒を減圧で蒸発させた。

収量: 3.7 g (粗収量)

## 【 0 1 6 6 】

中間体 16.1.3

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル 30

4-(トリフルオロメチル)チオフェノール (0.25 ml, 1.8 ミリモル) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、 $K_2CO_3$  (337 mg, 2.4 ミリモル) をその溶液に添加した。ジメチルホルムアミド中の [1-(4-クロロメチル-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル (中間体 16.1.2, 1 g, 1.6 ミリモル) の溶液を 5 分以内にその混合物に添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル及び水を添加し、その混合物を  $NaOH$  水溶液 (1M) 及び水で洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、減圧で蒸発させた。残渣を MPLC (シリカゲル,  $CH_2Cl_2$ /メタノール 99:1) 及び分取逆相 HPLC (水+ 0.1 %  $NH_3$  中のメタノールの勾配) により精製した。 40

収量: 0.26 g

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 449$

実施例 16.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸 50

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル (中間体 16.1.3, 80 mg, 0.18 ミリモル) をジオキサン 2 ml に溶解し、 $NaOH$  水溶液 (0.36 ml, 1 M) を添加した。60 で 2.5 時間攪拌し、水で希釈した後、 $HCl$  水溶液 (0.37 ml, 1 M) を添加した。生成物を濾過により分離し、水洗し、減圧で乾燥させた。

収量: 56 mg

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 435$

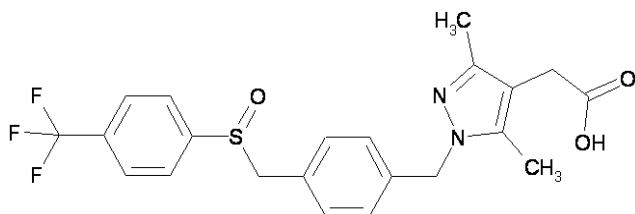
保持時間 HPLC: 1.51 分 (方法 D).

実施例 16.2

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルフィニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【0167】

【化71】



10

【0168】

中間体 16.2.1

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルフィニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル (中間体 16.1.3, 170 mg, 0.38 ミリモル)

をジクロロメタン 3 ml に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (79 mg, 0.45 ミリモル) を 5 で添加した。その温度で 1 時間後に、その混合物をジクロロメタンで希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、溶媒を減圧で蒸発させた。

収量: 120 mg

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 465$

実施例 16.2

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルフィニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルフィニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル (中間体 16.2.1, 60 mg, 0.13 ミリモル)

をジオキサン 2 ml 及び水 1 ml に溶解し、 $\text{NaOH}$  水溶液 (0.26 ml, 1 M) を添加した。60 で 1 時間撹拌し、水で希釈した後、 $\text{HCl}$  水溶液 (0.39 ml, 1 M) を添加した。その混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧で蒸発させた。

収量: 52 mg

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 451$

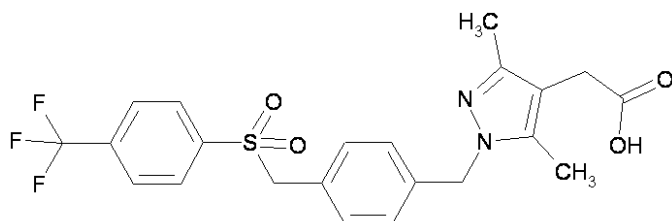
保持時間 HPLC: 1.25 分 (方法 D).

実施例 16.3

{3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【0169】

【化72】



【0170】

酸化: {3,5-ジメチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルフィニルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸メチルエステル (中間体 16.2.1, 60 mg, 0.13 ミ

50



リモル) をジクロロメタン3 mlに溶解し、3-クロロ過安息香酸 (26.8 mg, 0.16 ミリモル) を5 で添加した。その温度で1時間後に、その混合物をジクロロメタンで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧で蒸発させた。ケン化: そのエステル中間体 (50 mg, 0.1 ミリモル) をジオキサン2 ml及び水1 mlに溶解し、NaOH水溶液 (0.37 ml, 1 M) を添加した。60 で1時間撹拌し、水で希釈した後、HCl 水溶液 (0.65 ml, 1 M) を添加した。沈澱を濾過し、水洗し、減圧で乾燥させた。

収量: 35 mg

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 467$

保持時間 HPLC: 1.25 分 (方法 D)。

下記の実施例16.4、16.5、16.6を実施例16.1、16.2、16.3及び相当する中間体について記載された方法に従って3,4-ジクロロチオフェノールを出発物質として使用して調製した。

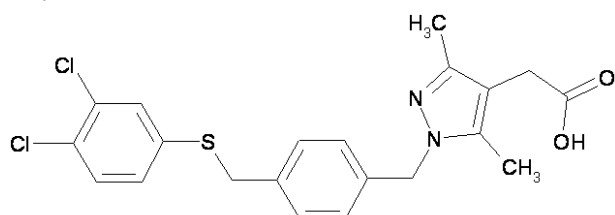
10

#### 実施例 16.4

{1-[4-(3,4-ジクロロ-フェニルスルファニルメチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【0171】

【化73】



20

【0172】

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 435/437/439$

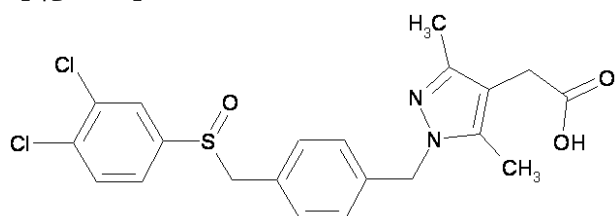
保持時間 HPLC: 1.57 分 (方法 D)。

#### 実施例 16.5

{1-[4-(3,4-ジクロロ-ベンゼンスルフィニルメチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【0173】

【化74】



30

【0174】

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 451/453/455$

保持時間 HPLC: 1.30 分 (方法 D)。

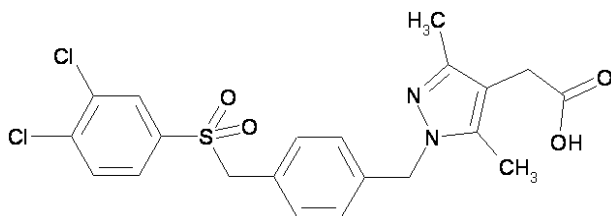
40

#### 実施例 16.6

{1-[4-(3,4-ジクロロ-ベンゼンスルホニルメチル)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸

【0175】

## 【化 7 5】



## 【 0 1 7 6 】

ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 467/469/471$

保持時間 HPLC: 1.31 分 (方法 D).

合成実施例 17.1 - 17.2.

中間体 17.1.1

{1-[1-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル

室温のメタノール (20 ml) 中の4-オキソ-3-プロピオニル-ヘキサノ酸エチルエステル (500 mg) (W02007/141267の1,1-ジメチルエチル 4-オキソ-3-プロパノイルヘキサノエートの調製と同様の調製) の溶液に[1-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-ヒドラジン (0.75 g) を添加した。一夜攪拌した後、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮し標題化合物792 mgを得た。保持時間 HPLC: 1.58 分 (方法 D), ESI 質量スペクトル: (Br)  $[M]^+ = 393/395$ .

## 【 0 1 7 7 】

実施例 17.1.

トルエン (2 ml) 中の中間体 17.1.1 (200 mg) の脱気された、攪拌溶液に4-トリフルオロメチルベンズアミド (0.15 g)、 $K_3PO_4$  (248 mg)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (11 mg)、ヨウ化銅 (15 mg) を添加し、その反応液を100 に加熱した。3日後、その反応液を室温に冷却し、水を添加し、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して標題化合物140 mgを得た。保持時間 HPLC: 1.54 分 (方法 D), ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 502$ .

ケン化: メタノール (5 mL) 中のそのエステル中間体の溶液をNaOH水溶液 (4 M, 0.5 mL) で処理した。18時間後、その反応混合物を中和し、揮発物を減圧で除去し、残っている残渣を分取逆相HPLC (水+ 0.1 %  $NH_3$  中のメタノールの勾配) により精製した。収量: 46 mg

中間体 17.2.1.

4-[1-(4-エトキシカルボニルメチル-3,5-ジエチル-ピラゾール-1-イル)-エチル]-安息香酸

マイクロウェーブバイアル中のジオキサン (0.35 ml) 中の中間体 17.1.1 (200 mg) の溶液にモリブデンヘキサカルボニル錯体 (68 mg)、ヘルマン触媒 (25 mg)、ジイソプロピルアミド (175  $\mu$ l) 及び水 (0.73 ml) を添加した。その混合物をマイクロウェーブ反応器中で130 で30分間加熱した。室温に冷却した後、水を添加し、その懸濁液を濾過した。濾液を濃縮し、逆相HPLC (水+ 0.13% TFA 中のメタノール中のアセトニトリルの勾配) で精製して標題化合物123 mgを得た。

実施例 17.2.

室温のDMF (5 ml) 中の中間体 17.2.1. (123 mg) の攪拌溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.15 ml) 及びTBTU (0.22 g) を添加した。20分後に、p-トリフルオロアニリン (0.061 g) を添加し、その反応液を一夜攪拌した。水を添加し、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮した。残渣を順相MPLC (シクロヘキサン中のEtOAc の勾配) で精製して標題化合物145 mgを得た。保持時間 HPLC: 1.58 分 (方法 D), ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 502$ 。ケン化: メタノール (5 mL) 中のそのエステル中間体の溶液をNaOH水溶液 (4 M, 0.6 mL) で処理した。18時間後、その反応混合物を中和し、揮発物を減圧で除去し、残っている残渣を分取逆

10

20

30

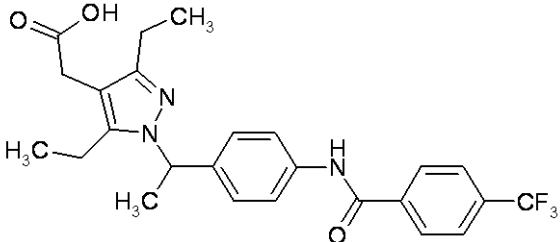
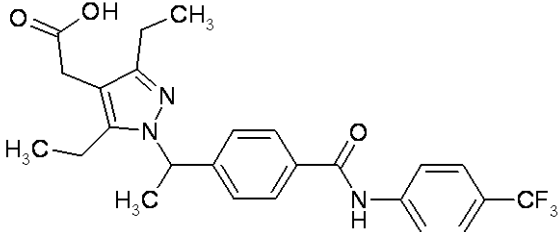
40

50

相HPLC (水+ 0.1 % NH<sub>3</sub>中のメタノールの勾配) により精製した。収量: 46 mg.

【0178】

【化76】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (方法)
17.1		474	1.09 分 方法 J
17.2		474	1.16 分 方法 J

10

【0179】

合成実施例 18.1.

中間体 18.1.1

5-プロモ-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン

室温のDMF (2 ml) 中の(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-メタノール (500 mg) の攪拌溶液に、tert-ブチル-クロロ-ジメチル-シラン (0.48 g) 及びイミダゾール (0.36 g) を添加した。一夜攪拌した後、酢酸エチル、続いて水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して標題化合物800 mgを得た。ESI 質量スペクトル: [M]<sup>+</sup> = 302

中間体 18.1.2

N-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イル]-3,4-ジクロロ-ベンズアミド

30

トルエン (5 ml) 中の中間体 18.1.1 (2 g) の脱気された攪拌溶液に3,4-ジクロロ-ベンズアミド (1.51 g)、N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (141 mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.2g) 及びヨウ化銅 (189 mg) を添加し、その反応液を100 に一夜加熱した。その反応液を室温に冷却し、水を添加した。これを酢酸エチルで3回抽出し、有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮した。残渣を順相MPLC (シクロヘキサン中の酢酸エチルの勾配) で精製して標題化合物1.34 gを得た。保持時間 HPLC: 1.64 分 (方法 K), ESI 質量スペクトル: [M]<sup>+</sup> = 411.

【0180】

中間体 18.1.3

40

3,4-ジクロロ-N-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-ベンズアミド

室温のテトラヒドロフラン (5 ml) 中の中間体 18.1.2 (0.34 g) の攪拌溶液にフッ化テトラブチル-アンモニウム (1.24 ml) を滴下して添加した。一夜攪拌した後、水を添加した。これを酢酸エチルで3回抽出し、有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して標題化合物1.17 gを得た。保持時間 HPLC: 1.34 分 (方法 K), ESI 質量スペクトル: [M]<sup>+</sup> = 297.

中間体 18.1.4

3,4-ジクロロ-N-(6-クロロメチル-ピリジン-3-イル)-ベンズアミド

室温のCH<sub>3</sub>CN (5 ml) 中の中間体 18.1.3 (200 mg) の溶液に塩化チオニル (0.15 ml) 及びDMF (数滴) を添加し、その反応液を一夜攪拌した。氷/水を慎重に添加し、その反応

50

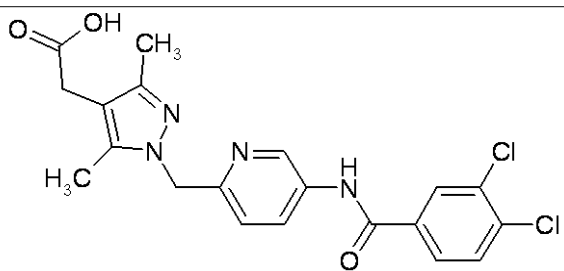
液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮した。残渣を順相MPLC（シクロヘキサン中の酢酸エチルの勾配）により精製して標題化合物209 mgを得た。保持時間 HPLC: 1.40 分（方法 P）, ESI 質量スペクトル:  $[M]^+ = 315$

#### 実施例 18.1

マイクロウェーブバイアル中のDMF（2 ml）中の（3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-酢酸 tert-ブチルエステル（150 mg）（WO2007/141267による調製）の溶液に中間体 18.1.4（248 mg）、 $K_2CO_3$ （148 mg）及びヨウ化ナトリウムの数個の結晶を添加した。これをマイクロウェーブ反応器中で100 で1時間加熱した。その反応液を室温に冷却し、水を添加し、その反応液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を分離し、水及び食塩溶液で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮した。残渣を順相MPLC（シクロヘキサン中の酢酸エチルの勾配）で精製して固体176 mgを得た。保持時間 HPLC: 1.40 分（方法 K）, ESI 質量スペクトル:  $[M]^+ = 1.52$ . 加水分解: DCM（5 mL）中のそのエステル中間体の溶液をTFA（0.44 mL）で処理した。18時間後、水をその反応混合物に添加し、これをジクロロメタンで3回抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。残渣をジエチルエーテルですり碎いて標題化合物24 mgを得た。

【0181】

【化77】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (方法)
18.1		433	1.09 分 方法 K

【0182】

合成実施例 19.1 - 19.4.

中間体 19.1.1

ナフタレン-2-イル-メタンチオール

エタノール（40 ml）中の2-(プロモメチル)ナフタレン（10 g）の攪拌溶液にチオ尿素（3.79 g）を添加し、その反応液を加熱、還流した。6時間後、その反応液を氷浴中で冷却し、沈澱を濾過し、氷冷エタノールで洗浄した。次いでこれをNaOH溶液（25%, 30 ml）に添加し、加熱、還流した。2時間後、その反応液を室温に冷却し、水（200 ml）を添加した。その混合物をジエチルエーテルで3回洗浄し、有機相を分離し、乾燥させ、濃縮して標題化合物5 gを得た。

ESI 質量スペクトル:  $[M-H]^- = 173$ .

中間体 19.1.2

[1-(4-プロモ-ベンジル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸メチルエステル

$CH_3CN$ （500 ml）中の（3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-酢酸メチルエステル（30.7 g）（WO2007/141267による調製）の溶液に $K_2CO_3$ （43.5 g）及び4-プロモベンジルプロミド（38.6 g）を添加し、その反応液を加熱、還流した。15時間後、その反応液を冷却し、濾過し、次いで濾液を濃縮した。残渣をシクロヘキサンから再結晶して標題化合物37.3 gを得た。

【0183】

中間体 19.1.3

{3,5-ジメチル-1-[4-(ナフタレン-2-イルメチルスルファニル)-ベンジル]-1H-ピラゾール

## -4-イル)-酢酸

マイクロウェーブバイアル中のNMP (2 ml) 中の中間体 19.1.2 (5.4 g)の溶液に中間体 19.1.1 (2.8 g)及びナトリウムメトキシド (1.7 g)を添加した。これをマイクロウェーブ反応器中で220 で3時間加熱した。その反応液を室温に冷却し、水を添加し、その反応液を氷酢酸で中和した。沈澱を濾過し、固体をアセトン及びジイソプロピルエーテルで洗浄した。濾液を濃縮して標題化合物170 mgを得た。保持時間 HPLC: 1.52 分 (方法 D), ESI 質量スペクトル:  $[M+H]^+ = 417$ .

## 実施例 19.1

0 のジクロロメタン (10 ml) 中の中間体 19.1.3 (170 mg) の攪拌溶液にm-クロロ過安息香酸 (77 mg)を添加した。2時間後、その反応液を濃縮し、残渣をHPLC (方法 Q) により精製した。これが標題化合物10 mg を与えた。

実施例 19.2 - 19.4を実施例 19.1と同様の様式で、必要とされるアリールメタンチオールを相当するブロミドから調製し、実施例19.3及び19.4の場合には3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルに代えて3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸メチルエステルを使用して調製した。

【 0 1 8 4 】

【 化 7 8 】

実施例	構造	m/z (ESI-MS)	R <sub>t</sub> (HPLC) (方法)
19.1		433	0.93 分 方法 J
19.2		451	0.93 分 方法 J
19.3		479	1.01 分 方法 J
19.4		411	0.88 分 方法 J

【 0 1 8 5 】

HPLC-方法:

方法 A:

HPLC-MS: ウォーターズ ZMD, アライアンス 2790/2695 HPLC, ウォーターズ 2996 ダイオードアレイ検出器

移動相:

A: 水と0.1% トリフルオロ酢酸

B: メタノールと0.1% トリフルオロ酢酸

時間(分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	1.50
2.00	0	100	1.50
2.50	0	100	1.50
2.60	95	5	1.50
2.90	95	5	1.50

カラム: ウォーターズ サンファイアー C 18, 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm (カラム温度: 40 で一定).

210-500 nm波長におけるダイオードアレイ検出器による検出

【 0 1 8 6 】

方法 B:

HPLC-MS: アギレント 1100

移動相:

A: 水と0.032%  $\text{NH}_4\text{OH}$

B: メタノール

時間(分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	1.50
2.00	0	100	1.50
2.50	0	100	1.50
2.60	95	5	1.50
2.90	95	5	1.50

カラム: XBridge C18, 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm (カラム温度: 40 で一定).

210-500 nm波長におけるダイオードアレイ検出器による検出

【 0 1 8 7 】

方法 C:

HPLC-MS-1 及びHPLC-MS-2:

ウォーターズ ZQ MS, アライアンス 2690/2695 HPLC, ウォーターズ 996/2996 ダイオードアレイ検出器

移動相:

A: 水と0.10%  $\text{NH}_3$

B: メタノール

時間(分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	4.00
0.20	95	5	4.00
1.60	0	100	4.00
1.90	0	100	4.00
2.00	0	100	0.30

カラム: ウォーターズ XBridge<sup>TM</sup> C18 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 20 mm ISTM

(カラム温度: 40 で一定).

210-400 nm波長におけるダイオードアレイ検出器による検出

【 0 1 8 8 】

方法 D

HPLC-MS-1 及びHPLC-MS-2:

ウォーターズ ZQ MS, アライアンス 2690/2695 HPLC, ウォーターズ 996/2996 ダイオードアレイ検出器

移動相:

A: 水と0.10% トリフルオロ酢酸

B: メタノール

時間(分)	%A	%B	流量(ml/分)
0.00	95	5	4.00
0.20	95	5	4.00
1.60	0	100	4.00
2.10	0	100	4.00

カラム: ウォーターズ XBridge™ C18 3.5 μm, 4.6 x 20mm ISTM

(カラム温度: 40 で一定).

210-400 nm波長におけるダイオードアレイ検出器による検出

【 0 1 8 9 】

方法 E

装置: LC/MS サーマフィニガンHPLC サーベイヤー DAD, MSQ 単一四極子

カラム: シナージ・ヒドロRP80A, 4 μm, 4.6 x 100 mm

移動相: A = 90% H<sub>2</sub>O + 10% H<sub>3</sub>CCN + NH<sub>4</sub>COOH 10 mM

B = 90% H<sub>3</sub>CCN + 10% H<sub>2</sub>O + NH<sub>4</sub>COOH 10 mM

流量: 1200 μL/分

勾配: 1.5 分にわたってA (100%)、次いで10分でB (100%) へ、3 分にわたって保持

検出: UV, 254 nm

検出: フィニガンMSQ, 四極子

イオン源: APCI

スキャン範囲: 110-900

【 0 1 9 0 】

方法 F

装置: LC/MS ウォーターズ. Hplc アライアンス 2695 DAD, ZQ 四極子.

カラム: ジェミニC18, 3 μm, 4.6x50 mm

移動相: A = 90% H<sub>2</sub>O+0.1% F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H + 10% H<sub>3</sub>CCN

B = H<sub>3</sub>CCN

流量: 1300 μL/分

勾配: A/B(70:30)、次いで3.50分でA/B (10:90) へ、1 分にわたって保持

検出: UV, 254nm

検出: ウォーターズ ZQ, 四極子

イオン源: ESI

スキャン範囲: 120-900

方法 G

装置: LC/MS ウォーターズ. Hplc アライアンス 2695 DAD, ZQ 四極子.

カラム: ジェミニ C18, 3um, 4.6x50 mm

移動相: A= 90% H<sub>2</sub>O +0.1% F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H + 10% H<sub>3</sub>CCN

B= H<sub>3</sub>CCN

流量: 1300 μL/分

勾配: A/B(50:50)、次いで3.50分でA/B (10:90) へ、1 分にわたって保持

検出: UV, 254 nm

検出: ウォーターズ ZQ, 四極子

イオン源: ESI

スキャン範囲: 120-900

【 0 1 9 1 】

方法 H

装置: LC/MS ウォーターズ・アクイティSQD UPLC システム

カラム: BEH C18, 1.7 um, 2.1 x 50 mm

移動相: A= 90%H<sub>2</sub>O +0.1% F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H + 10% H<sub>3</sub>CCN

B= H<sub>3</sub>CCN

流量: 480 μL/分

10

20

30

40

50

勾配: A/B(70:30)、次いで1.2分でA/B(10:90)へ、0.46分にわたって保持

検出: UV, 254 nm

検出: ウォーターズ SQD, 四極子

イオン源: ESI

スキャン範囲: 120-900

HPLC 方法 J

HPLC-MS: ウォーターズ LCTクラシックMS, アギレント HP1200, ウォーターズ 2996 ダイオードアレイ検出器

カラム: スペルコ・アセンチス・エクスプレスC18\_2.1x30mm, 2.7 μm (カラム温度: 60 で一定).

移動相: A: アセトニトリルと0.08% トリフルオロ酢酸

B: 水と0.1% トリフルオロ酢酸

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

0.00 2 98 1.50

0.20 2 98 1.50

1.70 100 0 1.50

1.90 100 0 1.50

2.00 2 98 1.50

210-500 nm 波長におけるダイオードアレイ検出器による検出

【0192】

HPLC方法 K

HPLC-MS: ウォーターズ 2695 HPLC, ZQ MS, 2996 ダイオードアレイ検出器, 2695 オートサンプラー

カラム: ウォーターズ XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm (カラム温度: 60 で一定).

移動相: A: 水と0.1% NH<sub>3</sub>

B: メタノールと0.1% NH<sub>3</sub>

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

0.00 95 5 4.0

0.20 95 5 4.0

1.50 0 100 4.0

1.75 0 100 4.0

210-400 nm 波長におけるダイオードアレイ検出器による検出

【0193】

HPLC方法 L

HPLC-MS: アギレント 1200 HPLC, 6140 四極子MS, 1200 ダイオードアレイ検出器

カラム: ウォーターズ XBridge C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μm (カラム温度: 40 で一定)

移動相: A: 水と0.2% NH<sub>3</sub>

B: メタノールと3% 水

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

0.00 95 5 1.3

0.20 95 5 1.3

2.20 5 95 1.3

2.30 5 95 1.3

2.40 0 100 1.3

2.60 0 100 1.3

210-500 nm 波長におけるダイオードアレイ検出器による検出

【0194】

HPLC方法 M

HPLC: アクイティUPLC/MS ウォーターズ, ウォーターズ PDA (トータルスキャン), ウォーターズ ELSD, ウォーターズ SQD

10

20

30

40

50



カラム: アクイティUPLC BEH C18, 1.7 $\mu$ m, 2.1 x 50 mm

イオン源: ESI

移動相: A = (NH<sub>4</sub>COOH 5 mM) + 10% CH<sub>3</sub>CN

B = CH<sub>3</sub>CN + 10% 水

流量: 700  $\mu$ L/分

勾配: 2.4 分でA/B (100/0 %) からA/B (0/100 %) へ、次いで0.3 分にわたってA/B (0/100 %)

【 0 1 9 5 】

HPLC方法 N

HPLC: ウォーターズ アクイティ, MS: SQD

10

カラム: XBridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7  $\mu$ m (カラム温度: 60 で一定).

移動相: A: 水と0.13% トリフルオロ酢酸

B: メタノールと0.08% TFA

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

0.00 99 1 1.3

0.05 99 1 1.3

0.35 0 100 1.3

0.50 0 100 1.3

【 0 1 9 6 】

HPLC方法 P

20

HPLC: ウォーターズ・アライアンス, MS: ZQ

カラム: ウォーターズ XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5  $\mu$ m (カラム温度: 60 で一定)

移動相: A: 水と0.1% トリフルオロ酢酸

B: メタノールと0.1% トリフルオロ酢酸

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

0.00 95 5 4.0

0.20 95 5 4.0

1.50 0 100 4.0

1.90 0 100 4.0

2.00 95 5 4.0

30

【 0 1 9 7 】

HPLC方法 Q

分取 HPLC-MS ギルソン

カラム: セブテク100g.

移動相: A: 水と0.13% トリフルオロ酢酸

B: メタノール

時間(分) %A %B 流量(ml/分)

0.00 95 5 80.0

1.30 95 5 165.0

8.90 2 98 165.0

10.00 2 98 165.0

10.50 95 5 165.0

11.80 95 5 165.0

40

【 0 1 9 8 】

生物学的アッセイ

本発明の式 (I) の化合物を下記の生物学的試験方法を使用して試験してPGD<sub>2</sub>をCRTH2 受容体から置換するそれらの能力及び全系中でCRTH2 受容体におけるPGD<sub>2</sub>の機能的作用を拮抗するそれらの能力を測定した。

ヒトCRTH2 受容体膜の調製及び放射性リガンド結合アッセイ

CRTH2 アンタゴニストの結合をヒトCRTH2 受容体でトランスフェクトされたチャイニー

50

ズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1細胞) (CHO-K1-hCRTH2細胞, パーキン・エルマー, カタログNo ES-561-C)から調製された膜を使用して測定する。細胞膜を生成するために、CHO-K1-hCRTH2 細胞を400  $\mu\text{g/ml}$  G418を補給されたCHO SFMII 培地中で懸濁して培養する。細胞を10分間にわたって室温で300 g での遠心分離により回収する。細胞ペレットをプロテアーゼインヒビターミックス(Complete, Roche)を含む食塩加リン酸緩衝液 (PBS) 中で再度懸濁させ、 $10^7$ 細胞/ml の濃度に調節する。CHO-K1-hCRTH2細胞を窒素分解により分断して膜製剤を得る。細胞デブリを遠心分離 (4、30分で500 g) により除去し、上澄みを新しい管に移し、続いて1時間にわたって4 で40000 g での第二の遠心分離を行なって膜を沈降させる。膜をウシ血清アルブミンを含まないSPA インキュベーション緩衝液 (50mM Tris HCl, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, pH 7.4)中で懸濁させ、1回使用のニードル (Terumo, 23Gx1'')に通すことにより均一にし、-80 でアリコート中で貯蔵する。

10

CRTH2 受容体結合アッセイをシンチレーション近接アッセイ (SPA)フォーマットで放射性リガンド [ $^3\text{H}$ ]-PGD<sub>2</sub> (パーキン・エルマー, NET616000MC) を用いて行なう。CHO-K1-hCRTH2細胞膜を1回使用のニードル (Terumo, 23Gx1'') に通すことにより再度均一にし、SPA インキュベーション緩衝液中で好適な濃度 (0.5 -10  $\mu\text{g}$ タンパク質/ウェル) に希釈する。SPA アッセイを96ウェルマイクロタイタプレート (パーキン・エルマー, カタログNo . 6005040)中でSPA インキュベーション緩衝液中で200  $\mu\text{l}$ /ウェルの最終容積及び50 mM Tris-HCl、10 mM  $\text{MgCl}_2$ 、150 mM NaCl、1 mM EDTA pH 7.4、0.1%ウシ血清アルブミンの最終濃度でセットアップする。SPA アッセイ混合物は60  $\mu\text{l}$  の膜懸濁液、80  $\mu\text{l}$  の麦芽アグルチニン被覆PVT ビーズ(GE ヘルスケア, RPNQ-0001, 0.3 mg/ウェル)、40  $\mu\text{l}$  の [ $^3\text{H}$ ]-PGD<sub>2</sub> (SPA 緩衝液中で1 nM (50 000 dpm)の最終濃度に希釈された) 及び 20  $\mu\text{l}$  の試験化合物 (ジメチルスルホキシド中に溶解された) を含む。SPA アッセイ混合物を室温で3時間インキュベートする。結合放射能をシンチレーションカウンター (マイクロ・ベータ・トリルックス, ワラック) で測定する。

20

#### 【0199】

CHO-K1-hCRTH2 細胞膜への [ $^3\text{H}$ ]-PGD<sub>2</sub> の結合を未標識PGD<sub>2</sub> (1  $\mu\text{M}$ , カイマン・ケミカル, カタログNo 12010) 又は基準CRTH2 アンタゴニスト (10  $\mu\text{M}$  CAY10471, カイマン・ケミカル, カタログNo 10006735)の不在下 (全結合, Bo) 及び存在下 (非特異性結合, NSB) で測定する。

30

試験化合物のアフィニティーの測定を全結合(Bo)又は所定の化合物濃度での試験化合物の存在下の結合(B) からの非特異性結合(NSB) の引算により計算する。NSB 値を100%抑制と定める。Bo-NSB値を0%抑制と定める。

% 抑制値を特定化合物濃度、例えば、1  $\mu\text{M}$ で得、試験化合物の% 抑制を式 $100 - ((B - NSB) * 100 / (Bo - NSB))$ により計算した。100% より上の% 抑制値はアッセイの分散により見られる。

解離定数 $K_i$ を質量作用の法則に基づくプログラム "easy sys" (Schittkowski, Num Math 68, 129-142 (1994))を使用して0.1 nM から30 000 nM までの用量範囲にわたって幾つかの化合物濃度で得られた実験データの反復フィッティングにより計算した。

#### 【0200】

40

#### CRTH2 cAMP 機能性アッセイプロトコル

そのアッセイをCHO-K1-hCRTH2 細胞中に行なう。細胞内cAMPを細胞を10  $\mu\text{M}$  フォルスコリン、アデニレートシクラーゼアクチベーターで刺激することにより生成する。PGD<sub>2</sub>を添加してCRTH2 受容体を活性化し、これがフォルスコリン誘発cAMP生成の減衰をもたらす。試験化合物をCHO-K1-hCRTH2 細胞中のフォルスコリン誘発cAMP生成のPGD<sub>2</sub>媒介減衰を抑制するそれらの能力について試験する。CHO-K1-hCRTH2 細胞をローラーびん中で400 $\mu\text{g/ml}$  G418を補給されたCHO SFMII 培地中で培養する。細胞を10分間にわたって室温で300 g での遠心分離により回収する。細胞ペレットを洗浄し、PBS 中で懸濁させる。細胞を $4 \times 10^6$  細胞/mlの最終濃度に調節する。

試験化合物をジメチルスルホキシド中で希釈し、0.1nM から3 000 nMまでの用量範囲に

50

わたって幾つかの化合物濃度で試験する。

cAMPレベルを50  $\mu$ l の全アッセイ容積で384 ウェルオブチプレート (パーキン・エルマー, カタログNo. 6007290) 中でアルファスクリーンcAMPアッセイ (パーキン・エルマー, カタログNo. 6760625M) により測定する。10  $\mu$ l の細胞 (40,000 細胞/ウェル) を30分間にわって37  $^{\circ}$ Cで最終濃度の10  $\mu$ Mフォルスコリン、30 nM PGD2、0.5 mM IBMX、5 mM HEPES、1xHBSS緩衝液、0.1% BSAを含む10  $\mu$ l の刺激ミックス (pH 7.4に調節された)、及び種々の濃度の試験化合物とともにインキュベートする。その後、30  $\mu$ l の溶解兼検出ミックス (SAドナービーズ、ピオチニル化cAMP、坑cAMPアクセプタービーズ、0.3%トゥイーン-20、5 mM HEPES、0.1% BSAを含み、pH 7.4 に調節された) を添加する。2時間のインキュベーション時間後に、アルファスクリーンシグナルをアルファクエスト-10 HTS 装置で読み取る。IC<sub>50</sub> 値をプリズムソフトウェアを使用することにより計算する。

#### 【0201】

その他のCRTH2 機能性アッセイプロトコル

CRTH2 受容体でPGD2の機能性作用を拮抗する試験化合物の能力はまた当業界で知られている方法、例えば、全細胞結合アッセイ、GTPγS アッセイ、BRETアッセイ、リン酸イノシトール蓄積アッセイ、CRTH2 細胞表面発現アッセイ、Ca<sup>2+</sup>インフラックスアッセイ、ERKリン酸化アッセイ、細胞移動アッセイ、好酸球形状変化アッセイ、Th2 細胞脱顆粒アッセイ、又はMathiesen ら著, Mol Pharmacol, 2005, 68:393-402; Mimura ら著, J Pharmacol Exp Ther, 2005, 314:244-51; Sandham ら著, Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17:4347-50; Sandham 著Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19:4794-8; Crosignani ら著, J Med Chem, 2008, 51:2227-43; Royer ら著, Eur J Clin Invest, 2008, 38:663-71; Boehme ら著, Int Immunol, 2009, 21:621-32; Sugimoto ら著, Pharmacol Exp Ther, 2003, 305:347-52; Monneret ら著, J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312:627-34; Xue ら著, J Immunol, 2005, 175:6531-6により記載された好塩基球活性化アッセイにより実証し得る。

CRTH2 受容体を発現するための細胞系として、CRTH2 受容体を自然に発現するもの、例えば、AML14.3D10細胞及びNCI-H292 細胞 (Sawyer ら著, Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72; Chiba ら著, Int Arch Allergy Immunol, 2007, 143 Suppl 1:23-7)、薬品の添加によりCRTH2 受容体を発現するように誘発されるもの、例えば、酪酸で処理された HL-60 細胞又はAML14.3D10細胞 (Sawyer ら著, Br J Pharmacol, 2002, 137:1163-72) 又は組換えCRTH2 受容体を発現するように操作された細胞系、例えば、L1.2細胞、CHO 細胞、HEK-293 細胞、K562細胞もしくはCEM 細胞 (Liu ら著, Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19:6840-4; Sugimoto ら著, Pharmacol Exp Ther, 2003, 305:347-52; Hata ら著, Mol Pharmacol, 2005, 67:640-7; Nagata ら著, FEBS Lett, 1999, 459:195-9) が挙げられる。

#### 【0202】

最後に、Hansel ら著, J Immunol Methods, 1991, 145, 105-110により記載された方法により単離された、血液細胞又は組織細胞、例えば、ヒト末梢血好酸球、又はXue ら著, J Immunol, 2005, 175:6531-6により記載されたように単離され、処理されたヒトTh2 細胞、或いはMonneret ら著, J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312:627-34により記載されたように単離され、特性決定されたヒト好塩基球がこのようなアッセイで利用し得る。

特に、本発明の化合物は前記アッセイでCRTH2 受容体に結合するのに活性を有し、CRTH2 リガンドによるCRTH2 の活性化を抑制する。本明細書に使用される“活性”は前記アッセイで測定された場合に、1  $\mu$ M以上で50%の抑制、又はK<sub>i</sub> 値< 1  $\mu$ Mを示す化合物を意味することが意図されている。このような結果はCRTH2 受容体活性のインヒビターとしての化合物の固有の活性を示す。選ばれた化合物の拮抗活性を下記の表1に示す。

#### 【0203】

表1

【表 1 - 1】

実施例	CPTH2 Ki (nM)	実施例	CPTH2 Ki (nM)	実施例	CPTH2 Ki (nM)	
1.1	2.9	2.2	1.1	2.38	1.0	
1.2	16.3	2.3	3.4	2.39	1.6	
1.3	30.8	2.4	1.3	2.40	0.2	
1.4	7.7	2.5	0.75	2.41	0.2	
1.5	12.9	2.6	0.25	2.42	0.1	10
1.6	3.5	2.7	12.9	2.43	17.4	
1.7	2.5	2.8	1.3	2.44	10.2	
1.8	2.6	2.9	1.8	2.45	8.9	
1.9	28.3	2.10	0.8	2.46	0.6	
1.10	7.4	2.11	1.2	2.47	0.1	
1.11	2.7	2.12	2.3	2.48	1.8	
1.12	12.9	2.13	2.9	2.49	0.6	
1.13	4.0	2.14	0.2	2.50	0.1	
1.14	1.1	2.15	1.4	2.51	3.5	20
1.15	0.2	2.16	23.9	2.52	0.5	
1.16	3.9	2.17	0.7	2.53	0.2	
1.17	2.5	2.18	2.8	2.54	0.1	
1.18	17.9	2.19	5.8	2.55	21.6	
1.19	16.2	2.20	13.9	2.56	27.8	
1.20	29.3	2.21	0.5	2.57	19.3	
1.21	80.2	2.22	1.9	2.58	24.6	
1.22	3319	2.23	6.1	2.59	17.4	
1.23	5.7	2.24	2.8	2.60	4.2	30
1.24	553	2.25	46.6	3.1	3.8	
1.25	3.1	2.26	3.6	3.2	785.7	
1.26	36.0	2.27	4.3	3.3	0.3	
1.27	9.3	2.28	17.1	3.4	0.5	
1.28	12.4	2.29	6.3	3.5	16.8	
1.29	2.5	2.30	5.8	3.6	14.9	
1.30	14.6	2.31	5.0	3.7	0.6	
1.31	18.9	2.32	2.6	3.8	28.6	
1.32	32.5	2.33	0.8	3.9	0.1	40
1.33	29.8	2.34	4.3	3.10	5.2	
1.34	4.0	2.35	11.6	3.11	3.5	
1.35	44.6	2.36	0.7	3.12	0.1	
2.1	0.2	2.37	0.4	3.13	4.7	

【表 1 - 2】

実施例	CRTH2 Ki (nM)	実施例	CRTH2 Ki (nM)	実施例	CRTH2 Ki (nM)	
3.14	8.9	8.7	668.6	12.2	56.3	
4.1	16.8	9.1	1480.3	12.3	12.3	
5.1	43.9	9.2	24.5	13.1	30	
5.2	33.7	9.3	8.7	13.2	1070	
5.3	30.6	9.4	18.6	13.3	619	10
5.4	230.2	9.5	13.7	13.4	325	
6.1	437.8	9.6	3	13.5	36.0	
6.2	311.4	9.7	7.5	13.6	28.9	
6.3	261.1	9.8	31	13.7	4.8	
7.1	406.6	9.9	19.4	13.8	15.5	
7.2	161.6	9.11	7.1	13.9	39.1	
7.3	13.5	9.10	39.1	13.10	19.6	
7.4	2.2	9.12	4.8	13.11	48.8	
7.5	0.3	9.13	0.9	13.12	5.0	20
7.6	1.2	9.14	3.1	13.13	49.9	
7.7	3.4	9.15	32	14.1	1532	
7.8	0.8	9.16	6.7	14.2	43	
7.9	2.5	9.17	34.9	14.3	742	
7.10	5.5	9.18	24.9	14.4	29	
7.11	0.9	9.19	30.5	14.5	253	
7.12	4.7	9.20	38.0	14.6	428	
7.13	1.3	9.21	7.8	15.1	785	
7.14	1.6	9.22	15.6	15.2	552	30
7.15	0.6	9.23	4.0	16.1	992	
7.16	3.5	9.24	49.1	16.2	324	
7.17	1.1	9.25	32.1	16.3	2288	
7.18	2.4	9.26	39.4	16.4	875	
7.19	5.8	9.27	0.5	16.5	325	
7.20	2.2	9.28	10.4	16.6	853	
7.21	1.9	10.1	2.6	17.1	0.1	
8.1	1664.4	10.2	742	17.2	4.3	
8.2	124.7	10.3	16.1	18.1	1.6	40
8.3	3760.8	10.4	21.6	19.1	43.5	
8.4	26.1	10.5	27.8	19.2	12.0	
8.5	427.1	11.1	29.4	19.3	12.2	
8.6	125.5	12.1	127.0	19.4	48.8	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/57 (2006.01)

C 0 7 D 401/06  
 A 6 1 K 31/415  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 11/02  
 A 6 1 P 11/04  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 11/14  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 5/14  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 K 31/57

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 ウースト トーステン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレート パテンツ内

- (72)発明者 アンデルスケヴィッツ ラルフ  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内
- (72)発明者 ハンブレヒト ディーター ヴォルフガング  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内
- (72)発明者 ホエンケ クリストフ  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内
- (72)発明者 マルティール ドミニク  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内
- (72)発明者 リスト ヴォルフガング  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内
- (72)発明者 ザイター ペーター  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
コーポレート パテンツ内

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 特開2003-073377(JP, A)  
特開2001-226350(JP, A)  
特公昭48-028914(JP, B1)  
特公昭49-042507(JP, B1)  
国際公開第2009/044147(WO, A1)  
特表2010-540520(JP, A)  
特表2009-518344(JP, A)  
特表2009-518343(JP, A)  
特表2011-528002(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
CAplus/REGISTRY(STN)