

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6257596号
(P6257596)

(45) 発行日 平成30年1月10日 (2018. 1. 10)

(24) 登録日 平成29年12月15日 (2017. 12. 15)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 231/12 C S P C

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

A 6 1 K 31/415

C O 7 D 231/20 (2006. 01)

C O 7 D 231/20 Z

A 6 1 K 31/416 (2006. 01)

A 6 1 K 31/416

C O 7 D 409/04 (2006. 01)

C O 7 D 409/04

請求項の数 12 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-512072 (P2015-512072)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月16日 (2013. 5. 16)
 (65) 公表番号 特表2015-517514 (P2015-517514A)
 (43) 公表日 平成27年6月22日 (2015. 6. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/060171
 (87) 国際公開番号 W02013/171317
 (87) 国際公開日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)
 審査請求日 平成28年4月28日 (2016. 4. 28)
 (31) 優先権主張番号 12305552.7
 (32) 優先日 平成24年5月18日 (2012. 5. 18)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・54
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 マルク・ナツアレ
 ドイツ連邦共和国65926フランクフル
 ト・アム・マイン、サノフィー・アベンティ
 ス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・
 ハー

最終頁に続く

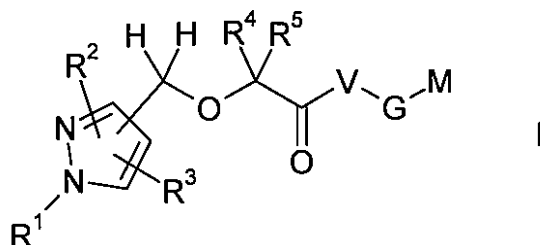
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体および L P A R 5 アンタゴニストとしてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

【化 1】



[式中、

R¹は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、A r および A r - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され；

R²およびR³は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、A r、A r - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - O - 、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、A r - O - お

よび Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R⁴およびR⁵は、水素、フッ素および(C₁ ~ C₆) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、R⁴およびR⁵基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている(C₃ ~ C₇) - シクロアルカン環を形成し；

R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、水素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、シアノおよび(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

Vは、R¹² - N(R¹³) - からなる系列から選択され、この場合、GおよびMは、存在せず、または

Vは、- N(R¹⁴) - 、- N(R¹⁴) - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、- O - および - O - (C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択され、この場合、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、シアノおよび(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが、- N(R¹⁴) - または - O - の場合、Gは直接結合でなく、ならびに

Mは、R¹¹ - O - C(O) - およびR¹² - N(R¹³) - C(O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩(ただし、

4 - [[[2 - [[5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]メトキシ] - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル]アミノ]メチル] - 安息香酸、

4 - [[[2 - [[5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]メトキシ] - 1 - オキソプロピル]アミノ]メチル] - 安息香酸、

4 - [[[2 - [[5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]メトキシ]アセチル]アミノ]メチル] - 安息香酸、

4 - [[[2 - [[1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]メトキシ] - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル]アミノ]メチル] - 安息香酸、

4 - [[[2 - [[1, 5 - ビス(2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]メトキシ] - 2 - メチル - 1 - オキソプロピル]アミノ]メチル] - 安息香酸、

4 - [[[2 - [[5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]メトキシ] - 1 - オキソプロピル]アミノ]メチル] - 安息香酸、

2 - [[1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-メチル プロパンアミド、

2-[[[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-メチル プロパンアミド、

4-[[[2-[[1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-メチル-1-オキソプロピル]アミノ]メチル]-安息香酸、及び、

4-[[[2-[[5-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-メチル-1-オキソプロピル]アミノ]メチル]-安息香酸、の群から選ばれる化合物を除く。)。

10

【請求項2】

R^1 は、水素、($C_1 \sim C_6$)-アルキル、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル、ArおよびAr-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、($C_1 \sim C_4$)-アルキル、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-、Ar、Ar-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-、($C_1 \sim C_4$)-アルキル-O-、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル-O-、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-O-、Ar-O-およびAr-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-O-からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素および($C_1 \sim C_6$)-アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

20

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および($C_1 \sim C_4$)-アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている($C_3 \sim C_7$)-シクロアルカン環を形成し、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および($C_1 \sim C_4$)-アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Arは、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$)-アルキル、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-、シアノおよび($C_1 \sim C_4$)-アルキル-O-からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

30

Vは、-N(R^{14})-、-N(R^{14})-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-および-O-($C_1 \sim C_4$)-アルキル-からなる系列から選択され、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$)-アルキル、シアノおよび($C_1 \sim C_4$)-アルキル-O-からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが-N(R^{14})-の場合、Gは直接結合ではなく、

40

Mは、 R^{11} -O-C(O)-および R^{12} -N(R^{13})-C(O)-からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$)-アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている、

請求項1に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項3】

R^1 は、($C_1 \sim C_6$)-アルキル、($C_3 \sim C_7$)-シクロアルキル、ArおよびAr-

50

($C_1 \sim C_4$) - アルキル - からなる系列から選択され;

R^2 および R^3 は、水素、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、Ar、Ar - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - 、($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - 、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキル - O - 、Ar - O - および Ar - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素および($C_1 \sim C_6$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている($C_3 \sim C_7$) - シクロアルカン環を形成し;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され;

Arは、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキルおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており;

Vは、- N (R^{14}) - および - N (R^{14}) - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - からなる系列から選択され、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキルおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが - N (R^{14}) - の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、 R^{11} - O - C (O) - および R^{12} - N (R^{13}) - C (O) - からなる系列から選択され;

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている、

請求項1または2に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項4】

R^1 は、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、ArおよびAr - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - からなる系列から選択され;

R^2 および R^3 は、水素、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、Ar、Ar - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - 、および Ar - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素および($C_1 \sim C_6$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている($C_3 \sim C_7$) - シクロアルカン環を形成し;

R^{11} および R^{14} は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され;

Arは、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキルおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基に

10

20

30

40

50

よって置換されており；

Vは、 $-N(R^{14})$ - および $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが $-N(R^{14})$ の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、 $R^{11} - O - C(O)$ - であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、または

10

請求項1～3のいずれか1項に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項5】

R^1 は、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、Ar および $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、Ar - および $Ar - O$ - からなる系列から互いに独立に選択され；

R^4 および R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選

20

択され；
または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくは1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Arは、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

30

Vは、 $-N(R^{14})$ - および $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが $-N(R^{14})$ の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、 $R^{11} - O - C(O)$ - であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている、

40

請求項1～4のいずれか1項に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項6】

4 - ({ 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

50

4 - ({ 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 3 - メチル - ブチリルアミノ } - 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - [2 - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、

4 - [2 - (1 , 3 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - { 2 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - { 2 - [3 - (4 - シクロヘキシル - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - [2 - (1 - フェニル - 3 - チオフエン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、および

4 - [2 - (1 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

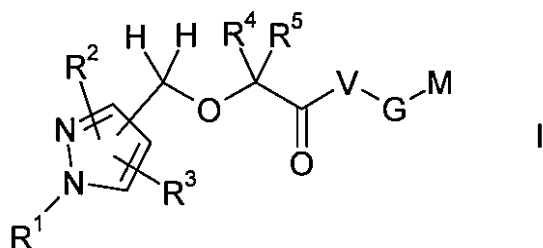
からなる系列から選択される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の、任意の立体異性体形態の式 I の化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 7】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

【化 2】



[式中、

R¹は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、Ar および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され；

R²および R³は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロア

ルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、Ar - O - および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

V は、 R^{12} - N (R^{13}) - からなる系列から選択され、この場合、G および M は、存在せず、または

V は、- N (R^{14}) - 、- N (R^{14}) - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、- O - および - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が、- N (R^{14}) - または - O - の場合、G は直接結合でなく、ならびに

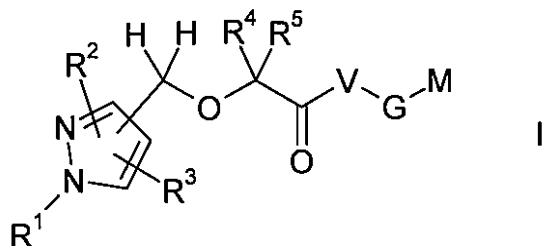
M は、 R^{11} - O - C (O) - および R^{12} - N (R^{13}) - C (O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている] もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩、を含む医薬品。

【請求項 8】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

【化 3】



[式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロア

ルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、Ar - O - および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

V は、 R^{12} - N (R^{13}) - からなる系列から選択され、この場合、G および M は、存在せず、または

V は、- N (R^{14}) - 、- N (R^{14}) - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、- O - および - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が、- N (R^{14}) - または - O - の場合、G は直接結合でなく、ならびに

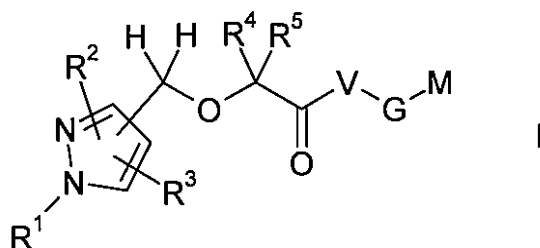
M は、 R^{11} - O - C (O) - および R^{12} - N (R^{13}) - C (O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている] もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩を含む、LPA 受容体 LPAR5 の阻害、または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害に応答する疾患の治療に使用するための医薬品。

【請求項 9】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

【化 4】



〔式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$

) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、 Ar および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され；

R² および R³ は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、 Ar、Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - O - 、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、Ar - O - および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R⁴ および R⁵ は、水素、フッ素および (C₁ ~ C₆) - アルキル からなる系列から互いに独立に選択され、

または、R⁴ および R⁵ 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および (C₁ ~ C₄) - アルキル からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている (C₃ ~ C₇) - シクロアルカン環を形成し；

R¹¹、R¹²、R¹³ および R¹⁴ は、水素および (C₁ ~ C₄) - アルキル からなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、シアノおよび (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

V は、R¹² - N (R¹³) - からなる系列から選択され、この場合、G および M は、存在せず、または

V は、- N (R¹⁴) - 、- N (R¹⁴) - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、- O - および - O - (C₁ ~ C₄) - アルキル からなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、シアノおよび (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が、- N (R¹⁴) - または - O - の場合、G は直接結合でなく、

ならびに

M は、R¹¹ - O - C (O) - および R¹² - N (R¹³) - C (O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および (C₁ ~ C₄) - アルキル からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている] もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩を含む、血栓塞栓性疾患、深部静脈血栓症、静脈もしくは動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈もしくは大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、心血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症 / 子癇、血栓性血小板減少性紫斑症、炎症性障害、痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、炎症性疼痛、血管新生、アテローム血栓症、アレルギー応答、または再狭窄の治療に使用するための医薬品。

【請求項 10】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

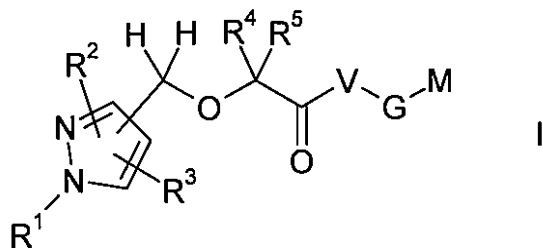
10

20

30

40

【化5】



[式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、Ar - O - および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

Vは、 R^{12} - N(R^{13}) - からなる系列から選択され、この場合、GおよびMは、存在せず、または

Vは、- N(R^{14}) - 、- N(R^{14}) - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、- O - および - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され、この場合、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが、- N(R^{14}) - または - O - の場合、Gは直接結合でなく、

ならびに
 M は、 R^{11} - O - C(O) - および R^{12} - N(R^{13}) - C(O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている] もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩を含む、異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法もしくは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)に関連する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、脳卒中、間欠的跛行、冠動脈もしくはは

10

20

30

40

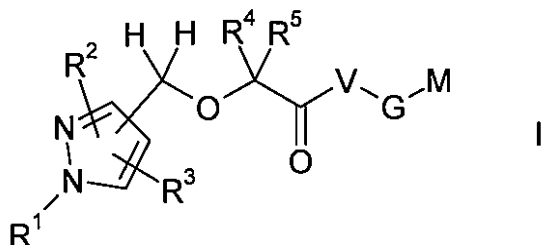
50

末梢動脈のバイパス移植、血管狭窄、冠動脈静脈血管形成術後の再狭窄、長期の血液透析患者のバスキュラーアクセス開通性のメンテナンス、腹部、膝もしくは股関節手術に続いて下肢の静脈に出現する病的血栓形成、肺血栓塞栓症のリスク、または敗血症性ショック、ウイルス感染症もしくは癌の間に血管系に出現する播種性全身性血管内凝固障害の治療に使用するための医薬品。

【請求項 11】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

【化 6】



[式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - O - 、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、Ar - O - および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

Vは、 R^{12} - N(R^{13}) - からなる系列から選択され、この場合、GおよびMは、存在せず、または

Vは、- N(R^{14}) - 、- N(R^{14}) - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、- O - および - O - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され、この場合、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが、- N(R^{14}) - または - O - の場合、Gは直接結合でなく、ならびに

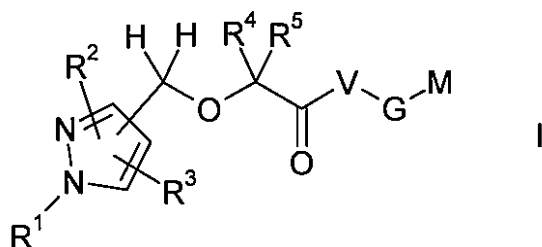
Mは、 R^{11} - O - C(O) - および R^{12} - N(R^{13}) - C(O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および(C₁~C₄)-アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩を含む、炎症性疼痛、喘息、血管新生、中枢神経系もしくは末梢神経系の脱髄性疾患、多発性硬化症、横断性脊髄炎、視神経炎、デビック病、ギラン・バレー症候群または慢性炎症性脱髄性多発性神経障害の治療に使用するための医薬品。

【請求項12】

医薬活性成分としての任意の立体異性体形態の式Iの化合物

【化7】



[式中、

R¹は、水素、(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル-(C₁~C₄)-アルキル-、ArおよびAr-(C₁~C₄)-アルキル-からなる系列から選択され；

R²およびR³は、水素、ハロゲン、(C₁~C₄)-アルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル-(C₁~C₄)-アルキル-、Ar、Ar-(C₁~C₄)-アルキル-、(C₁~C₄)-アルキル-O-、(C₃~C₇)-シクロアルキル-O-、(C₃~C₇)-シクロアルキル-(C₁~C₄)-アルキル-O-、Ar-O-およびAr-(C₁~C₄)-アルキル-O-からなる系列から互いに独立に選択され、

R⁴およびR⁵は、水素、フッ素および(C₁~C₆)-アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、R⁴およびR⁵基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および(C₁~C₄)-アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている(C₃~C₇)-シクロアルカン環を形成し；

R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、水素および(C₁~C₄)-アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Arは、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、(C₁~C₄)-アルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル、(C₃~C₇)-シクロアルキル-(C₁~C₄)-アルキル-、シアノおよび(C₁~C₄)-アルキル-O-からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

Vは、R¹²-N(R¹³)-からなる系列から選択され、この場合、GおよびMは、存在せず、または

Vは、-N(R¹⁴)-、-N(R¹⁴)-(C₁~C₄)-アルキル-、-O-および-O-(C₁~C₄)-アルキルからなる系列から選択され、この場合、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、(C₁~C₄)-アルキル、シアノおよび(C₁~C₄)-アルキル-O-からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが、-N(R¹⁴)-または-O-の場合、Gは直接結合でなく、

ならびに

Mは、 $R^{11} - O - C(O) -$ および $R^{12} - N(R^{13}) - C(O) -$ からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている] もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

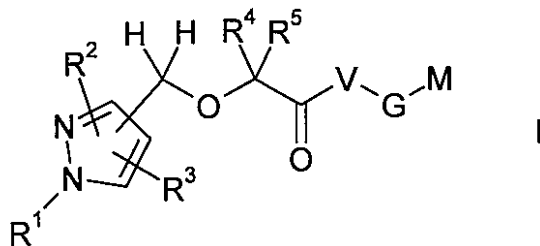
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式Iのピラゾール誘導体

【化1】



【式中、残基 R^1 から R^5 、V、GおよびMは、以下に示された意味を有する】に関する。式Iの化合物は、多様な障害の治療への使用のための有益な薬理学的に活性な化合物である。式Iの化合物は、血小板について強い抗凝集作用、およびその結果、抗血栓性効果を示し、例えば、血栓塞栓性疾患または再狭窄のような心血管障害の治療および予防に適している。さらに、式Iの化合物は、マスト細胞およびミクログリア細胞のLPA媒介性の活性化を阻害する。本発明の化合物は、血小板LPA受容体LPA_{R5} (GPR92) のアンタゴニストであり、一般に、血小板LPA受容体LPA_{R5}、マスト細胞LPA受容体LPA_{R5} もしくはミクログリア細胞LPA受容体LPA_{R5} の望ましくない活性化が存在する状態に、または血小板、マスト細胞もしくはミクログリア細胞LPA受容体LPA_{R5} の阻害が意図される治療もしくは予防に適用することができる。本発明はさらに、式Iの化合物の製造方法、特に、活性成分として医薬品へのその使用、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

先進国において、血栓性合併症は、死亡の主な原因の1つである。病理学的血栓形成に関連する状態の例には、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症/子癇、ならびに血栓性血小板減少性紫斑症が含まれる。また、血管内のデバイスおよび補綴物の挿入、頸動脈内膜切除術、血管形成術、CABG (冠動脈バイパス移植) 手術、血管移植手術、ならびにステント留置を含めた侵襲的手順の間または後に、血栓性および再狭窄合併症が起こり得る。

【0003】

これらの血管内の血栓性事象には、血小板凝集が重要な役割を果たす。血小板は、循環細胞および血管の内側を覆う損傷された内皮細胞から放出されるメディエーターによって、またはコラーゲン、リゾホスファチジン酸のような露出された内皮下マトリックス分子によって、もしくは凝固カスケード中で形成されるトロンビンによって活性化され得る。活性化に続いて、脈管構造中を自由に正常に循環する血小板、および他の細胞は、血管損

傷の部位で蓄積して、血栓を形成し、より多くの血小板を発生中の血栓に集める。このプロセスの間、血栓は、動脈血管を部分的にまたは完全にブロックするのに十分なサイズまで成長し得る。静脈においても、血栓は、うっ血または緩徐な血流の領域を形成し得る。これらの静脈血栓は、それ自体の部分を容易に脱離するので、循環系中を移動する塞栓を生じさせ得る。これらの移動する塞栓は、肺動脈または冠動脈のような他の血管をブロックすることがあり、これは、肺動脈または冠動脈塞栓症のような上記の病理学的結果をもたらし得る。要約すると、静脈血栓に対しては、病的状態および死亡は、主として、塞栓形成または血管の遠隔閉塞後に起こり、一方、動脈血栓は、局所的閉塞によって重篤な病理学的状態を引き起こす。

【0004】

リゾホスファチジン酸 (LPA) は、広範な細胞の機能を有する重要な生理活性リン脂質である。LPAの濃度は、2つの異なる経路によって制御されるその合成を介して厳密に調節される。ホスホリパーゼD (PLD) およびホスホリパーゼA₂ (PLA₂) 活性からなる第1のもの、PLA₂ およびリゾホスホリパーゼD (リゾPLD) 活性からなる第2のもの。研究室の実践で最も一般的に使用されるLPAは、18:1 LPA (1-アシル-2-ヒドロキシ-sn-グリセロ-3-ホスファート) である。しかし、生物体中にはLPAの多くの他の形態が、脂肪酸鎖の長さ、異なる飽和度および脂肪酸鎖のグリセリン骨格への連結、即ち、エステル結合またはエーテル結合を介した連結を変化させて存在する (非特許文献1)。LPA合成のための重要な酵素は、オートタキシン (ATX)、マウスのEnpp2である。ATXはリゾPLD活性を有すること、およびEnpp2^{-/-}マウスは、子宮内において9.5日で死亡することが示されている。Enpp2^{+/+}マウスは、LPA血漿濃度の低下を示す (非特許文献2)。LPAは、Gタンパク質共役受容体への結合を介して、その細胞外の生物学的作用を及ぼす。これまでに、5種の異なるLPA受容体、LPAR1 (EDG2)、LPAR2 (EDG4)、LPAR3 (EDG7)、LPAR4 (GPR23およびLPAR5 (GPR92)) が同定されている。すべての記載されたLPA受容体は、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) のクラスA (ロドプシン様クラス) に属する。

【0005】

LPAR5は、マウスおよびヒト後根神経節で同定されており、LPAR5^{-/-}マウスにおいて疼痛の知覚低下が見られた (非特許文献3; 非特許文献4)。異なる細胞タイプ中での、LPARと異なるGタンパク質サブユニットとの連結は、同じ細胞上の様々なLPA受容体の異なる発現と合わせて、LPAの非常に多様な生物学的作用に対する主たる理由である。ヒト血小板の活性化に関するLPAの作用は、1980年代初期に記載されている。1-O-アルキル-sn-グリセロ-3-ホスファート (アルキル-LPA) は、オレオイル-LPAに比較して、血小板中のより強力な活性化因子であることが同定されている (非特許文献5)。他の研究は、いわゆるアルキル-LPA受容体は、EDG-タイプLPA受容体でも、GPR23でもないことを指摘した (非特許文献6; 非特許文献7; 非特許文献8)。LPAR5は、ラット肝がん細胞系RH7777中で一時的に発現された場合、アルキル-LPAによりアシル-LPAより強く活性化され得る (非特許文献9)。これらのデータは、ヒト血小板に対して観察されるLPA媒介活性化と一致しており、この場合、アルキル-LPAの機能的な作用は、血小板凝集を誘発するという点においてアシル-LPAの作用より明白である。さらに、LPA-受容体のLPAR4およびLPAR5は、ヒト血小板によって高度に発現される (非特許文献10)。G_qに連結するLPAR5とは対照的に、LPAR4はG_sと連結し、したがってヒト血小板のLPA媒介性活性化に参与することが除外される。この結果、LPAR5は、ヒト血小板におけるLPA媒介性活性化の原因である中心的なLPA-受容体であると考察された (非特許文献11)。ヒトマスト細胞系におけるLPAR5の高度な発現が例えば、Lundequist (非特許文献12) および他の分析によって実証されている。

【0006】

マスト細胞は、免疫系の一部であり、骨髄中で前駆体細胞として産生され、分化してホ

10

20

30

40

50

ーミング組織中でマスト細胞を成熟する。マスト細胞は、抗菌性防御からアナフィラキシーまでに及ぶ多様な病態生理学的プロセスおよび炎症性関節炎に関与し、その結果、アレルギー応答に関連されるものと考察されている。活性化された場合、マスト細胞は、脱顆粒し、多量のメディエーター（TNF α 、MCP-1、Rantesのようなサイトカイン）を間質中に放出する。これは、マスト細胞の、脱顆粒後、発痛メディエーターを放出することによる神経因性疼痛への直接的な寄与を示す。

【0007】

アテローム性動脈硬化症は、マスト細胞によって炎症促進性サイトカインの放出を介して促進されるだけでなく、マスト細胞の欠乏は、アポリポタンパク質E-欠乏性マウスにおいてアテローム性動脈硬化症を減弱させ、活性化されたマスト細胞の浸潤物が、心筋梗塞中の冠動脈アテローム性びらんまたは破裂の部位で観察されることがある（非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15）。これらのデータは、アテローム性動脈硬化プラークの発生および進行におけるマスト細胞の中心的役割に関する理にかなった証拠を提供する。アテローム性動脈硬化プラークにおいて、マスト細胞は、（a）単球の浸潤の増加およびそのマクロファージへの分化を引き起こす炎症性サイトカイン、（b）プラーク破裂のリスクの増加を生じさせるプラーク内出血を伴う、プラーク中の血管新生を誘発することになる、VEGFのような血管新生サイトカイン、ならびに（c）泡沫細胞の形成に利用可能なLDLの流入の増加の潜在的なノボテンシャルリスクを伴う、血管透過性を促進することが知られている血管作動性成分、ヒスタミンのような、貯蔵されたおよび新規に合成されたメディエーターの放出を介したプラークの増殖、ならびに不安定性の一因となる。アテローム性動脈硬化プラーク中のマスト細胞の絶対数は、同じ部位中の他の炎症性細胞の数に及ばないが、LPAはマスト細胞の直接的活性化リガンドとしては、アテローム性動脈硬化プラーク中に高濃度で存在する（非特許文献16）。

【0008】

上記で考察したアテローム性動脈硬化症におけるマスト細胞の役割は別として、マスト細胞の機能の広範なスペクトルは、マスト細胞が、炎症性成分による病態に関連するアレルギー応答の他に多様な病態に関与する理由を説明している。これらの疾患は、ほんの数例を挙げれば、痛覚過敏、喘息、多発性硬化症および血管新生を含む（非特許文献17；非特許文献18；非特許文献19）。LPAR5を標的にする、低分子ヘアピン型RNAによるヒトマスト細胞系LAD2の治療は、LPAR5発現を下方制御し、LPA活性化に続いてMIP-1を減弱させる（非特許文献12）。

【0009】

マウスのミクログリア細胞系BV-2のLPA受容体プロファイルの分析のから、ミクログリア細胞中にLPAR5の大量の発現が確認され、これは、炎症系のマスト細胞の細胞個体数と類似している。LPAR5が、マスト細胞中だけでなくミクログリア細胞中でも大量に発現されるという知見は、痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、血管新生およびその他のもののような炎症性障害発生および進行におけるLPAR5の中心的役割を明示する。

【0010】

他の実験は、ヒト血小板およびヒトマスト細胞およびミクログリア細胞中のLPAR5が、LPA媒介性活性化の原因である重要なLPA-受容体であることを確認した。様々な疾病状態に対するLPAR5の関連性を考慮すると、LPAR5を有効に阻害する、例えば、その結果、例えばアテローム性動脈硬化プラークにおけるマスト細胞活性化、または病理学的環境における血小板活性化を阻害し、障害を治療するための新規の療法の選択肢を可能にする化合物が必要である。したがって、そのLPAR5受容体上の内在性LPAの作用に拮抗し、他の有利な特性、例えば、血漿および肝臓中での安定性、ならびにそのアゴニズムまたはアンタゴニズムが意図されていない他の受容体に対する選択性を有する、LPAR5アンタゴニストを提供することが本発明の目的である。この目的は、式Iのピラゾール誘導体を提供することによって本発明により達成され、ピラゾール誘導体は、良好なLPAR5アンタゴニスト活性を示し、高度なバイオアベイラビリティを有する

有利な薬品であり、例えば、血小板凝集を阻害し、血栓塞栓性疾患を治療するために使用することができる。

【0011】

さらに、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4および特許文献5には、MCP-1、CX3CR1およびp40の発現に基づく疾患の治療のための特定の1-ベンジル-インダゾール誘導体が記載されている。非特許文献20には、CB1受容体の阻害のための効力を有する1,5-ジアリールピラゾール骨格由来のいくつかの化合物が記載されている。非特許文献21には、特定の1-フェニル-ピラゾール誘導体を含めた、潜在的な疾患修飾性抗リウマチ薬が開示されている。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】WO2011/015501

【特許文献2】WO2009/109613

【特許文献3】WO2009/109616

【特許文献4】WO2009/109618

【特許文献5】EP0382276

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Choiら、Ann Rev Pharmacol Toxicol (2010年)、50巻、157~186頁 20

【非特許文献2】van Meeterenら、Mol Cell Biol (2006年)、26巻、5015~5022頁

【非特許文献3】Ohら、J Biol Chem (2008年)、283巻、21054~21064頁

【非特許文献4】Kinlochら、Expert Opin Ther Targets (2005年)、9巻、685~698頁

【非特許文献5】Simonら、Biochem Biophys Res Commun (1982年)、108巻、1743~1750頁

【非特許文献6】Tokumuraら、Biochem J (2002年)、365巻、617~628頁 30

【非特許文献7】Noguchiら、J Biol Chem (2003年)、278巻、25600~25606頁

【非特許文献8】Khandogaら、J Thromb Haemost (2007年)、5 Supplement 2: P-M-246 (ISTH 2007年)

【非特許文献9】Williamsら、J Biol Chem (2009年)、284巻、14558~14571頁

【非特許文献10】Amistenら、Thromb Res (2008年)、122巻、47~57頁

【非特許文献11】Khandogaら、Platelets (2008年)、19巻、415~427頁 40

【非特許文献12】Lundequist、J Allergy Clin Immunol (2008年、121巻、Suppl 1、要約518頁

【非特許文献13】Sunら、Nat Med、(2007年)、13巻、719~724頁

【非特許文献14】Smithら、FASEB J (2008年)、22巻、1065.32

【非特許文献15】Kovanenら、Circulation (1995年)、92巻、1084~1088頁

【非特許文献16】Rotherら、Circulation (2003年)、108巻 50

、 741 ~ 747 頁

【非特許文献17】Zuoら、Pain(2003年)、105巻、467~479頁

【非特許文献18】Toewsら、Biochim Biophys Acta(2002年)、1582巻、240~250頁

【非特許文献19】Norby、APMIS(2002年、110巻、355~371頁

【非特許文献20】Guo Gang Tuら、Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry、2011年、26(2)巻、222~230頁

【非特許文献21】Self C.R.ら、Journal of Medicinal Chemistry、1991年、34巻、772~777頁

10

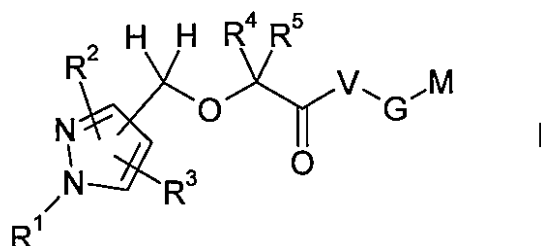
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の主題は、任意の立体異性体形態の式Iの化合物

【化2】



20

[式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、Ar および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O -、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - O -、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O -、Ar - O - および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

30

R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

40

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

V は、 R^{12} - N(R^{13}) - からなる系列から選択され、この場合、G および M は、存在せず、

50

または

Vは、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-、 $-O-$ および $-O-(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から選択され、この場合、

Gは、直接結合、および非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが、 $-N(R^{14})-$ または $-O-$ の場合、Gは直接結合でなく、ならびに

Mは、 $R^{11}-O-C(O)-$ および $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ からなる系列から選択され；

10

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]または立体異性体形態の任意の比率の混合物、および薬学的に許容されるこれらの塩である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

一実施形態において、本発明は、式Iの化合物

[式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)-$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルキル、Arおよび $Ar-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-からなる系列から選択され；

20

R^2 および R^3 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-、Ar、 $Ar-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-、 $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ 、 $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルキル- $O-$ 、 $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ 、 $Ar-O-$ および $Ar-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ からなる系列から互いに独立に選択され、

R^4 および R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_6)-$ アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルカン環を形成し、

30

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Arは、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)-$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

40

Vは、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-および $-O-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-からなる系列から選択され、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが $-N(R^{14})-$ の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、 $R^{11}-O-C(O)-$ および $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ からなる系列から選択され；

50

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]ならびにすべての立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩に関する。

【0016】

別の実施形態において、本発明は、式 I の化合物

[式中、

R¹ は、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、Ar および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され； 10

R² および R³ は、水素、(C₁ ~ C₄) - アルキル、Ar、Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - O - 、Ar - O - および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

R⁴ および R⁵ は、水素および(C₁ ~ C₆) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、R⁴ および R⁵ 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、またはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている(C₃ ~ C₇) - シクロアルカン環を形成し； 20

R¹¹、R¹²、R¹³ および R¹⁴ は、水素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキルおよび(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

V は、- N(R¹⁴) - および - N(R¹⁴) - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され、 30

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキルおよび(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が - N(R¹⁴) - の場合、G は直接結合ではなく、

M は、R¹¹ - O - C(O) - および R¹² - N(R¹³) - C(O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]ならびにすべての立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩に関する。 40

【0017】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物

[式中、

R¹ は、(C₁ ~ C₄) - アルキル、Ar および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され；

R² および R³ は、水素、(C₁ ~ C₄) - アルキル、Ar、Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、および Ar - O - からなる系列から互いに独立に選択され、 50

R^4 および R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N 、 O および S からなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

V は、 $-N(R^{14})$ - および $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、 V が $-N(R^{14})$ の場合、 G は直接結合ではなく、

M は、 $R^{11} - O - C(O) -$ であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]ならびにすべての立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩に関する。

【0018】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物

[式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 Ar および $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 Ar - および $Ar - O$ - からなる系列から互いに独立に選択され；

R^4 および R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N 、 O および S からなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

V は、 $-N(R^{14})$ - および $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキ

10

20

30

40

50

ルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが $-N(R^{14})$ の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、 $R^{11} - O - C(O) -$ であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている]ならびにすべての立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩に関する。

【0019】

一実施形態において、式Iの化合物は上記の通り定義され、 R^1 は、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、ArおよびAr - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、ArおよびAr - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、ArおよびAr - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルおよびArからなる系列、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよびArからなる系列、別の実施形態において、ArおよびAr - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され、別の実施形態において、 R^1 はArであり、ここで、すべてのAr基は、非置換であるか、または明示された通り置換されている。一実施形態において、 R^1 を示すAr - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 基は、Ar - $(C_1 \sim C_2)$ - アルキル - 基、別の実施形態において、Ar - CH_2 - 基である。一実施形態において、 R^1 を示すAr基は、非置換であるか、または明示された通り置換されているフェニル基である。一実施形態において、 R^1 を示す置換されているAr基またはフェニル基は、1個、2個または3個の、別の実施形態において、1個または2個の、別の実施形態において、1個の同じまたは異なる置換基によって置換されており、ここで、一実施形態において、置換基は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよびシアノからなる系列から、別の実施形態において、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され、ならびに別の実施形態において、置換基は、同じまたは異なるハロゲン置換基、例えば塩素である。

【0020】

一実施形態において、式Iの化合物は、上記の通り定義され、 R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、Ar - O - およびAr - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - 、Ar - O - およびAr - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - およびAr - O - からなる系列から、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - およびAr - O - からなる系列から、別の実施形態において、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、ArおよびAr - O - からなる系列から、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、ArおよびAr - O - からなる系列から、別の実施形態において、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよびArからなる系列から、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよびArからなる系列から互いに独立に選択され、ここで、 R^2 および R^3 に出現するすべてのAr基は、非置換であるか、または明示された通り置換されている。

【0021】

一実施形態において、 R^2 および R^3 基の一方は、Ar基であるかまたはAr基を含み、 R^2 および R^3 基の他方は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよびArからなる系列

10

20

30

40

50

から、別の実施形態において、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび A_r からなる系列から、別の実施形態において、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される。一実施形態において、 R^2 または R^3 に出現する A_r 基は、フェニル、ナフチル、ならびに N 、 O および S からなる系列から選択される 1 個の環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から、別の実施形態において、フェニル、ならびに N 、 O および S からなる系列から選択される 1 個の環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から、別の実施形態において、フェニル、ナフチル、ならびにチエニルからなる系列から、別の実施形態において、フェニルおよびチエニルからなる系列から、別の実施形態において、フェニルおよびナフチルからなる系列から選択され、別の実施形態において、 R^2 または R^3 に出現する A_r 基は、フェニル基であり、これらはすべて、非置換であるか、または明示された通り置換されている。一実施形態において、 R^2 または R^3 に出現する置換されている A_r 基の置換基の数は、1 個、2 個または 3 個であり、別の実施形態において、1 個または 2 個であり、別の実施形態において、1 個である。一実施形態において、 R^2 または R^3 に出現する置換されている A_r 基上の置換基は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され、ここで、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル置換基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている。一実施形態において、 R^2 または R^3 に出現する A_r 基に存在する $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル置換基は、ペルフルオロアルキル基、例えばトリフルオロメチル基 CF_3 である。一実施形態において、 R^2 または R^3 に出現する A_r 基に存在するハロゲン置換基は、フッ素および / または塩素置換基である。

【0022】

一実施形態において、式 I の化合物は上記の通り定義され、 R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から、別の実施形態において、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から、別の実施形態において、水素および $(C_1 \sim C_3)$ - アルキルからなる系列から、別の実施形態において、水素、メチル、エチル、 n - プロピルおよびイソプロピルからなる系列から、別の実施形態において、水素およびメチルからなる系列から互いに独立に選択され、別の実施形態において、 R^4 および R^5 基の少なくとも 1 個は、水素とは異なり、または R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒になって $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環、一実施形態において、 $(C_4 \sim C_6)$ - シクロアルカン環、別の実施形態において、 $(C_5 \sim C_6)$ - シクロアルカン環を形成し、これらのシクロアルカン環はすべて、非置換であるか、または明示された通り置換されている。

【0023】

別の実施形態において、化合物 R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から、別の実施形態において、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から、別の実施形態において、水素および $(C_1 \sim C_3)$ - アルキルからなる系列から、別の実施形態において、水素、メチル、エチル、 n - プロピルおよびイソプロピルからなる系列から、別の実施形態において、水素およびメチルからなる系列から互いに独立に選択される。一実施形態において、 R^4 および R^5 基の一方は、水素であり、他方は、定義された通りであり、別の実施形態において、 R^4 および R^5 基は、両方とも水素であり、別の実施形態において、 R^4 および R^5 基の少なくとも 1 個は、水素とは異なり、別の実施形態において R^4 および R^5 基は、両方とも $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルであり、別の実施形態において、 R^4 および R^5 基は、両方とも $(C_1 \sim C_3)$ - アルキルであり、別の実施形態において、 R^4 および R^5 基は、両方ともメチル、エチル、 n - プロピルおよびイソプロピルからなる系列から選択される。一実施形態において、 R^4 および R^5 基は同じである。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態において、 R^4 および R^5 は、これらを保持する炭素原子と一緒になって ($C_3 \sim C_7$) - シクロアルカン環、別の実施形態において、($C_4 \sim C_6$) - シクロアルカン環、別の実施形態において、($C_5 \sim C_6$) - シクロアルカン環を形成し、これらのシクロアルカン環はすべて、非置換であるか、または明示された通り置換されている。一般に、 R^4 および R^5 によって、これらを保持する炭素原子と一緒になって形成された、置換されているシクロアルカン環中の置換基の数は、本発明の一実施形態において、1個、2個、3個または4個、別の実施形態において、1個、2個または3個、別の実施形態において、1個または2個であり、別の実施形態において、これらを保持する炭素原子と一緒になって R^4 および R^5 によって形成されたシクロアルカン環は、非置換である。

10

【 0 0 2 5 】

一実施形態において、式 I の化合物は上記の通り定義され、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素、メチルおよびエチルからなる系列から、別の実施形態において、水素およびメチルからなる系列から互いに独立に選択され、別の実施形態において、これらは水素である。

【 0 0 2 6 】

一実施形態において、式 I の化合物は上記の通り定義され、Ar は、フェニルおよびナフチルからなる系列から、別の実施形態において、フェニル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子、別の実施形態において、N、O および S からなる系列から選択される 1 個の環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、別の実施形態において、Ar はフェニルであり、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキル - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - 、シアノおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキル、シアノおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキルおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキルおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から、別の実施形態において、ハロゲン、($C^1 \sim C^4$) - アルキルおよび ($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキルからなる系列から、別の実施形態において、ハロゲンおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、ここでアルキル置換基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており得る。一実施形態において、置換されている Ar 基は、1 個、2 個または 3 個の同じまたは異なる置換基、別の実施形態において、1 個または 2 個の同じまたは異なる置換基、別の実施形態において、1 個の置換基を有し、この場合すべての Ar 基は、互いに独立である。

20

30

【 0 0 2 7 】

二価の基 V が、 $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 基または $-O-(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 基である場合、G 基はこれらの ($C_1 \sim C_4$) - アルキル部分に結合している。一実施形態において、式 I の化合物は上記の通り定義され、V は、 $-N(R^{14})$ および $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され、この場合、G は、直接結合、およびフェニレンからなる系列から選択され、別の実施形態において、フェニレンであり、ここで、すべてのフェニレン基は、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、シアノおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており、但し、V が $-N(R^{14})$ - であり、M が $R^{11}-O-C(O)-$ 、別の実施形態において、 $HO-C(O)-$ である場合、G は直接結合ではない。

40

【 0 0 2 8 】

別の実施形態において、式 I の化合物は上記の通り定義され、V は、 $R^{12}-N(R^{11})$

50

³) - からなる系列から選択され、この場合、GおよびMは存在しない。

【0029】

別の実施形態において、Vは、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-、 $-O-$ および $-O-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- からなる系列から、別の実施形態において、 $-N(R^{14})-$ および $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- からなる系列から、別の実施形態において、 $-N(R^{14})-$ および $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_3)-$ アルキル- からなる系列から選択され、この場合、Gは、直接結合およびフェニレンからなる系列から選択され、一実施形態において、フェニレンであり、この場合、すべてのフェニレン基は、非置換であるか、または明示された通り置換されており、但し、Vが $-N(R^{14})-$ または $-O-$ であり、Mが $R^{11}-O-C(O)-$ または $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ 、別の実施形態において $R^{11}-O-C(O)-$ 、別の実施形態において $H O-C(O)-$ の場合、Gは直接結合ではない。

10

【0030】

一実施形態において、Gは、直接結合であり、別の実施形態において、Gは、非置換であるか、または明示された通り置換されているフェニレンである。一実施形態において、Gを示す置換されているフェニレン基は、1個または2個の同じまたは異なる置換基を有し、別の実施形態において、1個の置換基を有し、これらは、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から選択され、別の実施形態において、ハロゲンである。一実施形態において、Gを示すフェニレン基は、非置換である。一実施形態において、Gを示すフェニレン基は、1, 3-フェニレンおよび1, 4-フェニレンからなる系列から選択され、別の実施形態において、これは1, 4-フェニレンである。

20

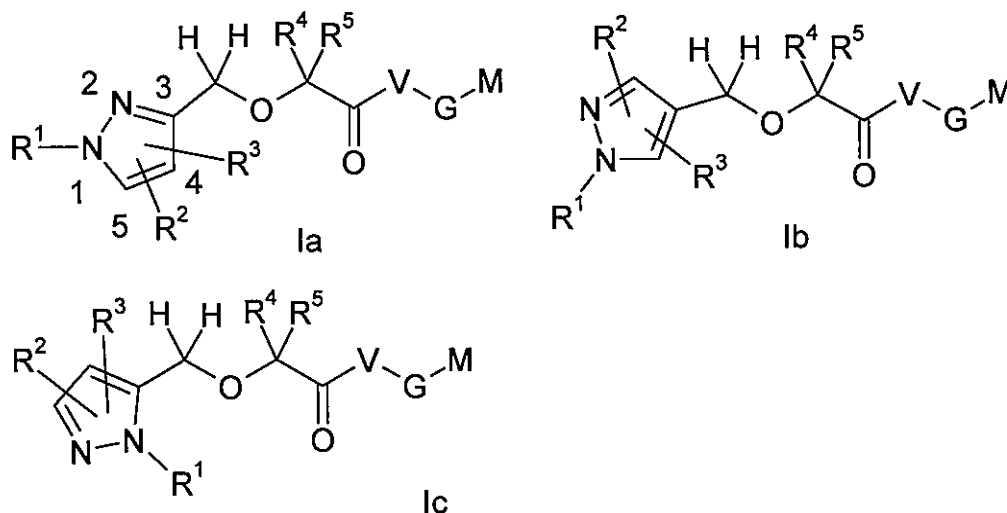
【0031】

式Iの化合物中の $M-G-V-C(O)-C(R^4)(R^5)-O-CH_2-$ 基は、式Iで示される1H-ピラゾール環の任意の環炭素原子に、即ち、前記基の CH_2 部分上の遊離原子価によって表されるように、1H-ピラゾール環の3位に、4位にまたは5位に結合され得て、この結合手は、特定の環炭素原子に指定されてはいない。本発明の一実施形態において、 $M-G-V-C(O)-C(R^4)(R^5)-O-CH_2-$ 基は、ピラゾール環の3位に結合し、したがって式Iの化合物は式Iaの化合物であり、別の実施形態において、前記基はピラゾール環の4位に結合し、したがって式Iの化合物は式Ibの化合物であり、別の実施形態において、前記基は、ピラゾール環の5位に結合し、したがって式Iの化合物は式Icの化合物であり、別の実施形態において、前記基は3位または4位に結合し、別の実施形態において、前記基は3位にまたは5位に結合し、別の実施形態において、前記基は、4位にまたは5位に結合する。

30

【0032】

【化3】



40

50

【 0 0 3 3 】

同様に、式 I の化合物中のならびに式 I a、I b および I c の化合物中の R² および R³ 基は、M - G - V - C (O) - C (R⁴) (R⁵) - O - C H₂ - 基によって占有されていない、式 I で示されるピラゾール環の任意の環炭素原子、即ち、ピラゾール環の 3 および 4 位に、3 および 5 位にまたは 4 および 5 位に結合し得る。式 I a、I b および I c の化合物中の R¹ から R⁵ 基、V、G および M は、式 I の化合物におけるのと同じに定義される。

【 0 0 3 4 】

本発明の一実施形態において、式 I の化合物は、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル)
- 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミ
ノ } - メチル) - 安息香酸、

10

4 - ({ 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフ
ルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロ
ピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル)
- 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - アセチルアミノ } - メチル) -
安息香酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル)
- 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - ブチリルアミノ } - メチル) -
安息香酸、

20

4 - ({ 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロ
メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニ
ルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロ
メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニ
ルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル)
- 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - メチル
) - 安息香酸、

30

4 - { 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフル
オロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ
} - 安息香酸、

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) -
4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 3 - メチル - ブチリルアミノ } -
安息香酸、

4 - { 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメ
チル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安
息香酸、

4 - [2 - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
メトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、

40

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメ
チル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安
息香酸、

4 - [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ
) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、

4 - [2 - (1 , 3 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオ
ニルアミノ] - 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4
- イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

50

4 - { 2 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - { 2 - [3 - (4 - シクロヘキシル - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - [2 - (1 - フェニル - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、および

4 - [2 - (1 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

からなる系列ならびにすべての立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容されるこれらの塩から選択される。

10

【 0 0 3 5 】

基または置換基のような構成要素、例えば、アルキル、シクロアルキルまたは Ar 基が、式 I の化合物中に数回出現し得る場合、これらは、すべて互いに独立であり、それぞれの場合任意の示された意味を有し得て、これらは、それぞれの場合、任意のその他のこうした要素と同じであるかまたは異なる。

【 0 0 3 6 】

アルキルという用語は、直鎖状 (l i n e a r) であり得る、即ち直鎖 (s t r a i g h t - c h a i n) 、または分枝鎖の、飽和非環式炭化水素の残基を意味するものと理解すべきである。別に定義されない場合、アルキルは、1 から 6 個の炭素原子または 1 から 4 個の炭素原子を有する。 (C ₁ ~ C₆) - アルキルおよび (C₁ ~ C₄) - アルキルの例は、それぞれ、1、2、3、4、5 もしくは 6 個の炭素原子または 1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を含有するアルキル残基であり、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシル、これらの残基の n - 異性体、イソプロピル、イソブチル、1 - メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2 , 2 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、イソヘキシル、s e c - ブチル、t e r t - ブチルおよび t e r t - ペンチルが含まれる。すべてのこれらの記述は、アルキル基が置換されている、または別の残基上の置換基、例えば、アルキル - O - 残基 (アルキルオキシ残基、アルコキシ残基) 、アルキル - O - C (O) - 残基 (アルキルオキシカルボニル残基) またはアリール - アルキル - 残基として出現する場合にも当てはまる。

20

【 0 0 3 7 】

アルキル基は一般に、アルキル基が有する任意のその他の置換基とは独立に、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ置換基、例えば、1、2、3、4 もしくは 5 個のフッ素置換基によって、または 1 個、2 個もしくは 3 個のフッ素置換基によって置換されており得る。このようなフッ素で置換されたアルキル基は、ペルフルオロアルキル基、即ち、すべての水素原子がフッ素原子によって置換されているアルキル基であり得る。フッ素で置換されたアルキル基の例は、- C F₃、- C H F₂、- C H₂ F および - C F₂ - C F₃ であり、この中で、- C F₃ および - C F₂ - C F₃ は、ペルフルオロアルキル基の例である。一実施形態において、任意の出現におけるアルキル基は、その他の出現とは独立に、およびアルキル基を有する任意の他の置換基とは独立に、フッ素によって置換されておらず、別の実施形態において、それはフッ素によって置換されている。

30

40

【 0 0 3 8 】

(C₃ ~ C₇) - シクロアルキルという用語は、単環中に 3 から 7 個の環炭素原子を含有する、飽和環状炭化水素環の残基を意味するものと理解すべきである。(C₃ ~ C₇) - シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルのような、3、4、5、6 または 7 個の環炭素原子を含有するシクロアルキル残基である。すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および (C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1 個またはそれ以上の、例えば、1 個、2 個、3 個または 4 個の、同じまたは異なる置換基によって置換されており得る。一実施形態において、シクロアルキル基は、フッ素および / またはアルキルによって置換されていない。

50

【0039】

(C₃ ~ C₇) - シクロアルカンという用語は、これは、R⁴ および R⁵ によって、これらを持する炭素原子と一緒に形成され得る基を表すが、式 I 中に示される R⁴ および R⁵ 基を有する炭素原子である、その 1 個の環炭素原子が、式 I で示される隣接する酸素原子および C (O) 基に結合する、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはシクロヘプタン環を意味するものと理解すべきである。

【0040】

Ar という用語は、フェニル、ナフチル、またはフラニル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリルおよびチエニル残基のような、芳香族で 5 員または 6 員の単環式炭化水素環の残基であって、前記炭化水素環において、1 個または 2 個の環炭素原子が、N、O および S からなる系列から選択される同じまたは異なる環ヘテロ原子によって置換されており、これらはすべて非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル -、シアノおよび (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている残基を意味するものと理解すべきである。ナフチルは、1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルであり得る。

【0041】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。一実施形態において、ハロゲンは、任意のその出現において、他の出現とは独立に、フッ素、塩素および臭素からなる系列から、別の実施形態において、フッ素および塩素からなる系列から選択される。

【0042】

式 I の化合物中に存在する光学的活性炭素原子は、互いに独立に R 立体配置または S 立体配置を有する。式 I の化合物は、純粋なエナンチオマーもしくは純粋なジアステレオマーの形態で、またはエナンチオマーおよび / もしくはジアステレオマーの任意の比率の混合物の形態で、例えば、ラセミ体の形態で存在し得る。本発明は、純粋なエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物、ならびに純粋なジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、2 種または 2 種以上の式 I の立体異性体の混合物を含む、混合物におけるすべての比率の立体異性体を含む。式 I の化合物が、E 異性体または Z 異性体（または、cis 異性体もしくは trans 異性体）として存在し得る場合、本発明は、純粋な E 異性体および純粋な Z 異性体の両方ならびにすべての比率の E / Z 混合物に関する。本発明は、式 I の化合物のすべての互変異性体形態を含む。

【0043】

E / Z 異性体を含めた、ジアステレオマーは、例えばクロマトグラフィーによって、個々の異性体に分離され得る。ラセミ体は、通例の方法、例えば、キラル相に基づくクロマトグラフィーによってまたは分割、例えば、光学的に活性な酸もしくは塩基で得られたジアステレオマー塩の結晶化によって 2 種のエナンチオマーに分離され得る。立体化学的に均一な式 I の化合物は、立体化学的に均一な出発物質を使用することによって、または立体選択的反応を用いることによって得ることができる。

【0044】

式 I の化合物の薬学的に許容される塩は、生理学的に許容され、薬学的に利用可能な塩である非毒性塩と理解される。酸性基、例えばカルボキシル基 COOH を含有する式 I の化合物のこのような塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩のようなアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、ならびにテトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウムのような薬学的に許容される第四級アンモニウムイオンを有する塩、ならびにメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミンのような、アンモニアおよび薬学的に許容される有機アミンとの酸付加塩である。式 I の化合物中に含有される塩基性基は、例えば、塩酸、臭素酸、硫酸、硝酸もしくは

はリン酸のような無機酸との、またはギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸もしくはp - トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸およびスルホン酸との酸付加塩を形成する。塩基性基および酸性基を同時に含有する式Iの化合物は、双生イオン（ベタイン）としても存在し得、同様に本発明に含まれる。

【0045】

式Iの化合物の塩は、当業者には知られている通例の方法、例えば、式Iの化合物を溶媒または分散剤中で、無機酸もしくは有機酸または塩基と組み合わせることによって、またはカチオン交換もしくはアニオン交換による他の塩から得ることができる。本発明には、生理学的に許容性が低いために、直接医薬に使用するのには適していないが、例えば、式Iの化合物のさらなる化学修飾を実行するための中間体として、または薬学的に許容される塩の製造のための出発材料として適している、式Iの化合物のすべての塩も含まれる。

10

【0046】

本発明には、式Iの化合物の溶媒和物、誘導体および修飾物、例えば、プロドラッグ、保護された形態およびその他の薬学的に許容される誘導体も含まれる。本発明は、特に式Iの化合物のプロドラッグおよび保護された形態に関し、生理学的な条件下で式Iの化合物に変換することができる。式Iの化合物のための適したプロドラッグ、即ち、例えば、溶解度、バイオアベイラビリティまたは作用の期間に関して、所望の形に改良された特性を有する式Iの化合物の化学的に修飾された誘導体は、当業者には知られている。プロドラッグに関するより詳細な情報は、例えば、Design of Prodrugs、H . Bundgaard（編集）、Elsevier、1985年；Fleisherら、Advanced Drug Delivery Reviews 19巻（1996年）115～130頁；H . Bundgaard、Drug of the Future 16巻（1991年）443頁；Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism、B . Testa、J . M . Mayer、Wiley - VCH、2003年のような標準的な文献に見いだされる。

20

【0047】

式Iの化合物の適したプロドラッグは、特に、アミノ基のようなアシル化可能な窒素含有基のアシルプロドラッグおよびカルバマートプロドラッグ、ならびに式Iの化合物中に存在し得るカルボン酸基のエステルプロドラッグおよびアミドプロドラッグである。アシルプロドラッグおよびカルバマートプロドラッグにおいて、このような基中の窒素原子上の水素原子は、アシル基またはエステル基、例えば（C₁～C₆）-アルキル-O-C（O）-基で置換されている。アシルプロドラッグおよびカルバマートプロドラッグのための適したアシル基およびエステル基は、例えば、R^{P1}-CO-およびR^{P2}O-CO-基であり、ここで、R^{P1}は、例えば、水素、（C₁～C₆）-アルキル、（C₃～C₇）-シクロアルキル、（C₃～C₇）-シクロアルキル-（C₁～C₄）-アルキル-、Ar、（C₆～C₁₄）-アリール、（C₆～C₁₄）-アリール-（C₁～C₄）-アルキル-またはAr-（C₁～C₄）-アルキル-であり得て、R^{P2}は、水素を例外として、R^{P1}に対して示された意味を有する。（C₆～C₁₄）-アリールという用語は、6から14個の環炭素原子、例えば6、7、8、9、10、11、12、13または14個の環炭素原子を含有する、単環式、二環式または三環式芳香族炭化水素の残基を意味するものと理解される。例は、フェニル、ナフチル、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチル、またはビフェニリルである。

30

40

【0048】

また、本明細書に明示された本発明のすべての実施形態に関して、すべての立体異性体形態および立体異性体形態の任意の比率の混合物、ならびに薬学的に許容される塩の形態、ならびにそのプロドラッグの形態で含まれる式Iの化合物は、本発明の主題であることが当てはまる。

【0049】

本発明は、式Iの化合物の製造方法にも関し、これにより化合物は入手可能であり、こ

50

れは、本発明の別の主題である。

【0050】

式Iの化合物は、それ自体よく知られており、当業者によって理解されている手順および技術を使用することによって製造することができる。式Iの化合物の製造に適用することができる、一般的な合成手順に使用するための出発材料または構成単位は、当業者に容易に利用可能である。多くの場合、これらは市販されているかまたは文献に記載されている。さもないと、文献に記載された手順と同じように、容易に入手可能な前駆体化合物から、または本明細書記載された手順によって、もしくは手順と同じように製造することができる。

【0051】

一般に、式Iの化合物は、例えば、収束的合成の過程で、式Iからレトロ合成的に誘導され得る2個以上の部分を結合することによって製造することができる。より具体的には、適切に置換された出発ピラゾール誘導体を、式Iの化合物の製造における構成単位として使用する。市販されていない場合、このようなピラゾール誘導体は、ピラゾール環系の形成のための既知の標準的な手順に従って製造することができる。適した前駆体分子を選択することによって、これらのピラゾールの合成は、ピラゾール系の様々な部位への多様な置換基の導入を可能にし、最終的に、所望の置換基パターンを有する式Iの分子に到達するために化学的に修飾され得る。ピラゾールの化学的性質に関する、およびその製造のための合成手順に関する、多くの詳細および参考文献が見いだされ得る包括的総説の1つとして、J. EigueroのComprehensive Heterocyclic Chemistry II、A. Katritzky、Ch. Rees、E. Scriven、Elsevier編集 1996年、3巻；K. KirschkeのHouben-Weyl、Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)、Georg Thieme Verlag、Stuttgart, Germany、1994年、E8b巻 Heterarene；T. Nagaiら、Org. Prep. Proced. Int. (1993年)、25巻、403頁；M. Elnagdiら、Heterocycles (1985年) 23巻、3121頁；K. Makinoら、J. Heterocycl. Chem. (1998年) 35巻、489頁；K. Makinoら、J. Heterocycl. Chem. (1999年) 36巻、321頁を見いだすことができる。出発ピラゾール誘導体が市販されておらず、合成しなければならない場合、これは、例えば、上述の既知のピラゾール合成法に従って実行することができる。出発材料における置換基に応じて、ある種のピラゾール合成混合物の位置異性体を得られてもよいが、例えば、分取HPLCのような最新の分離技術によってまた分離することができる。

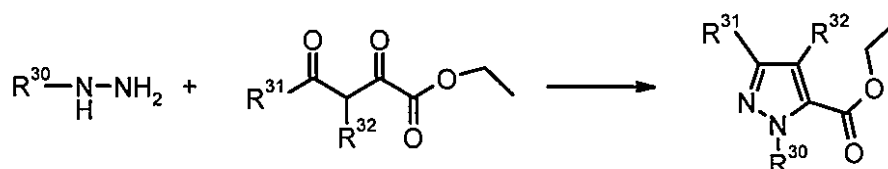
【0052】

以下に、本発明の化合物の合成のための注目されるいくつかの手順を列挙し、手短に参照事項を付ける。これらは、適したピラゾール誘導体を入手するためのいくつかの可能な方法を例示し、文献において包括的に考察され、当業者にはよく知られている標準的な手順である。

【0053】

1) N. Kudoら、Chem. Pharm. Bull. (1999年) 47巻、857頁。

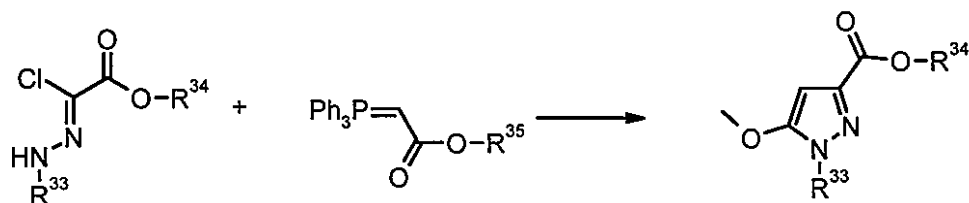
【化4】



【0054】

2) A. Padwa、J. Heterocycl. Chem. (1987年) 24巻、1225頁。

【化5】

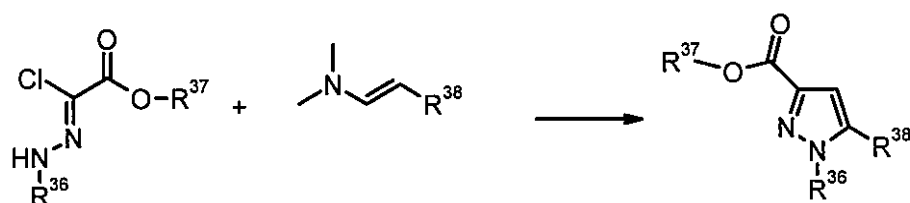


10

【0055】

3) N. K. Markova、Zh. Org. Khim. (1983年) 19巻、2281頁。

【化6】

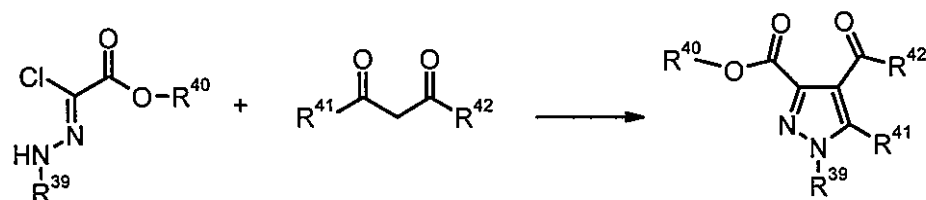


20

【0056】

4) P. Bravo、Tetrahedron (1994年) 50巻、8827頁。

【化7】

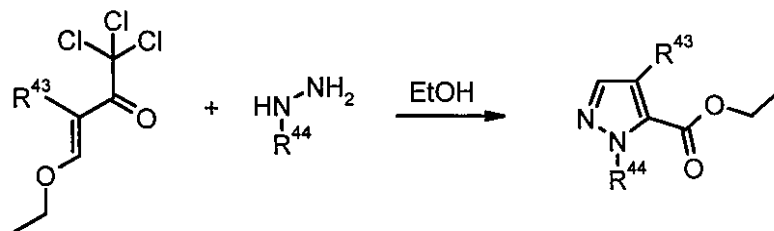


30

【0057】

5) M. A. Martins、Synthesis (1995年)、1491頁。

【化8】

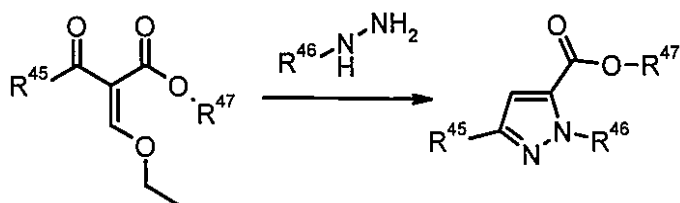


40

【0058】

6) R. G. Jones、J. Org. Chem. (1955年) 20巻、1342頁。

【化 9】

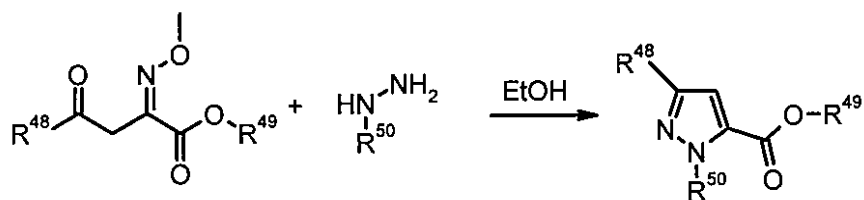


【0059】

10

7) W. T. Ashton, J. Heterocycl. Chem. (1993年) 30巻、307頁。

【化 10】

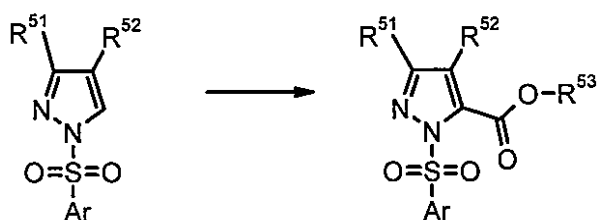


20

【0060】

8) K. I. Bookermilburn, Synlett (1992年) 327頁。

【化 11】

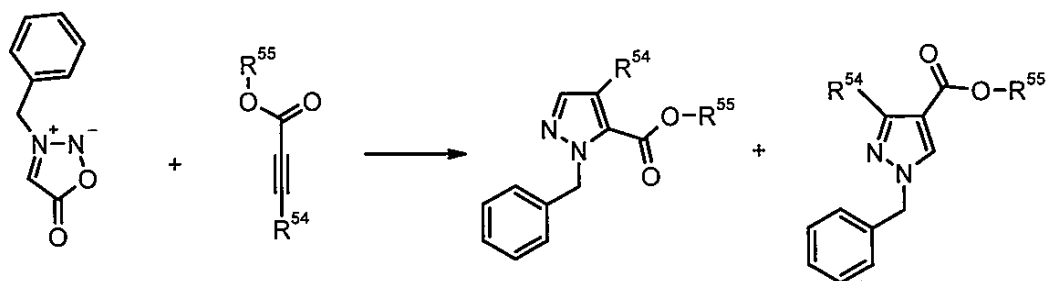


30

【0061】

9) F. Farina, Heterocycles (1989年) 29巻、967頁。

【化 12】

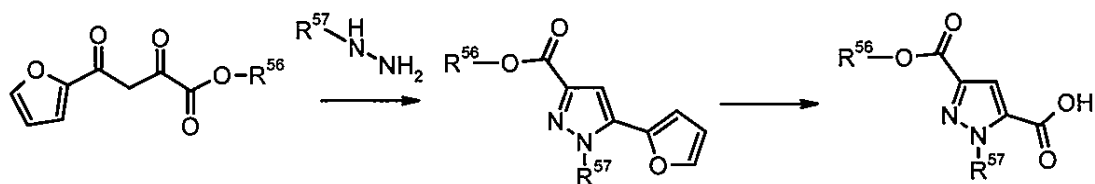


40

【0062】

10) T. Haque, J. Med. Chem. (2002年) 4669頁。

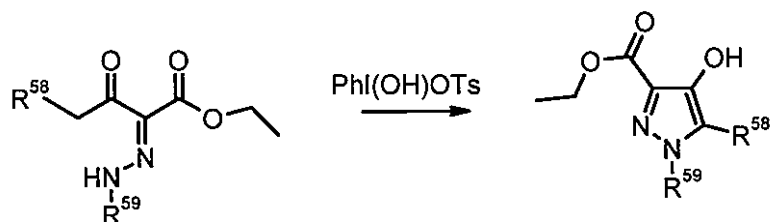
【化13】



【0063】

11) H. V. Patel、Synth. Commun. (1991年) 21巻、1583頁。 10

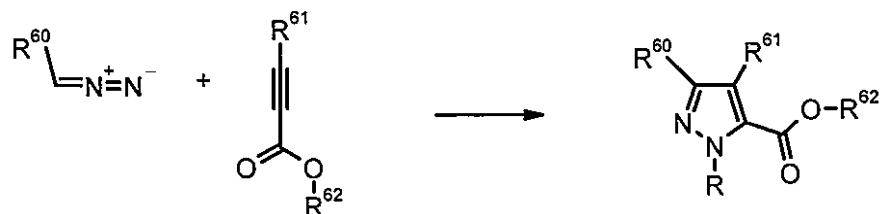
【化14】



【0064】

12) F. Farina、Heterocycles (1989年) 29巻、967頁。 20

【化15】

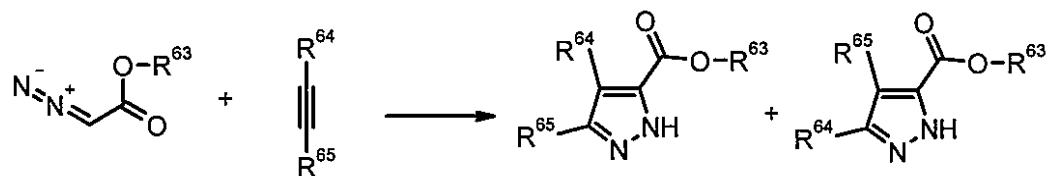


30

【0065】

13) R. Huisgen、J. Am. Chem. Soc. (1979年) 101巻、3647頁。 40

【化16】

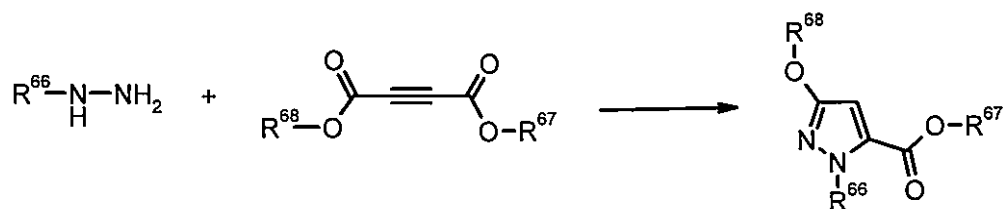


40

【0066】

14) W. Sucrow、Angew. Chem., Int. Ed. (1975年) 14巻、560頁。

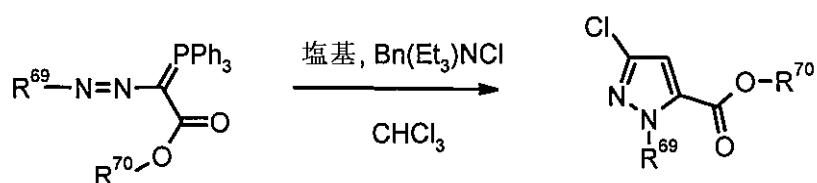
【化17】



【0067】

15) C. Baldoli, J. Heterocycl. Chem. (1989年) 26巻、241頁。

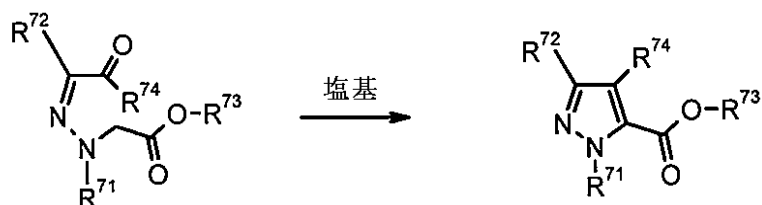
【化18】



【0068】

16) G. M. Pilling, Tetrahedron Lett. (1988年) 29巻、1341頁。

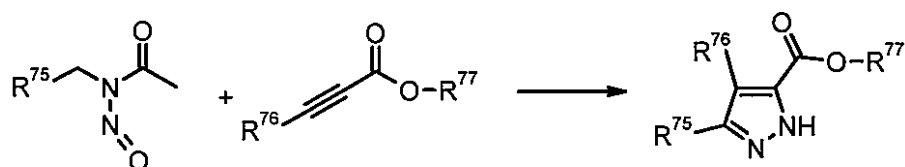
【化19】



【0069】

17) D. Sauer, J. Org. Chem. (1990年) 55巻、5535頁。

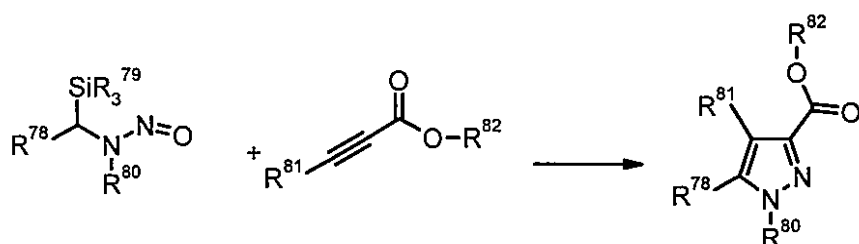
【化20】



【0070】

18) K. Washizuka, Tetrahedron Lett. (1999年) 40巻、8849頁。

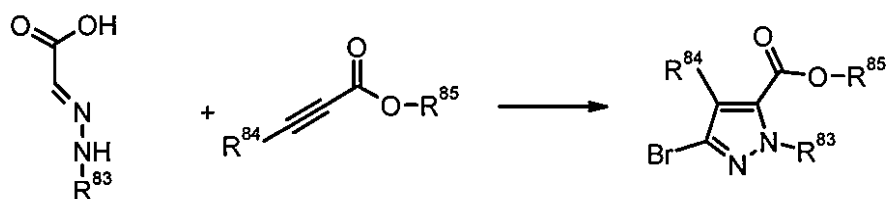
【化21】



【0071】

19) F. Foti, Tetrahedron Lett. (1999年) 40巻、2605頁。

【化22】

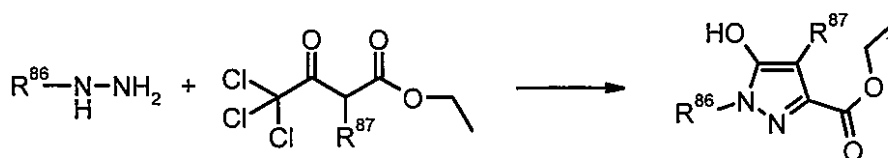


10

【0072】

20) M. Martins, Synthesis (2003年) 15巻、2353頁。

【化23】

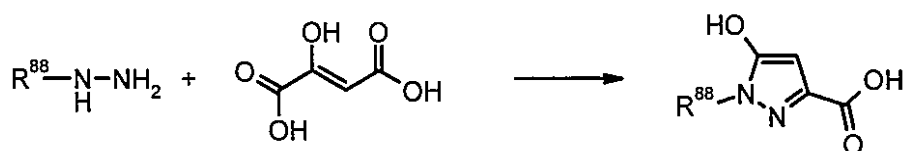


20

【0073】

21) J. Nef, Liebigs Ann. Chem. (1893年) 276巻、231頁。

【化24】

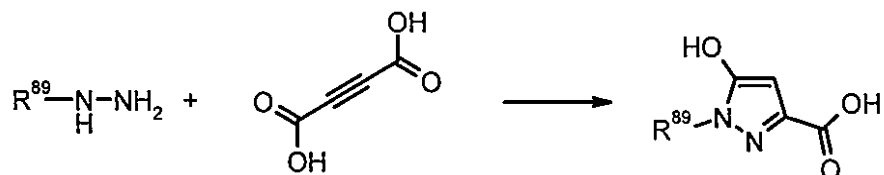


30

【0074】

22) Leighton, J. Am. Chem. Soc. (1898年) 20巻、677頁。

【化25】

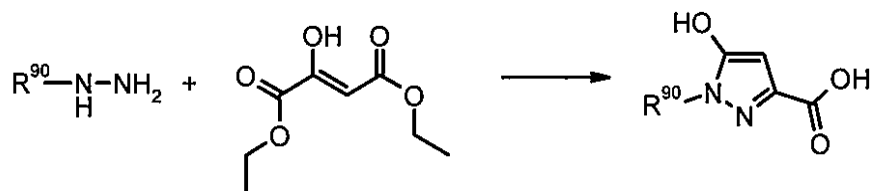


40

【0075】

23) H. Ochi, Chem. Pharm. Bull. (1983年) 31巻、1228頁。

【化 26】



【0076】

必ずしも明確に示されているとは限らないが、特定の場合では、言及された反応による合成の間に位置異性体が出現する。位置異性体のこのような混合物は、例えば分取HPLCのような最新の分離技術によって分離され得る。

10

【0077】

さらに、式Iのピラゾール環系における所望の置換基を得るために、ピラゾールの合成の間に環系に導入された官能基は、化学的に修飾され得る。特に、ピラゾール環系上に存在する置換基は、多様な反応によって修飾され得て、その結果所望の残基を得ることができる。例えば、水素原子を、4位のようなある位置に有するピラゾールは、関連する位置にエステル基を有するピラゾールのケン化およびそれに続く脱炭酸によって得ることができる。ハロゲン原子は、例えば、以下に文献に記載されたような手順に従って導入される。ピラゾールのフルオロ化のために、N-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウムトリフラートを使用することができる(T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. (1990年) 112巻、8563頁; K. Mankora, J. Fluorine Chem. (1988年) 39巻、435頁; R. Storer, Nucleosides Nucleotides (1999年) 18巻、203頁も参照されたい)。他の適したフッ素化試薬も必要に応じて使用され得る。ピラゾールの塩素化、臭素化、またはヨウ素化は、ハロゲン元素との反応によって、またはNCS, NBSもしくはNISのようなN-ハロ-スクシンイミドおよび当業者には既知の多くの他の試薬の使用によって達成される。さらに、適切な手順が、例えば、M. Rodriguez-Franco, Tetrahedron Lett. (2001年) 42巻、863頁; J. Pawlas, J. Org. Chem. (2000年) 65巻、9001頁; Y. Huang, Org. Lett. (2000年) 2巻、2833頁; W. Holzer, J. Heterocycl. Chem. (1995年) 32巻、1351頁; N. Kudo, Chem. Pharm. Bull. (1999年) 47巻、857頁; G. Auzzi, Farmaco, Ed. Sci. (1979年) 34巻、743頁; K. Morimoto, J. Heterocycl. Chem. (1997年) 34巻、537頁; D. Jeon, Synth. Commun. (1998年) 28巻、2159頁によって記載されている。反応条件、試薬、化学量論および置換パターンに応じて、ハロゲンは、3位および/または4位および/または5位に導入される。選択的ハロゲン/金属交換反応によって、または選択的水素/金属交換反応およびそれに続く広範な求電子剤との反応による金属化によって、様々な置換基が複素環核に導入され得る(M. R. Grimmett, Heterocycles (1994年) 37巻、2087頁; V. D. Gardner, J. Heterocycl. Chem. (1984年)、21巻、121頁; D. Butler, J. Org. Chem. (1971年) 36巻、2542頁)。とりわけ、対応するピラズロンは、ハロゲン原子の導入のためには有用な前駆体であり得る。例えば、1H-ピラゾール-3-オールは、例えばオキシ塩化リンを用いることによって、5-クロロ-1H-ピラゾールに変換され得る。5-ブromo-1H-ピラゾールは、オキシ臭化リン、三臭化リンまたは五臭化リンを用いる類似の標準的な手順によって、1H-ピラゾール-3-オールから得ることができる。

20

30

40

【0078】

ピラゾール構造中に存在するハロゲン、ヒドロキシ基(トリフラートもしくはノナフラ

50

ートを介して)または第一級アミン(ジアゾニウム塩を介して)は、または対応するスタンナンおよびボロン酸に相互変換後、パラジウムもしくはニッケル触媒または銅塩のような遷移金属、および例えば以下に示す試薬の使用によってもたらされる、例えば、CN、
 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、エーテル、酸、アミド、アミン、アルキルまたはアリール基のような多様な他の官能基に変換され得る(F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998年; M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998年; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996年; J. Hartwig, Angew. Chem. 1998年, 110巻, 2154頁; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 1999年, 576巻, 125頁; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1999年, 2323頁; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem. 1994年, 37巻, 4347頁; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 1998年, 39巻, 2941頁; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 1998年, 39巻, 2933頁; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994年; F. Qing, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1997年, 3053頁; S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2001年, 123巻, 7727頁; S. Kang, Synlett 2002年, 3巻, 427頁; S. Buchwald, Organic Lett. 2002年, 4巻, 581頁; T. Fuchikami, Tetrahedron Lett., 1991年, 32巻, 91頁; Q. Chen, Tetrahedron Lett. 1991年, 32巻, 7689頁; M. R. Netherton, G. C. Fu, Topics in Organometallic Chemistry 2005年, 14巻, 85~108頁; A. F. Littke, G. F. Fu, Angew. Chem. Int. 編集 2002年, 41巻, 4176~4211頁; A. R. Muci, S. L. Buchwald, Topics in Current Chemistry 2002年, 219巻, 131~209頁)。

【0079】

ピラゾール核中に存在するエステル基は、対応するカルボン酸に加水分解され得て、これは、活性化後、次いで標準的な条件下でアミンまたはアルコールと反応され得る。さらに、これらのエステルまたは酸基は、多くの標準的な手順によって対応するアルコールまで還元され得る。ピラゾールに存在するエーテル基、例えば、ベンジルオキシ基または他の容易に切断され得るエーテル基は、切断されて、ヒドロキシ基を得ることができ、これは次いで多様な薬品、例えば、エーテル化剤または活性化剤と反応されて、他の基によってヒドロキシ基の置換を可能にすることができる。硫黄含有基は、同じように反応され得る。

【0080】

パラレル合成方法論の適用によって、ピラゾール環系に結合された基を修飾するために、合成の過程の間に多様な反応に加えて、パラジウム、ニッケルまたは銅触媒は、極めて有用であり得る。このような反応は、例えば、F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998年; M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998年; J. Tsuji, Palladium Reagents and

Catalysts、Wiley、1996年；J. Hartwig、Angew. Chem. 1998年、110巻、2154頁；B. Yang、S. Buchwald、J. Organomet. Chem. 1999年、576巻、125頁；P. Lam、C. Clark、S. Saubern、J. Adams、M. Winters、D. Chan、A. Combs、Tetrahedron Lett. 1998年、39巻、2941頁；D. Chan、K. Monaco、R. Wang、M. Winters、Tetrahedron Lett. 1998年、39巻、2933頁；J. Wolfe、H. Tomori、J. Sadigh、J. Yin、S. Buchwald、J. Org. Chem. 2000年、65巻、1158頁；V. Farina、V. Krishnamurthy、W. Scott、The Stille Reaction、Wiley、1994年；S. Buchwaldら、J. Am. Chem. Soc. 2001年、123巻、7727頁；S. Kangら、Synlett 2002年、3巻、427頁；S. Buchwaldら、Org. Lett. 2002年、4巻、581頁に記載されている。

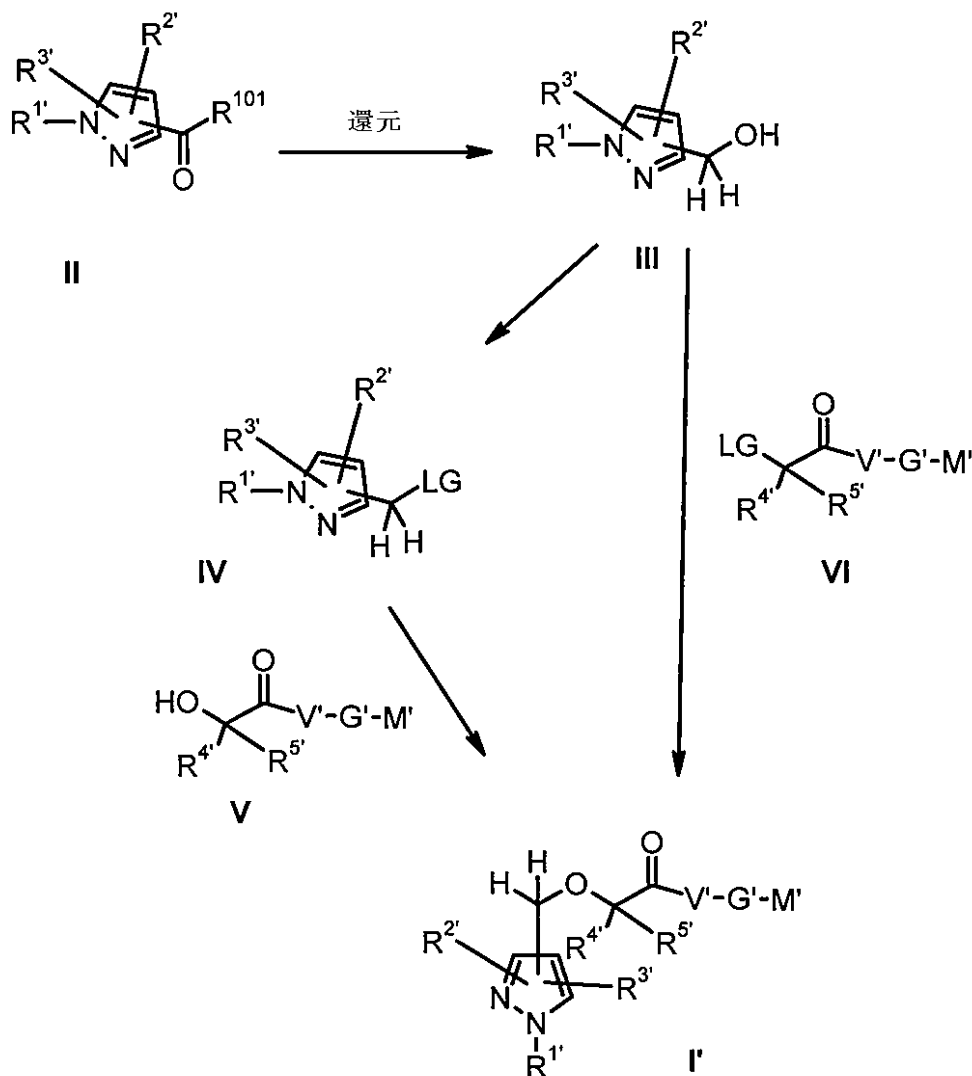
【0081】

官能基の変換のための前述の反応は、さらに、M. Smith、J. March、March's Advanced Organic Chemistry、Wiley-VCH、2001年のような有機化学の教科書およびHouben-Weyl、Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)、Georg Thieme Verlag、Stuttgart、Germany；またはOrganic Reaction、John Wiley & Sons、New York；R. C. Larock、Comprehensive Organic Transformations、Wiley-VCH第2版、1999年；B. Trost、I. Fleming（編集）、Comprehensive Organic Synthesis、Pergamon、1991年；A. Katritzky、C. Rees、E. Scriven、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II、Elsevier Science、1996年のような専門書に、一般に広範に記載されており、反応の詳細および主要な出典文献を見いだすことができる。この場合、官能基がピラゾール環に結合されているという事実のために、特定の状況では、特異的に反応条件を適合させること、または変換反応に原理的には使用することが可能な多様な試薬から、特定の試薬を選択すること、またはさもなければ、所望の変換を達成するための特定の処置、例えば保護基技術を使用することが必要になり得る。しかし、このような場合、適した反応変数および反応条件を見いだすことは、当業者にとってなにも問題は生じない。式Iの化合物中のピラゾール環に結合される構成要素は、それ自体当業者には既知の手順を用いたパラレル合成の方法論を用いた連続的反応工程によって、本明細書に概説された方法を用いて出発ピラゾール誘導体中に導入することもできる。

【0082】

本発明の主題はまた、式Iの化合物を製造する方法であり、以下のスキームで示され、

【化 27】



【0083】

A) 式 I I のピラゾール誘導体の対応するカルボン酸またはカルボン酸エステルを、ヒドロキシメチレン基を有する式 I I I のピラゾール誘導体に還元する工程と、

B 1) 得られた式 I I I のピラゾール誘導体中のヒドロキシメチレン基を、脱離 L G 基への変換によって活性化して、式 I V を得て、それに続いて後者の化合物を式 V のヒドロキシ化合物でエーテル化して、式 I ' のピラゾール誘導体（これは、すでに最終の式 I の化合物であり得る）を得る工程または、

B 2) 得られた式 I I I のピラゾール誘導体を、式 V I のアルキル化化合物（式中、L G は脱離基である）と反応させて、式 I ' のピラゾール誘導体（これは、すでに最終の式 I の化合物であり得る）を得る工程と、

C) 得られた式 I ' の化合物を、任意の基の変換および／または導入によって、場合により修飾して、最終の式 I の化合物を得る工程、および／または該化合物を薬学的に許容されるその塩に変換する工程と、

D) 最終の式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を単離する工程とを含み、

ここで、

式 I I、I I I、I V、V、V I および I ' の化合物において、残基 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 V' 、 G' および M' は、式 I の化合物の通り定義され、保護の形態または前駆体基の形態で官能基がさらに存在することができ、これらは、式 I の化

10

20

30

40

50

合物に存在する最終の基にそれに続いて変換され、

L Gは、例えば、塩素もしくは臭素のようなハロゲン、メタンスルホニルオキシもしくは4 - メチルベンゼンスルホニルオキシのようなスルホニルオキシ基、アジド基、またはジアゾニウム基のような脱離基であり、

$R^{1'}$ は、例えば、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - O - またはHO - である。

【0084】

式IIIの化合物は、例えば、既知の手順および例えば、 BH_3 、 $NaBH_4$ または $LiAlH_4$ のような試薬を用いて、式IIの対応するカルボン酸またはカルボン酸エステルの還元によって得ることができる。

【0085】

式Vまたは式VIの化合物に含有される、式Iのピラゾール誘導体中に存在する構造上の特徴が、先行する工程の間、例えばピラゾール核の合成の間にすでに導入されてはいない場合、それぞれの基は、例えば、当業者には既知の標準的なアルキル化手順によってピラゾール系中に導入され得る。このような反応に使用される出発ピラゾール誘導体IIIは、ヒドロキシメチレン基を有する。前述の基のアルキル化は、例えば、好ましくは K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaH または $KOtBu$ のような塩基の存在下、式VIのアルキル化合物（ここで、L Gは、例えば、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲン、またはトシルオキシ、メシルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシのようなスルホニルオキシ基のような脱離基である）を用いて、標準的な条件下実行される。あるいは、式IIIのピラゾール誘導体のヒドロキシメチレン基は、ハロメチレン基またはトシルオキシメチレン、メシルオキシメチレンもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシメチレンのようなスルホニルオキシメチレン基への変換による、脱離L G基への変換によって活性化され得て、式IVのピラゾール誘導体を得る。これらの式IVのピラゾール誘導体は、次いで、例えば、好ましくは K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaH または $KOtBu$ のような塩基の存在下、式Vヒドロキシ誘導体を用いて、標準的な条件下エーテル化され得る。これらの標準的な手順は、例えば、M. Smith、J. March、March's Advanced Organic Chemistry、Wiley-VCH、2001年；Houben-Weyl、Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry、Georg Thieme Verlag、Stuttgart、Germany；Organic Reactions、John Wiley & Sons、New York；R. C. Larock、Comprehensive Organic Transformations、Wiley-VCH、第2版編集1999年；B. Trost、I. Fleming（編集）、Comprehensive Organic Synthesis、Pergamon、1991年のような覚書に記載されている。

【0086】

L G基は、例えば、ヒドロキシ基であってもよく、アルキル化反応を達成するために、Mitsunobu手順の既知の条件下（O. Mitsunobu、Synthesis 1981年、1巻）、またはさらに改良された手順（A. Tunoori、D. Dutta、G. Gunda、Tetrahedron Lett. 39巻（1998年）8751頁；J. Pelletier、S. Kincaid、Tetrahedron Lett. 41巻（2000年）797頁；D. L. Hughes、R. A. Reamer、J. J. Bergan、E. J. J. Grabowski、J. Am. Chem. Soc. 110巻（1998年）6487頁；D. J. Camp、I. D. Jenkins、J. Org. Chem. 54巻（1989年）3045頁；D. Crich、H. Dyker、R. J. Harris、J. Org. Chem. 54巻（1989年）257頁）によって活性化され得る。

【0087】

本明細書に記載された反応により得られた、式II、III、IV、V、VIおよびI'の化合物は、所望の最終の基をすでに含有している可能性もあり、即ち、 $R^{1'}$ 、 R^2

10

20

30

40

50

、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 G および M は、式Iで定義される R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 G および M 基であり得て、または場合により、式II、III、IV、V、VIおよびI'の化合物中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 G および M 残基は、それに続いて R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 G および M 残基に変換されて、所望の式Iの化合物を得る。したがって、式II、III、IV、V、VIおよびI'の化合物中に含有される R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 G および M 残基は、式Iの化合物中の残基の記号を有している可能性があり、またはさらに、残基はまた、それに続いて式Iの最終の基に変換され得る基の形態で存在する可能性もあり、例えば、官能基は、前駆体基もしくは誘導体の形態、または保護された形態で存在し得る。式Iの化合物の製造の過程において、それぞれの合成工程での望ましくない反応または副反応を減少させるかまたは防止する官能基を、後で所望の官能基に変換される前駆体基の形態で導入すること、または合成の問題に適している保護基方策によって官能基を一時的にブロックすることが、一般に、有利でありまたは必要であり得る。このような方策は、当業者にはよく知られている（例えば、GreeneおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、Wiley、1991年；またはP. Kocienski、Protecting Groups、Thieme、1994年を参照されたい）。前駆体基の例は、シアノ基およびニトロ基である。シアノ基は、後の工程で、カルボン酸誘導体に、または還元によってアミノメチル基に変換され得る。ニトロ基は、接触水素化のような還元によってアミノ基に変換されてもよい。保護基はまた、固体相の意味を有し得て、固体相からの切断は、保護基の除去を表す。このような技術の使用は、当業者には知られている（Burgess K（編集）Solid Phase Organic Synthesis、New York、Wiley、2000年）。例えば、フェノール性ヒドロキシ基は、トリチル-ポリスチレン樹脂に結合され得て、保護基としての機能を果たし、該分子は、合成の後期でトリフルオロ酢酸（TFA）または他の酸による処理によって、この樹脂から切断される。

【0088】

式V、VIおよびI'の化合物中の $-V-G-M$ 残基は、同じまたは異なり得て、例えば、ヒドロキシまたは (C_1-C_4) -アルコキシであり得て、即ち、式V、VIおよびI'の化合物中に存在する $-C(O)-V-G-M$ 基は、例えば、遊離のカルボン酸またはアルキルエステルのようなこれらのエステルであり得る。該基はまた、式 $H-V-G-M$ の化合物とアミドまたはエステルの形成を可能にするカルボン酸の任意の他の活性化された誘導体であり得る。該活性化された誘導体は、例えば、酸クロリド、置換されたフェニルエステルもしくはチオエステルのような活性化されたエステル、イミダゾリドのようなアゾリド、アジドまたは混合酸無水物、例えば、カルボン酸エステルとのもしくはスルホン酸との混合酸無水物であり得る。これらの誘導体は、すべて、カルボン酸から標準的な手順によって製造することができ、式 $H-V-G-M$ のアミンまたはアルコールと標準的な条件下で反応され得る。式VおよびVIの化合物中の $-C(O)-V-G-M$ を表すカルボン酸基 $-COOH$ は、例えば、ピラゾール合成の間にピラゾール系中に導入されたエステル基から、標準的な加水分解手順によって得ることができる。

【0089】

$-C(O)-V-G-M$ 基がアミド基である式Iの化合物は、アミンと、カルボン酸基またはそのエステルもしくはチオエステルである化合物から、一般的なアミド化反応によって製造され得る。特に、アミドの製造のために、カルボン酸基を含有する化合物を、アミンである式 $H-V-G-M$ の化合物と標準的な条件下で、ペプチド合成に使用される一般的なカップリング試薬を使って縮合され得る。このようなカップリング試薬は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）またはジイソプロピルカルボジイミドのようなカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール（CDI）および類似の試薬のようなカルボニルジアゾール、プロピルホスホン酸無水物、 $O-(シアノ-(エト$

10

20

30

40

50

キシカルボニル) - メチレン) アミノ) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム
 テトラフルオロボラート (T O T U)、ジエチルホスホリルシアニド (D E P C)、ビス
 - (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) - ホスホリルクロリド (B O P - C l)、O -
 (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフル
 オロホスファート (H B T U)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1
 , 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (H A T U)、プロ
 モ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (P y b r o p) お
 よび多数のその他のものである。

【0090】

カルボン酸官能基の活性化も、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびペンタ
 フルオロフェノールを用いる、カルボン酸基のペンタフルオロフェニルエステルへの変換
 によって、またはペンタフルオロフェニルトリフルオロアセタート、tert - ブチルペ
 ンタフルオロフェニルカルボナート、ビス (ペンタフルオロフェニル) カルボナート、
 - ペンタフルオロフェニル 4 - メチルベンゼンスルホナート、ペンタフルオロフェニル - テ
 トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、オクタフルオロアセトフェノンのよ
 うな試薬を用いることによって有利に実行されてもよい。例えば、4 - ニトロ - フェニル
 エステルまたは 2 - ニトロ - フェニルエステルのような他のフェニルエステルへの変換に
 よる、カルボン酸官能基の活性化も効果的であり得る。活性化およびそれに続く式 H - V
 ' - G' - M' 基との反応は、通常、不活性な溶媒または希釈剤、例えば、ジクロロメタ
 ン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (T H F)、ジエチルエーテル、n - ヘプタン、
 n - ヘキサン、n - ペンタン、シクロヘキサン、ジイソプロピルエーテル、メチル tert -
 ブチルエーテル、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド (D M F)、N
 , N - ジメチルアセトアミド (D M A)、N - メチルピロリジン - 2 - オン (N M P)、
 ジメチルスルホキシド、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、酢酸エチルまたはこれらの溶
 媒の混合物の存在下、適切な場合には、例えば、カリウム tert - ブトキシドまたはトリ
 ブチルアミンまたはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンまたは N - エ
 チルモルホリンのような塩基を添加して実行される。

【0091】

式 I I、I I I、I V、V、V I および I のピラゾール中に存在する R^{1'}、R^{2'}、
 R^{3'}、R^{4'}、R^{5'} 残基、または残基内の官能基が保護された形態もしくは前駆体基
 の形態で存在する残基は、例えば、当業者には既知の、ピラゾールのアルキル化、アリー
 ル化、アミノ化、エーテル化またはチオエーテル化のためのコンベンショナルな文献の手
 順によって、ピラゾール系中に導入され得る。これらの反応に有用な適切に置換されてい
 るピラゾールは、例えば、ハロゲン、トリフラート、ノナフラート、トシラート、アジド
 、またはジアゾニウム塩のような脱離基を有する。好ましくは、該反応は、K₂CO₃、
 Cs₂CO₃、NaH または KOtBu のような塩基の存在下で実行される。所望の変換
 もまた、ハロゲン、ヒドロキシ基 (トリフラートもしくはノナフラートを介して) もしく
 は第一級アミン (ジアゾニウム塩を介して) により達成され得て、またはピラゾール構造
 中に存在する対応するスタンナン、もしくはボロン酸への相互変換の後パラジウムもしく
 はニッケル触媒もしくは銅塩のような遷移金属および例えば、以下に引用された試薬を使
 って媒介された、例えば、-CN、-CF₃、-C₂F₅、エーテル、酸、アミド、アミ
 ン、アルキルもしくはアリール基のような多様な他の官能基に変換され得る (F . Die
 derich、P . Stang、Metal - catalyzed Cross - Cou
 pling Reaction、Wiley - VCH、1998 年; M . Beller、
 C . Bolm、Transition Metals for Organic Syn
 thesis、Wiley - VCH、1998 年; J . Tsuji、Palladium
 Reagents and Catalysts、Wiley、1996 年; J . Ha
 rtwig、Angew . Chem . 1998 年、110 巻、2154 頁; B . Yang
 、S . Buchwald、J . Organomet . Chem、1999 年、576 巻、
 125 頁; T . Sakamoto、K . Ohsawa、J . Chem . Soc . Per k

10

20

30

40

50

in Trans I、1999年、2323頁；D. Nichols、S. Frescas、D. Marona-Lewicka、X. Huang、B. Roth、G. Gudel'sky、J. Nash、J. Med. Chem.、1994年、37巻、4347頁；P. Lam、C. Clark、S. Saubern、J. Adams、M. Winters、D. Chan、A. Combs、Tetrahedron Lett.、1998年、39巻、2941頁；D. Chan、K. Monaco、R. Wang、M. Winters、Tetrahedron Lett. 1998年、39巻、2933頁；V. Farina、V. Krishnamurthy、W. Scott、The Stille Reaction、Wiley、1994年；F. Qingli、J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1997年、3053頁；S. Buchwald、J. Am. Chem. Soc. 2001年、123巻、7727頁；S. Kang、Synlett 2002年、3、427頁；S. Buchwald、Organic Lett. 2002、4巻、581頁；T. Fuchikami、Tetrahedron Lett. 1991年、32巻、91頁；Q. Chen、Tetrahedron Lett. 1991年、32巻、7689頁；M. R. Netherton、G. C. Fu、Topics in Organometallic Chemistry 2005年、14巻、85～108頁；A. F. Littke、G. F. Fu、Angew. Chem. Int. 編集 2002年、41巻、4176～4211頁；A. R. Muci、S. L. Buchwald、Topics in Current Chemistry 2002年、219巻、131～209頁。

10

20

【0092】

式Iの化合物は、内在性LPAのそのLPA R5受容体への作用に拮抗する、有効なLPA R5アンタゴニストである。特に、式Iの化合物は、有効な血小板、マスト細胞およびミクログリア細胞LPA受容体LPA R5アンタゴニストである。本発明の化合物は、血小板LPA受容体LPA R5の活性化の血小板凝集作用、ヒトマスト細胞のLPA媒介性活性化およびミクログリア細胞のLPA媒介性活性化に拮抗する。さらに、本発明の式Iの化合物は他の有利な特性、例えば、血漿および肝臓中の安定性、ならびにそのアゴニズムまたはアンタゴニズムが意図されていない他の受容体に対する選択性も有する。この優れた選択性は、例えば、不十分な選択性を有する分子について存在する潜在的な副作用を減少することを可能にする。

30

【0093】

本発明の主題はまた、医薬品または医薬として使用するための、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるこれらの塩および/またはこれらのプロドラッグ、ならびに有効量の少なくとも1種の式Iの化合物および/または薬学的に許容されるこれらの塩および/またはこれらのプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される担体、即ち、1種またはそれ以上の薬学的に許容される担体物質または添加剤および/または補助物質または添加物を含み、ヒト、畜または植物保護用途に使用し得る医薬組成物である。

【0094】

式Iの化合物の活性は、例えば、以下に記載されたアッセイ、または当業者には知られている他のin vitroもしくはex vivoアッセイで決定され得る。LPA誘発性の血小板の凝集を阻害する化合物の能力は、文献に記載されたものと類似の方法によって（例えば、HolubおよびWastonのPlatelets: A Practical Approach、236～239頁、Oxford University Press 1996年）、ならびに以下に記載された方法によって測定され得る。これらのアッセイの結果は、本発明の化合物が、血小板LPA受容体LPA R5の機能的アンタゴニストであり、したがって、血小板凝集および血栓形成を阻害するために有用であることを明らかに実証している。マスト細胞またはミクログリア細胞のLPA誘発性活性化を阻害する該化合物の能力はまた、FLIPRシステムを用いることによって測定され得る。

40

【0095】

50

LPA受容体LPA R5アンタゴニストとして、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグは、一般に、LPA R5受容体の活性が役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、またはLPA R5受容体を阻害するもしくは活性を低下させることによって有利に影響を受ける状態の、療法および予防を含めた治療のために、またはLPA受容体LPA R5の阻害もしくは活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治療のために適している。

【0096】

したがって、本発明の主題はまた、LPA受容体LPA R5の阻害、および/または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、および/またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、および/またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害に

10

【0097】

本発明の主題はまた、LPA受容体LPA R5の阻害、および/または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、および/またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、および/またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害に

20

【0098】

LPA受容体LPA R5の阻害は、血小板活性化および血小板凝集に影響を及ぼすので、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグは、一般に、血栓形成を低減するために、または血小板凝集の活性が、役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、もしくは血栓形成を低減することによって有利に影響を受け得る、状態および疾患の療法および予防を含めた治療のために、または血小板凝集系の活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治療のために適している。したがって、本発明の特定の主題は、特に、各人において、有効量の式Iの化合物

30

【0099】

LPA受容体LPA R5の阻害は、マスト細胞活性化に影響を及ぼすので、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグは、一般に、マスト細胞活性化を低減するために、またはマスト細胞の活性が、役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、もしくはマスト細胞活性化を低減することによって有利に影響を受ける、状態および疾患の療法および予防を含めた治療のために、またはマスト細胞系の活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治療のために適している。したがって、本発明の特定の主題は、特に各人において、有効量の式Iの化合物

40

【0100】

LPA受容体LPA R5の阻害は、ミクログリア細胞活性化に影響を及ぼすので、式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグは、一般に、ミクログリア細胞活性化を低減させるために、またはミクログリア細胞の活性が役割を果たし、もしくは望ましくない限度を有するか、もしくはミクログリア細胞活性化を低減させることによって有利に影響を受け得る状態の、療法および予防を含めた治療のために、またはミクログリア細胞系の活性の低下が医師によって望まれている予防、軽減もしくは治療のために適している。したがって、本発明の特定の主題は、特に各人において、有効量の式Iの化合物および/または薬学的に許容される塩および/またはこれらの

50

プロドラッグ、ならびにそのための医薬組成物を投与することによる、ミクログリア細胞の望ましくない活性化の低減または阻害である。

【0101】

本発明はまた、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固のような血栓塞栓性疾患、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症のような心血管障害、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症／子癇、および血栓性血小板減少性紫斑症、ならびに痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、炎症性疼痛のような炎症性障害の発生および進行、血管新生、アテローム血栓症またはアレルギー応答、または再狭窄の療法および予防を含めた治療への使用のための式Ⅰの化合物および／または薬学的に許容されるその塩および／またはそのプロドラッグに関する。

10

【0102】

本発明はまた、LPA受容体LPAR5の阻害のための、または血小板活性化、血小板凝集および血小板脱顆粒に影響を及ぼし、血小板脱凝集、炎症反応を促進するための、および／または上述のもしくは以下の疾患の療法および予防を含めた治療のための、例えば、心血管障害、血栓塞栓性疾患もしくは再狭窄の療法および予防を含めた治療のための医薬品の製造のための、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症／子癇、および血栓性血小板減少性紫斑症、ならびに痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、血管新生、アレルギー応答およびその他のもののような炎症性障害の発生および進行の治療のための、医薬組成物もしくは医薬品の製造のための式Ⅰの化合物および／または薬学的に許容されるその塩および／またはそのプロドラッグの使用に関する。

20

【0103】

本発明はまた、上述のもしくは以下の疾患の療法および予防を含めた治療に使用するための、例えば、心血管障害、血栓塞栓性疾患、アテローム血栓症または再狭窄の治療に使用するための、式Ⅰの化合物および／または薬学的に許容されるその塩および／またはそのプロドラッグ、ならびに前記療法および予防のための方法を含めた、このような目的を目指す治療の方法に関する。

【0104】

血小板のLPA媒介性活性化における、血小板LPA受容体LPAR5の中心的役割のために、本発明はまた、異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法もしくは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)に関連する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、脳卒中、間欠的跛行もしくは冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植、血管狭窄、冠動脈もしくは静脈血管形成術後の再狭窄、長期の血液透析患者のバスキュラーアクセス開通性のメンテナンス、腹部、膝もしくは股関節手術に続いて下肢の静脈に出現する病理性血栓形成、肺血栓塞栓症のリスク、または敗血症性ショック、ある種のウイルス感染症もしくは癌の間に血管系に出現する播種性全身性血管内凝固障害のような疾病状態の、療法および予防を含めた治療において使用するための式Ⅰの化合物および／または薬学的に許容されるこれらの塩に関する。本発明はまた、前記疾病状態の、療法および予防を含めた治療用の医薬品の製造のための、式Ⅰの化合物および／または薬学的に許容されるこれらの塩の使用に関する。

30

40

【0105】

マスト細胞および／またはミクログリア細胞のLPA媒介性活性化における、LPA受容体LPAR5の中心的役割のために、本発明はまた、炎症性疼痛、喘息、血管新生、(a)多発性硬化症、横断性脊髄炎、視神経炎、デビック病のような中枢神経系、および(b)ギラン・バレー症候群のような末梢神経系の脱髄性疾患または慢性炎症性脱髄性多発性神経障害のような疾病状態の、療法および予防を含めた治療に使用するための、式Ⅰの化合物および／または薬学的に許容されるこれらの塩、ならびに前記疾病状態の療法および予防を含めた治療用の医薬品の製造のための、式Ⅰの化合物および／または薬学的に許

50

容されるこれらの塩の使用に関する。

【0106】

式Ⅰの化合物および薬学的に許容されるその塩ならびにそのプロドラッグは、療法もしくは予防のための医薬として、動物に、好ましくは哺乳類に、および特にヒトに投与され得る。これらは、単独で、または1種の別のものとの混合物で、または医薬組成物の形態で投与され得て、これらは、経腸的または非経口的な投与を可能にする。

【0107】

本発明による医薬組成物は、経口的に、例えば、丸剤、錠剤、ラッカー被覆した錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、硬質および軟質ゼラチンカプセル、液剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤またはエアロゾル混合物の形態で投与され得る。投与はまた、例えば、坐薬の形態で直腸内に、または注射液もしくは輸注液、マイクロカプセル、インプラントもしくはロッドの形態で非経口的に、例えば、静脈内に、筋肉内にもしくは皮下に、または例えば、軟膏剤、液剤もしくはチンキ剤の形態で経皮的にもしくは局所的に、または、例えば、エアロゾルもしくは点鼻薬の形態で他の方法で実行され得る。

【0108】

本発明医による薬組成物は、1種またはそれ以上の、式Ⅰの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグに加えて、薬学的に許容される不活性な無機および/または有機担体物質および/または補助物質を使用して、当業者にはそれ自体知られており、精通されている方法で製造される。丸剤、錠剤、被覆錠剤および硬質ゼラチンカプセルの製造のために、例えば、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を使用することが可能である。軟質ゼラチンカプセルおよび坐薬のための担体物質は、例えば、脂肪、ワックス、半固体および液体のポリオール、天然油または硬化油等である。液剤の製造に適した担体物質、例えば、注射液、または乳剤もしくはシロップ剤は、例えば、水、生理食塩水、アルコール、グリセリン、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等である。マイクロカプセル、インプラントまたはロッドのための適した担体物質は、例えば、グリコール酸と乳酸のコポリマーである。医薬組成物は、通常、約0.5重量%から約90重量%の式Ⅰの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグを含有する。医薬組成物中の式Ⅰおよび/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグの活性成分の量は、通常約0.5mgから約1000mg、好ましくは約1mgから約500mgである。

【0109】

式Ⅰおよび/または薬学的に許容されるその塩および/またはプロドラッグの活性成分ならびに担体物質または添加剤に加えて、医薬組成物は、例えば、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味料、着色剤、香料、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝剤物質、溶媒、可溶化剤、デボ作用を達成する薬品、浸透圧を変化させる塩、被覆剤または抗酸化剤のような補助物質または添加物を含有することができる。医薬組成物はまた、2種またはそれ以上の式Ⅰの化合物、および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグを含有することができる。医薬組成物が2種またはそれ以上の式Ⅰの化合物を含有する場合、個々の化合物の選択は、医薬組成物の特定の全体的な薬理学的プロファイルを目的とすることができる。例えば、より短い作用期間を有する極めて強力な化合物は、長期間作用するより低い効力の化合物と組み合わせてもよい。式Ⅰの化合物における置換基の選択に関して容認される柔軟性は、化合物の生物学的および物理化学的特性に関してかなりの制御を可能にし、その結果、このような所望の化合物の選択を可能にする。さらに、少なくとも1種の式Ⅰの化合物および/または薬学的に許容される塩および/またはそのプロドラッグに加えて、医薬組成物はまた、1個またはそれ以上の他の薬学的に、治療的および/または予防的に活性な成分を含有することができる。

【0110】

式Ⅰの化合物を用いる場合、用量は、広い範囲内で変化することができ、通例であり、

医師には知られている通りであり、それぞれ個々の病状における個々の状態に適しているものである。容量は、例えば、使用される特定の化合物に、治療予定の疾患の性質および重症度に、投与の方法およびスケジュールに、または急性か、もしくは慢性の状態が治療されるかどうか、または予防が実行されるかどうかにより決まる。適切な用量は、医学の技術分野では既知の臨床的アプローチを用いて確立される。一般に、約75kgの体重の成人において所望の結果を達成するための1日量は、0.01mg/kgから100mg/kg、好ましくは0.1mg/kgから50mg/kg、特に0.1mg/kgから10mg/kg（それぞれの場合、単位は体重1kg当たりのmg）である。1日量は、特に、比較的多量の投与の場合、数回に、例えば、2、3または4つの部分の投与に分割することができる。通常通り、個体の挙動に応じて、1日量は、示されたものから上方または下方に逸脱する必要があってもよい。

10

【0111】

本発明の化合物はまた、標準または基準化合物として、例えば、LPA受容体LPAAR5の阻害が関与する試験またはアッセイにおける特性標準または対照として有用である。このような化合物は、商業的なキット中で、例えば、LPA受容体LPAAR5が関与する医薬の研究に使用するために提供され得る。例えば、本発明の化合物は、その既知の活性を未知の活性を有する化合物と比較するアッセイにおける基準として使用することができる。これは、アッセイが、適切に実行されたことを実験者に保証し、特に試験化合物が基準化合物の誘導体である場合、比較の根拠を提供することになる。新規のアッセイまたはプロトコルを開発する場合、本発明による化合物は、その有効性を試験するために使用し得る。

20

【0112】

式Iの化合物はまた、有利には、個体の範囲を超える凝集の抑制剤として使用することができる。例えば、有効量の本発明の化合物は、血液サンプルの凝集を防止するために、新たに採血されたサンプルと接触され得る。さらに、式Iの化合物またはその塩は、診断の目的のために、例えば、*in vitro*診断、および生化学研究の補助的なものとして使用され得る。例えば、式Iの化合物は、LPA受容体LPAAR5の存在を同定するアッセイに、または組織を含有するLPA受容体LPAAR5を実質的に純粋な形態に単離するために使用され得る。本発明の化合物は、例えば、ラジオアイソトープで標識され、次いで、LPA受容体LPAAR5に結合された標識化合物は、特定の標識を検出するのに有用な通例の方法を用いて検出され得る。したがって、式Iの化合物またはこれらの塩は、LPAAR5活性の位置または量を*in vivo*、*in vitro*または*ex vivo*で検出するためのプローブとして使用され得る。

30

【0113】

さらに、式Iの化合物は、他の化合物、特に他の医薬活性成分の製造のための合成中間体として使用され得て、これらは、式Iの化合物から、例えば、置換基の導入または官能基の修飾によって入手可能である。

【0114】

本発明において有用な化合物を製造する一般的な合成シーケンスを、以下に示した実施例で詳細に概説されるが、これらは、単に本発明を例示するものであり、範囲または精神のいずれも限定するものではない。当業者であれば、実施例に記載された条件および方法の既知の変形が、本発明の化合物を合成するのに使用され得ることが容易に理解されよう。

40

【0115】

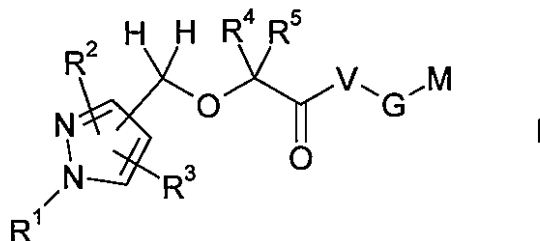
さらに、以下の主題(1)から(12)が、本明細書に開示され、これは、特許請求の範囲の一組によって包含される化合物以外の追加の化合物を含む。追加の化合物は、本発明の化合物の製造のために本明細書に開示されたのと同じ方法によって製造することができる。

【0116】

(1) 任意の立体異性体形態の式Iの化合物

50

【化 28】



[式中、

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、Ar および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、Ar、Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O -、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - O -、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O -、Ar - O - および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^2 および R^3 基は、これらが隣接する環炭素原子に結合されている場合、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているベンゼン環を形成し；

R^4 および R^5 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

V は、 $R^{11} - O -$ および $R^{12} - N(R^{13}) -$ からなる系列から選択され、この場合、G および M は存在せず、

または

V は、 $-N(R^{14}) -$ 、 $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4) -$ アルキル -、 $-O -$ および $-O - (C_1 \sim C_4) -$ アルキルからなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が、 $-N(R^{14}) -$ または $-O -$ の場合、G は直接結合でなく、ならびに

M は、 $R^{11} - O - C(O) -$ および $R^{12} - N(R^{13}) - C(O) -$ からなる系列

から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

【0117】

(2) 主題(1)による、任意の立体異性体形態の式Iの化合物

[式中、

R¹ は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、Ar および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され；

10

R² および R³ は、水素、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、Ar、Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - O - 、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - 、Ar - O - および Ar - (C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

または、R² および R³ 基は、これらが隣接する環炭素原子に結合されている場合、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、シアノおよび(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているベンゼン環を形成し；

20

R⁴ および R⁵ は、水素および(C₁ ~ C₆) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、R⁴ および R⁵ 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている(C₃ ~ C₇) - シクロアルカン環を形成し、

R¹¹、R¹²、R¹³ および R¹⁴ は、水素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

30

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、シアノおよび(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

VはR¹¹ - O - であり、この場合、GおよびMは存在せず、

または

Vは、- N(R¹⁴) - 、- N(R¹⁴) - (C₁ ~ C₄) - アルキル - および - O - (C₁ ~ C₄) - アルキル - からなる系列から選択され、この場合、

40

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、(C₁ ~ C₄) - アルキル、シアノおよび(C₁ ~ C₄) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが- N(R¹⁴) - の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、R¹¹ - O - C(O) - および R¹² - N(R¹³) - C(O) - からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および(C₁ ~ C₄) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそ

50

れ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【0118】

(3) 1つまたはそれ以上の、主題(1)および(2)による、任意の立体異性体形態の式Iの化合物

[式中、

R^1 は、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキル、Ar および Ar - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、Ar、Ar - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - 、($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - 、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキル - O - 、Ar - O - および Ar - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から互いに独立に選択され、

10

または、 R^2 および R^3 基は、これらが隣接する環炭素原子に結合されている場合、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、シアノおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているベンゼン環を形成し；

R^4 および R^5 は、水素および($C_1 \sim C_6$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている($C_3 \sim C_7$) - シクロアルカン環を形成し；

20

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびにN、OおよびSからなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキルおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

30

Vは R^{11} - O - であり、この場合、GおよびMは存在せず、

または

Vは、- N(R^{14}) - および - N(R^{14}) - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - からなる系列から選択され、この場合、

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキルおよび($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが - N(R^{14}) - の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、 R^{11} - O - C(O) - および R^{12} - N(R^{13}) - C(O) - からなる系列から選択され；

40

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【0119】

(4) 1つまたはそれ以上の、主題1から3による、任意の立体異性体形態の式Iの化合物

[式中、

50

R^1 は、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 Ar および $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 Ar 、 $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル -、および $Ar - O -$ からなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^2 および R^3 基は、これらが隣接する環炭素原子に結合されている場合、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているベンゼン環を形成し；

R^4 および R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N 、 O および S からなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

V は $R^{11} - O -$ であり、この場合、 G および M は存在せず、

または

V は、 $-N(R^{14}) -$ および $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - $O -$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、 V が $-N(R^{14})$ の場合、 G は直接結合ではなく、

M は、 $R^{11} - O - C(O) -$ であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている] もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【0120】

(5) 1つまたはそれ以上の、主題(1)から(4)のによる、任意の立体異性体形態の式Iの化合物

[式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 Ar および $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され；

R^2 および R^3 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 Ar - および $Ar - O -$ からなる系列から互いに独立に選択され、

または、 R^2 および R^3 基は、これらが隣接する環炭素原子に結合されている場合、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているベンゼン環を形成し；

R^4 および R^5 は、水素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立

10

20

30

40

50

に選択され、

または、 R^4 および R^5 基は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されている ($C_3 \sim C_7$) - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} および R^{14} は、水素および ($C_1 \sim C_4$) - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

A r は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S からなる系列から選択される1個または2個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で5員または6員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキル、($C_3 \sim C_7$) - シクロアルキルおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

V は R^{11} - O - であり、この場合、G および M は存在せず、

または

V は、- N (R^{14}) - および - N (R^{14}) - ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - からなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、($C_1 \sim C_4$) - アルキルおよび ($C_1 \sim C_4$) - アルキル - O - からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が - N (R^{14}) の場合、G は直接結合ではなく、

M は、 R^{11} - O - C (O) - であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ置換基によって置換されている] もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【0121】

(6) 1つまたはそれ以上の、主題(1)から(5)による、任意の立体異性体形態の式Iの化合物、(これは

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸、

[5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 酢酸、

1 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - シクロペンタンカルボン酸、

2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸、

2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸、

2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸、

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 酪酸、

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオン酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル)
- 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - アセチルアミノ } - メチル) -
安息香酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル)
- 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - ブチリルアミノ } - メチル) -
安息香酸、

4 - ({ 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロ
メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニ
ルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロ
メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニ
ルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル)
- 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - メチル
)- 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフル
オロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ
} - 安息香酸、

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) -
4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 3 - メチル - ブチリルアミノ } -
安息香酸、

4 - { 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメ
チル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安
息香酸、

4 - [2 - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
メトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメ
チル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安
息香酸、

4 - [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ
)- プロピオニルアミノ] - 安息香酸、

4 - [2 - (1 , 3 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオ
ニルアミノ] - 安息香酸、

4 - { 2 - [1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4
- イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - { 2 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H -
ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - [2 - (2 - メチル - 2 H - インダゾール - 3 - イルメトキシ) - プロピオニルア
ミノ] - 安息香酸、

4 - { 2 - [3 - (4 - シクロヘキシル - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾー
ル - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

4 - [2 - (1 - フェニル - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
メトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸、および

4 - [2 - (1 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - プロピオ
ニルアミノ] - 安息香酸

からなる系列から選択される) もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬
学的に許容されるこれらの塩。

【 0 1 2 2 】

(7) 医薬品として使用するための、1つまたはそれ以上の、主題 (1) から (6) によ
る、式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 3 】

(8) L P A 受容体 L P A R 5 の阻害、または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻害、またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、またはミクログリア細胞の活性化の低減もしくは阻害に应答する疾患の治療に使用するための、1つまたはそれ以上の主題(1)から(6)による式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

【 0 1 2 4 】

(9) 血栓塞栓性疾患、深部静脈血栓症、静脈もしくは動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈もしくは大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、心血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症 / 子癇、血栓性血球減少紫斑症、炎症性障害、痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、炎症性疼痛、血管新生、アテローム血栓症、アレルギー応答、または再狭窄の治療に使用するための、1つまたはそれ以上の、主題(1)から(6)による式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

10

【 0 1 2 5 】

(1 0) 異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法もしくは経皮経管冠動脈形成術(P T C A)に関連する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、脳卒中、間欠的跛行、冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植、血管狭窄、冠動脈もしくは静脈血管形成術後の再狭窄、長期の血液透析患者のバスキュラーアクセス開通性のメンテナンス、腹部、膝もしくは股関節手術に続いて下肢の静脈に出現する病理的血栓形成、肺血栓塞栓症のリスク、または敗血症性ショック、ウイルス感染症もしくは癌の間に血管系に出現する播種性全身性血管内凝固障害の治療に使用するための、1つまたはそれ以上の、主題(1)から(6)による式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

20

【 0 1 2 6 】

(1 1) 炎症性疼痛、喘息、血管新生、中枢神経系もしくは末梢神経系の脱髄性疾患、多発性硬化症、横断性脊髄炎、視神経炎、デビック病、ギラン・バレー症候群または慢性炎症性脱髄性多発性神経障害の治療に使用するための、1つまたはそれ以上の、主題(1)から(6)による式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

【 0 1 2 7 】

(1 2) 1つまたはそれ以上の、主題(1)から(6)による式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

30

【 0 1 2 8 】

実施例

化合物の合成の最終の工程において、トリフルオロ酢酸または酢酸のような酸が使用される場合、例えば、トリフルオロ酢酸が酸不安定性保護基、例えば、t B u 基に使用される場合、または化合物が、後処理手順、例えば、冷凍乾燥法の詳細に応じて、場合によりこのような酸を含有する溶離液を用いたクロマトグラフィーによって精製された場合、化合物は、部分的にまたは完全に使用された酸の塩の形態、例えば、酢酸塩、ギ酸塩またはトリフルオロ酢酸塩または塩酸塩の形態で得られた。同様に、例えば、塩基性窒素のような塩基性中心を保持する出発材料または中間体は、遊離の塩基としてまたは、例えば、トリフルオロ酢酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、もしくは塩酸塩のような塩の形態で得られ、使用された。室温は、約 2 0 から 2 5 の温度を意味する。

40

【 0 1 2 9 】

略語

アセトニトリル M e C N

t e r t - ブチル t B u

N , N - ジメチルホルムアミド D M F

N - エチルモルホリン N E M

テトラヒドロフラン T H F

トリフルオロ酢酸 T F A

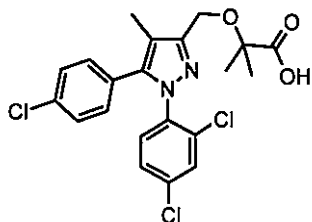
【 0 1 3 0 】

50

〔実施例 1〕

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 2 9】



10

【 0 1 3 1 】

(i) [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノール

5 g の 5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の T H F (1 3 0 m l) 溶液に、ボランの 1 M T H F 溶液 4 0 m l を室温において滴下で添加した。次いで、反応混合物を 1 0 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、2 0 m l のメタノールを注意深く添加した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機層を、1 M 塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。組み合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物を白色固体として得て、さらに精製せずに使用した。収量：4 . 6 g。

20

【 0 1 3 2 】

(i i) 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

1 . 6 g の [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノールの D M F (1 5 m l) 溶液に、8 7 0 m g の水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 %) を室温で添加した。1 5 分後 1 . 6 g のテトラブチルアンモニウムヨードおよび 3 . 4 g の 2 - ブロモ - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを添加し、反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、反応混合物を酢酸エチルで抽出することによって c h e m e l u t (登録商標) カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を n - ヘプタン / 酢酸エチルの勾配で溶出し、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させた。収量：1 . 3 g。

30

【 0 1 3 3 】

(i i i) 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

7 3 5 m g の 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの T H F (1 0 m l) 溶液に、5 1 m g の L i O H の水 (1 m l) 溶液を室温で添加した。1 6 時間後、混合物を 1 M 塩酸の添加によって p H 2 に合わせた。反応混合物を減圧下濃縮し、水層をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相を M g S O ₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 H P L C (C 1 8 逆相カラム、0 . 1 % T F A を含む水 / M e C N 勾配による溶離) によって精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して、白色固体を得た。収量：6 7 7 m g。M S (E S -) : m / e = 4 5 1、クロロパターン。

40

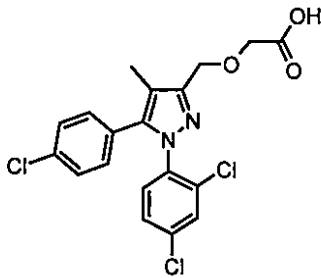
【 0 1 3 4 】

〔実施例 2〕

50

[5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 酢酸

【化 3 0】



10

表題化合物は、実施例 1 に記載されたのと同様に製造された。

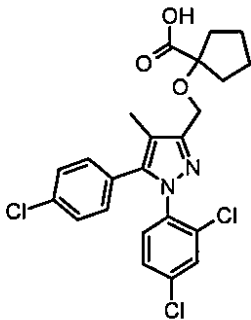
MS (ES -) : m / e = 423、クロロパターン。

【 0 1 3 5】

〔実施例 3〕

1 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - シクロペンタンカルボン酸

【化 3 1】



20

表題化合物は、実施例 1 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES -) : m / e = 477、クロロパターン。

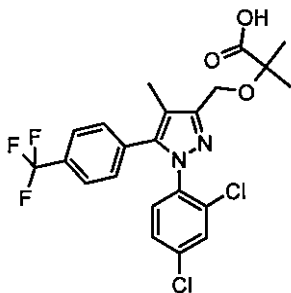
30

【 0 1 3 6】

〔実施例 4〕

2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 3 2】



40

【 0 1 3 7】

(i) リチウム 3 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オラート

118 ml のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(リチウムヘキサメチルジシラジド; メチルシクロヘキサン中 0.9 M) 溶液に、メチルシクロヘキサン(51 ml) 中の 20 g の 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オンを 15 分に

50

わたり滴下で添加し、同時に反応混合物を 15 ~ 25 に維持した。2 時間攪拌後、15 ml のジエチルオキサートを 30 分にわたり滴下で添加し、反応混合物を 16 時間攪拌した。次いで、沈澱した生成物をろ過によって回収し、n - ヘプタンで洗浄した。単離された粗生成物を真空で乾燥した後次の反応工程で使用した。収量：19 g。

【0138】

(ii) 1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

10 g のリチウム 3 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オラート、6.9 g の (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - ヒドラジンヒドロクロリドおよび 74 ml の硫酸 (50%) のエタノール (184 ml) 溶液を 7 時間還流加熱した。室温まで冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を 100 ml の水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を 100 ml の THF に溶解し、1.4 g の LiOH の水 (20 ml) 溶液を室温で添加した。反応混合物を 60 まで 7 時間加熱した。次いで、室温まで冷却した後、混合物を半濃縮塩酸の添加によって pH 1 まで酸性化した。沈澱した生成物をろ過によって回収し、水で洗浄した。残留物をジクロロメタンと共に 2 回およびトルエンと共に 2 回共蒸留した。単離された粗生成物を次の反応工程で使用した。収量：13 g。

【0139】

(iii) [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノール

4.5 g の 1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の THF (30 ml) 溶液に、ボランの 1M THF 溶液 43 ml を室温において滴下で添加した。次いで、反応混合物を 10 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、20 ml のメタノールを注意深く添加した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機層を 1M 塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を組み合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物を白色固体として得て、さらに精製せずに使用した。収量：4.3 g。

【0140】

(iv) 2 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

2 g の [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノールの DMF (15 ml) 溶液に、997 mg の水素化ナトリウム (鉱油中 60%) を室温で添加した。15 分後、1.8 g のテトラブチルアンモニウムヨードおよび 2.9 g の 2 - プロモ - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、反応混合物を酢酸エチルで抽出して、chem elut (登録商標) カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を n - ヘプタン / 酢酸エチルの勾配で溶出し、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させた。収量：1.3 g

【0141】

(v) 2 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

1 g の 2 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの THF (6 ml) 溶液に、232 mg の LiOH の水 (1 ml)

10

20

30

40

50

溶液を室温で添加した。16時間後、混合物を1M塩酸の添加によってpH2に合わせた。反応混合物を減圧下濃縮し、水層をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取HPLC(C18逆相カラム、0.1%TFAを含む水/MeCN勾配による溶離)によって精製した。生成物を含む画分を蒸発させ、凍結乾燥して、黄色固体を得た。収量: 634mg。

MS(ES⁻): m/e = 485、クロロパターン。

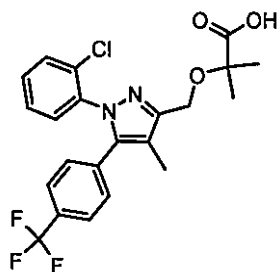
【0142】

〔実施例5〕

2-[1-(2-クロロ-フェニル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-2-メチル-プロピオン酸

10

【化33】



20

表題化合物は、実施例5に記載されたのと同様に製造された。

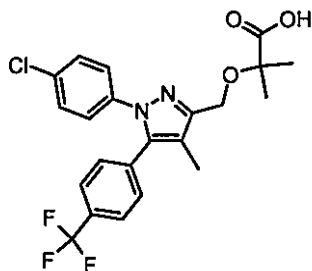
MS(ES⁻): m/e = 451、クロロパターン。

【0143】

〔実施例6〕

2-[1-(4-クロロ-フェニル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-2-メチル-プロピオン酸

【化34】



30

表題化合物は、実施例5に記載されたのと同様に製造された。

MS(ES⁻): m/e = 451、クロロパターン。

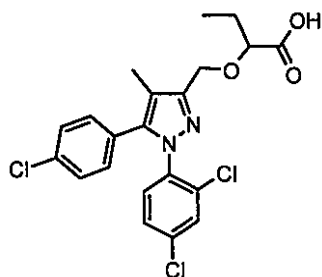
【0144】

〔実施例7〕

2-[5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-酪酸

40

【化 3 5】



10

表題化合物は、実施例 5 に記載されたのと同様に製造された。

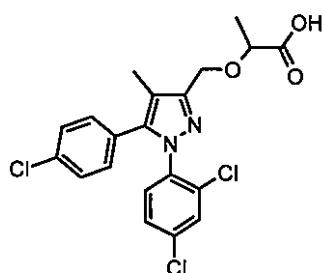
MS (ES-) : $m/e = 452$ 、クロロパターン。

【0145】

〔実施例 8〕

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオン酸

【化 3 6】



20

表題化合物は、実施例 5 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 439$ 、クロロパターン。

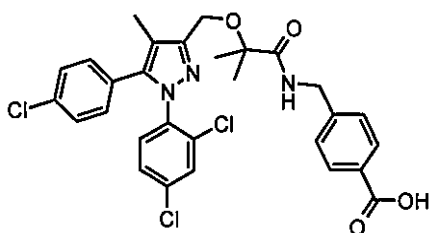
【0146】

〔実施例 9〕

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸

30

【化 3 7】



40

【0147】

(i) [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノール

5 g の 5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の THF (130 ml) 溶液に、ボランの 1 M THF 溶液 40 ml を室温において滴下で添加した。次いで、反応混合物を 10 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、20 ml のメタノールを注意深く添加した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機層を、1 M 塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。組み合わせた有機層を M

50

g S O₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物を白色固体として得て、さらに精製せずに使用した。収量：4.6 g。

【0148】

(ii) 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

1.6 g の [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノールの DMF (15 ml) 溶液に、870 mg の水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) を室温で添加した。15 分後 1.6 g のテトラブチルアンモニウムヨードおよび 3.4 g の 2 - ブロモ - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを添加し、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、反応混合物を酢酸エチルで抽出することによって chem elut (登録商標) カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を n - ヘプタン / 酢酸エチルの勾配で溶出して、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させた。収量：1.3 g。

10

【0149】

(iii) 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸

1.3 g の 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの THF (10 ml) 溶液に、130 mg の LiOH の水 (3 ml) 溶液を室温で添加した。5 時間後、混合物を 1 M 塩酸の添加によって pH 2 に合わせた。反応混合物を減圧下で濃縮し、水層をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相を Mg S O₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。単離された粗生成物を次の反応工程で使用した。収量：1.5 g。

20

【0150】

(iv) 4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸

710 mg の 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸の DMF (5 ml) 溶液に、360 mg の N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (EDC)、345 mg のペンタフルオロフェノールおよび 392 mg の NEM を添加し、反応混合物を室温 3 時間撹拌した。次いで、DMF (5 ml) 中の 353 mg の 4 - アミノメチル - 安息香酸および 540 mg の NEM を添加した。16 時間後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出して chem elut (登録商標) カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1% TFA を含む水 / MeCN 勾配による溶離) によって精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して、白色固体を得た。収量：288 mg。

30

MS (ES -) : m / e = 586、クロロパターン。

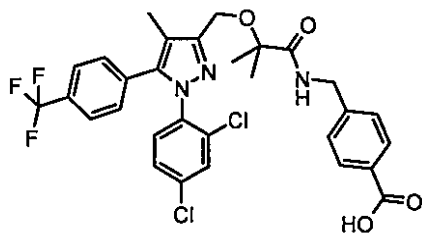
【0151】

〔実施例 10〕

4 - ({ 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸

40

【化 38】



【0152】

10

(i) リチウム 3 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オラート

118 ml のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(リチウムヘキサメチルジシラジド; メチルシクロヘキサン中 0.9 M) 溶液に、メチルシクロヘキサン(51 ml) 中の 20 g の 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オンを 15 分にわたり滴下で添加し、同時に反応混合物を 15 ~ 25 °C に維持した。2 時間攪拌後、15 ml のジエチルオキサラートを 30 分にわたり滴下で添加し、反応混合物を 16 時間攪拌した。次いで、沈澱した生成物をろ過によって回収し、n - ヘプタンで洗浄した。単離された粗生成物を真空で乾燥した後、次の反応工程で使用した。収量: 19 g。

【0153】

20

(ii) 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

10 g のリチウム 3 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オラート、6.9 g の (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ヒドラジンヒドロクロリドおよび 74 ml の硫酸(50%) のエタノール(184 ml) 溶液を 7 時間還流加熱した。室温まで冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留物を 100 ml の水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を 100 ml の THF に溶解し、1.4 g の LiOH の水(20 ml) 溶液を室温で添加した。反応混合物を 60 °C まで 7 時間加熱した。次いで、室温まで冷却した後、混合物を半濃縮塩酸の添加によって pH 1 まで酸性化した。沈澱した生成物をろ過によって回収し、水で洗浄した。残留物をジクロロメタンと共に 2 回およびトルエンと共に 2 回共蒸留した。単離された粗生成物を次の反応工程で使用した。収量: 13 g。

30

【0154】

(iii) [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノール

4.5 g の 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の THF(30 ml) 溶液に、ボランの 1 M THF 溶液 43 ml を室温において滴下で添加した。次いで、反応混合物を 10 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、20 ml のメタノールを注意深く添加した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機層を 1 M 塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。組み合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。生成物を白色固体として得て、さらに精製せずに使用した。収量: 4.3 g。

40

【0155】

(iv) 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

2 g の [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノールの DMF(12 ml) 50

溶液に、997mgの水素化ナトリウム（鉱油中60%）を室温で添加した。15分後、1.8gのテトラブチルアンモニウムヨードおよび2.9gの2-ブロモ-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、反応混合物を酢酸エチルで抽出して、chem elut（登録商標）カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をn-ヘプタン/酢酸エチルの勾配で溶出して、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させた。収量：735mg。

【0156】

(v) 2-[1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-2-メチル-プロピオン酸

10

735mgの2-[1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルのTHF(5ml)溶液に、51mgのLiOHの水(1ml)溶液を室温で添加した。5時間後、混合物を1M塩酸の添加によってpH2に合わせた。反応混合物を減圧下濃縮し、水層をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。単離された粗生成物を次の反応工程で使用した。収量：677mg。

【0157】

20

(vi) 4-({ 2-[1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-2-メチル-プロピオニルアミノ } -メチル) -安息香酸

600mgの2-[1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-2-メチル-プロピオン酸のDMF(9ml)溶液に、283mgのN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)、271mgのペンタフルオロフェノールおよび300mgのNEMを添加し、反応混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、10mlのDMF中の、278mgの4-アミノメチル-安息香酸および424mgのNEMを添加した。16時間後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出して、chem elut（登録商標）カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC(C18逆相カラム、0.1%TFAを含む水/MeCN勾配による溶離)によって精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して、白色固体を得た。収量：204mg。

30

MS(ES-) : m/e = 618、クロロパターン。

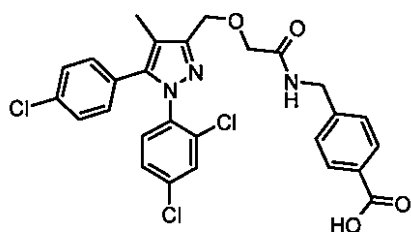
【0158】

〔実施例11〕

4-({ 2-[5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメトキシ]-アセチルアミノ } -メチル) -安息香酸

40

【化39】



表題化合物は、実施例11に記載されたのと同様に製造された。

50

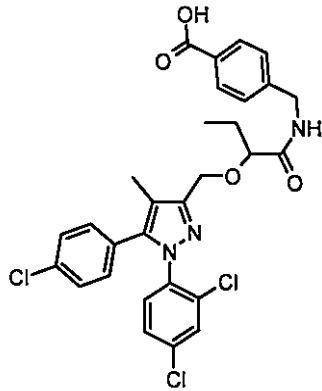
MS (ES-) : $m/e = 556$ 、クロロパターン。

【0159】

〔実施例12〕

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - ブチリルアミノ } - メチル) - 安息香酸

【化40】



10

表題化合物は、実施例11に記載されたのと同様に製造された。

20

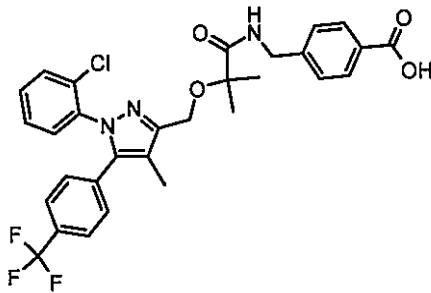
MS (ES-) : $m/e = 586$ 、クロロパターン。

【0160】

〔実施例13〕

4 - ({ 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸

【化41】



30

表題化合物は、実施例11に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 584$ 、クロロパターン。

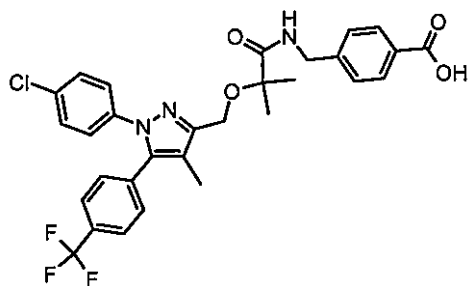
【0161】

〔実施例14〕

4 - ({ 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸

40

【化 4 2】



10

表題化合物は、実施例 1 1 に記載されたのと同様に製造された。

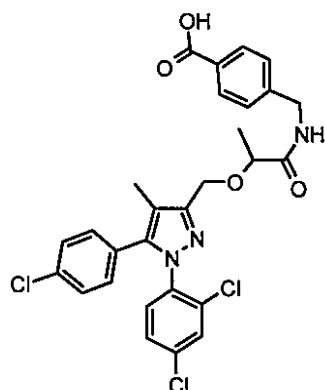
MS (ES-) : $m/e = 584$ 、クロロパターン。

【 0 1 6 2】

〔実施例 1 5〕

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸

【化 4 3】



20

表題化合物は、実施例 1 1 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 570$ 、クロロパターン。

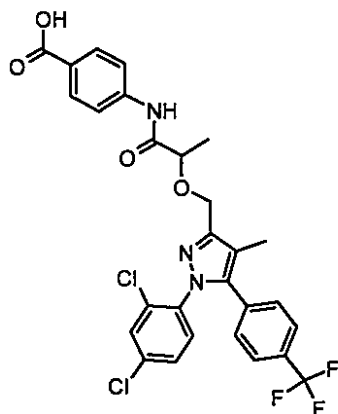
【 0 1 6 3】

〔実施例 1 6〕

4 - { 2 - [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸

30

【化 4 4】



10

【0164】

(i) 4 - (2 - プロモ - プロピオニルアミノ) - 安息香酸メチルエステル

1.1 g の 4 - アミノ - 安息香酸メチルエステルのトルエン (17 ml) 溶液に、2.2 ml のピリジンおよび 1.5 g の 2 - プロモ - プロピオニルプロミドを室温で添加した。16 時間後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出して、chem elut (登録商標) カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を n - ヘプタン / 酢酸エチルの勾配で溶出して、シリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させた。収量：2 g。

20

【0165】

(ii) 4 - { 2 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸

100 mg の [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノールの DMF (3 ml) 溶液に、54 mg の水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) を室温で添加した。15 分後、100 mg のテトラブチルアンモニウムヨードおよび 117 mg の 4 - (2 - プロモ - プロピオニルアミノ) - 安息香酸メチルエステルを添加し、反応混合物を 80 °C まで 8 時間加熱した。室温まで冷却した後、1 M 塩酸水溶液で希釈し、反応混合物を酢酸エチルで抽出することによって chem elut (登録商標) カートリッジを通してろ過した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、0.1 % TFA を含む水 / MeCN 勾配による溶離) によって精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して、白色固体を得た。収量：24 mg。

30

MS (ESI-) : m/e = 590、クロロパターン。

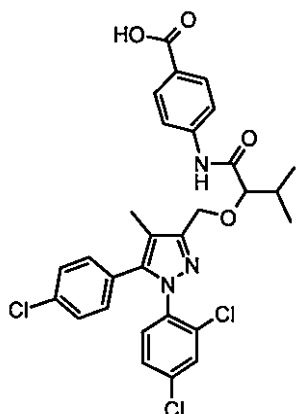
【0166】

〔実施例 17〕

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - 3 - メチル - ブチリルアミノ } - 安息香酸

40

【化 4 5】



10

表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 584$ 、クロロパターン。

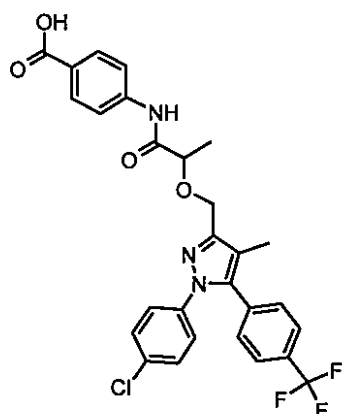
【0167】

〔実施例 18〕

4 - { 2 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸

20

【化 4 6】



30

表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

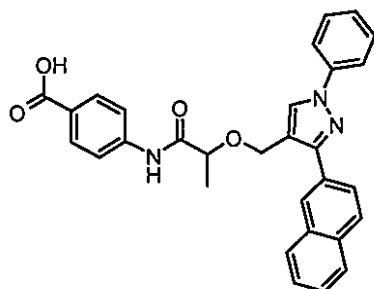
MS (ES-) : $m/e = 556$ 、クロロパターン。

【0168】

〔実施例 19〕

4 - [2 - (3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

【化 4 7】



40

表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

50

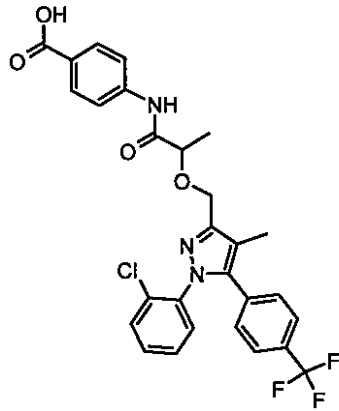
MS (ES-) : $m/e = 590$ 。

【0169】

〔実施例20〕

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸

【化48】



10

表題化合物は、実施例16に記載されたのと同様に製造された。

20

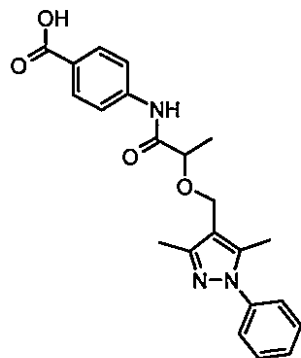
MS (ES-) : $m/e = 556$ 、クロロパターン。

【0170】

〔実施例21〕

4 - [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

【化49】



30

表題化合物は、実施例16に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 392$ 。

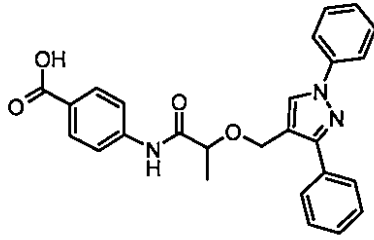
【0171】

40

〔実施例22〕

4 - [2 - (1 , 3 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

【化 5 0】



表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

10

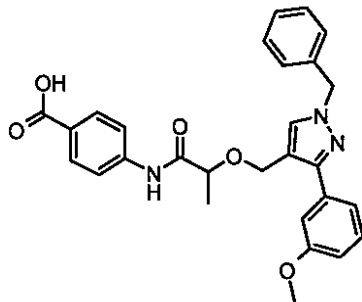
MS (ES-) : $m/e = 440$ 。

【0172】

〔実施例 23〕

4 - { 2 - [1 - ベンジル - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸

【化 5 1】



20

表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 484$ 。

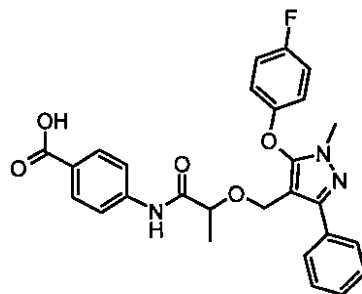
【0173】

〔実施例 24〕

4 - { 2 - [5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸

30

【化 5 2】



40

表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

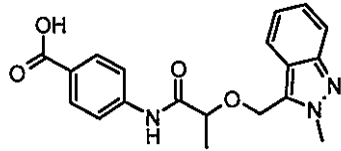
MS (ES-) : $m/e = 488$ 。

【0174】

〔実施例 25〕

4 - [2 - (2 - メチル - 2 H - インダゾール 3 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

【化 5 3】



表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 352$ 。

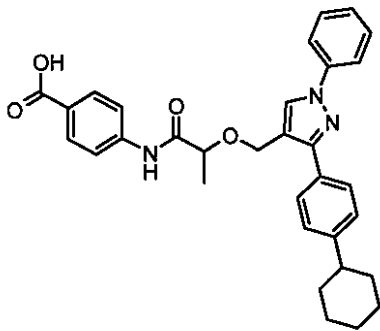
【0175】

10

〔実施例 26〕

4 - { 2 - [3 - (4 - シクロヘキシル - フェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸

【化 5 4】



20

表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : $m/e = 522$ 。

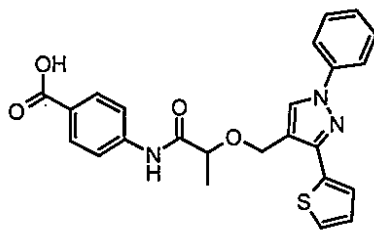
【0176】

〔実施例 27〕

4 - [2 - (1 - フェニル - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

30

【化 5 5】



表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

40

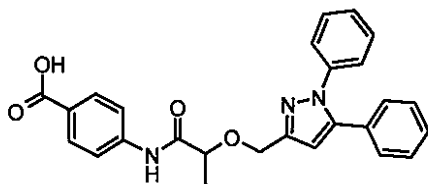
MS (ES-) : $m/e = 446$ 。

【0177】

〔実施例 28〕

4 - [2 - (1 , 5 - ジフェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - プロピオニルアミノ] - 安息香酸

【化 56】



表題化合物は、実施例 16 に記載されたのと同様に製造された。

MS (ES-) : m/e = 440。

【0178】

10

薬理学的試験

式 I の化合物の LPA 受容体 LPAR5 を阻害するまたはそれに結合する能力は、細胞の機能への影響を決定することによって評価することができる。このような化合物のこの能力は、シングルキュベットを用いる Born 法のような血小板凝集アッセイ、ならびにマスト細胞およびミクログリア細胞のためには、Molecular Devices Inc. による Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR) アッセイで評価される。

【0179】

A) 洗浄ヒト血小板 (血小板) に対する凝集アッセイ

それぞれが 1 / 10 の体積の緩衝クエン酸塩を含有する 3 × 20 ml の注射器を用いて、健康なボランティアから全血を収集した。抗凝固剤処置された全血を 50 ml ポリプロピレンコニカルチューブ (チューブ当たり 30 ml) に移した。チューブを遠心ブレーキを用いずに、150 × g において室温で 10 分間遠心分離した。この手順により、細胞成分の下相および血小板に富む血漿 (PRP) の上清 (上相) が生じた。PRP 相を各チューブから回収し、各提供者に対してプールした。第 1 の遠心分離の後に細胞成分の持越しを回避するために、約 5 ml の PRP をチューブ中に残した。血小板濃度を ABX Micros 60 カウンターを用いて決定した。PRP 相を 50 ml チューブに移した。室温に 10 分放置させた後、PRP 1 ml 当たり、1 μl PGI₂ (トリス-HCl 中 1 mM / pH 8.8) および 180 μl ACD/A を添加した。次いで、PRP を新規の 10 ml チューブに移し、500 × g で 10 分間遠心分離した。遠心分離後、細胞の沈渣がチューブの底に見える。上清を注意深く廃棄し、次いでヒト血小板からなる細胞の沈渣を 10 ml 緩衝液 T (緩衝液 T 組成: 145 mM NaCl、5 mM KCl、0.1 mM MgCl₂ × 6 H₂O、15 mM HEPES、5.5 mM グルコース、pH 7.4) に溶解した。この溶液中の血小板濃度を決定し、緩衝液 T を添加して、1 ml 当たり 3.5 × 10⁵ 個の血小板の最終濃度を得た。

20

30

【0180】

室温で 10 分後、血小板溶液 1 ml 当たり PGI₂ 1 μl を添加し、新規の 10 ml チューブ中に移した。遠心分離工程、500 × g で 10 分の後、上清を廃棄し、血小板を緩衝液 T 1 ml 当たり 3.5 × 10⁵ 個の血小板の最終濃度まで緩衝液 T に再懸濁させた。使用の前に、血小板を含有する緩衝液を室温で 30 分間平衡にさせた。ヒト血小板凝集アッセイを Platelet Aggregation Profiler (登録商標) (PAP-4 または -8E、BIO/Data Corporation) を用いて、シングルユースキュベット中で実行した。単回の実験に対して、320 μl の血小板溶液をアッセイキュベット中に移し、20 μl のクエン酸カルシウム溶液 (H₂O 中 10 mM) および 20 μl のフィブリノーゲン溶液 (20 mg / ml H₂O) を添加した。凝集アッセイを 37 °C のアッセイキュベット中で、1,200 rpm の撹拌をしながら実行した。EC₅₀ を決定するために、8 個のアッセイキュベットに上記のように、異なる濃度の LPA を加えた。凝集を 6 分にわたり 37 °C において 1,200 rpm (1 分当たりの回転数) の撹拌で測定した。アッセイの結果を活性化 % として表し、6 分にわたる吸収の最大凝集 (Tmax) または曲線下面積 (AUC) を用いて計算した。試験化合物の阻害作用 (I

40

50

IC_{50})を最大凝集の低下として決定した。1200rpmの撹拌で37℃において5分の試験化合物のインキュベーション時間による実験を開始する前に、試験化合物を添加した。本発明の例示的な化合物に対する、ヒト洗浄血小板を用いた上記の血小板凝集アッセイの IC_{50} データを表1に示す。

【0181】

【表1】

表1

実施例	$IC_{50}(\mu M)$	実施例	$IC_{50}(\mu M)$
7	4.7	12	4.3
8	4.1	15	6.5
9	2.9	17	15.9

10

【0182】

B) ヒトマスト細胞系HMC-1およびマウスのミクログリア細胞系BV-2における、細胞内 Ca^{2+} 放出の決定のためのFluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR)アッセイの使用

LPA受容体LPAR5を阻害するまたはそれに結合する式Iの化合物の能力を、ヒトまたは動物の細胞における、細胞内 Ca^{2+} 放出を決定することによって評価することができる。式Iの化合物のLPAの活性化ポテンシャルおよび抑制性作用の解析のために、高いLPAR5発現を有する2種の細胞系、ヒトマスト細胞系HMC-1およびマウスのミクログリア細胞系BV-2(図1および2)を使用した。96ウェルフォーマットにおいて、ヒトマスト細胞を用いるFLIPRアッセイのために、フラスコ培養からのHMC-1懸濁細胞を回収し、再懸濁させ、カウントした。 1.4×10^6 個のHMC-1細胞を新規の50mlチューブに移し、 $540 \times g$ で3分間遠心分離した。チューブの底で得られた細胞沈渣を15mlの添加液(添加液は、HBSS緩衝液(pH7.4)、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、 $2 \mu M$ FLUO-4 dyeを含有していた; HBSS緩衝液(pH7.4)は、 $1 \times HBSS$ 、20mM HEPES、0.01% Pluronic F-127、2.5mMプロベニシドを含有していた)で再懸濁させた。

20

30

【0183】

添加液中の細胞を37℃で45~60分間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を $540 \times g$ で3分間遠心分離し、21mlのHBSS緩衝液(pH7.4)で再懸濁させた。ポリ-D-リシン被覆96ウェルプレートの各ウェルを150 μl の細胞溶液で充填し、100000細胞/ウェルに相当する。96ウェルプレートを100 $\times g$ (ブレーキなしで)2分間遠心分離し、その後37℃で30分の回収時間がくる。この手順の後、細胞をLPA(HBSS pH7.4および0.1% BSA中)で刺激して、HMC-1細胞中のLPAの EC_{50} を決定した。式Iの化合物の抑制作用を決定するために、LPAの添加の10分前に、試験化合物を96ウェルプレート中の細胞に添加した。アッセイの結果を活性化%として表し、活性化の最大ピーク(A_{max})を用いて計算した。本発明の例示的な化合物に対する、ヒトマスト細胞系HMC-1を用いた上記のFLIPRアッセイの IC_{50} データを表2に示す。接着BV-2細胞をポリ-D-リシン被覆96ウェルプレート(100000細胞/ウェル)上に、FLIPRアッセイを実行する前日に播種した。96ウェルプレート中の細胞の密度は、FLIPRアッセイ当日では90%であるべきである。培養液の吸引後、BV-2細胞を添加液と共に37℃で30分間インキュベートし、150 μl のHBSS緩衝液中に37℃で30分間回収した。この手順の後、細胞をLPA(HBSS pH7.4および0.1% BSA中)で刺激して、BV-2細胞におけるLPAの EC_{50} を決定した。式Iの化合物の抑制作用の決定のために、LPAの添加の10分前に、試験化合物を96ウェルプレート中の細胞に添加した

40

50

。本発明の例示的な化合物に対する、マウスのミクログリア細胞系 B V - 2 を用いた上記の F L I P R アッセイの IC_{50} データを表 3 に示す。

【 0 1 8 4 】

【表 2】

表 2

実施例	$IC_{50}(\mu M)$	実施例	$IC_{50}(\mu M)$
1	8.3	13	1.3
3	8.8	14	3.4
4	6.6	15	8.8
7	11.4	16	4.1
8	6.3	17	4.2
9	1.3	18	3.8
10	0.03	20	5.2
11	8.6	22	16
12	6.3		

10

20

【 0 1 8 5 】

【表 3】

表 3

実施例	$IC_{50}(\mu M)$
9	1.8
10	0.2

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 0 5

- (72)発明者 デトレフ・コツィアン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 アンドレアス・エパース
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ヴェルンガルト・チェヒティズキー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 2 8 2 4 3 (W O , A 1)
特表 2 0 1 3 - 5 0 1 0 1 9 (J P , A)
特表 2 0 1 1 - 5 1 3 3 6 7 (J P , A)
特表 2 0 1 1 - 5 1 3 3 6 5 (J P , A)
CAS Registry No.1279877-48-3, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月23日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279842-08-8, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月23日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279845-01-0, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月23日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279828-94-2, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月23日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279874-70-2, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月12日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279835-18-5, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月12日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279832-42-6, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月12日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279831-87-6, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検
索日: 2017年1月12日]Retrieved from: STN
CAS Registry No.1279831-82-1, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2 0 1 1 年 4 月 1 4 日, [検

索日：2017年1月12日]Retrieved from: STN

CAS Registry No.1279830-96-4, DATABASE REGISTRY [ONLINE], 2011年 4月14日, [検

索日：2017年1月12日]Retrieved from: STN

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

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