

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4550417号  
(P4550417)

(45) 発行日 平成22年9月22日(2010.9.22)

(24) 登録日 平成22年7月16日(2010.7.16)

(51) Int.Cl.

<b>C07D 231/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C07D 231/06</b>	<b>C S P Z</b>
<b>A61K 31/415</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A61K 31/415</b>	
<b>A61K 31/559</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A61K 31/559</b>	
<b>A61P 5/24</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A61P 5/24</b>	
<b>A61P 15/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A61P 15/00</b>	

F 1

請求項の数 12 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-537631 (P2003-537631)  
 (86) (22) 出願日 平成14年10月23日 (2002.10.23)  
 (65) 公表番号 特表2005-509632 (P2005-509632A)  
 (43) 公表日 平成17年4月14日 (2005.4.14)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/033964  
 (87) 國際公開番号 WO2003/035064  
 (87) 國際公開日 平成15年5月1日 (2003.5.1)  
 審査請求日 平成17年9月27日 (2005.9.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/336,048  
 (32) 優先日 平成13年10月23日 (2001.10.23)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 309025524  
 メルク セローノ ソシエテ アノニム  
 スイス国, 1267 クワンサン, サント  
 ル アンデュストリエル  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敏  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100111903  
 弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

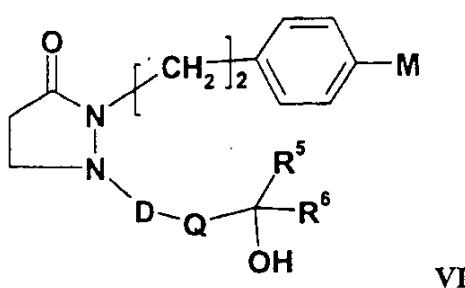
(54) 【発明の名称】プロスタグランジンEP2及び/又はEP4受容体のリガンドとしてのポリアゾリジノン化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

非妊娠症、妊娠疾患及び排卵障害からなる群より選択される疾患を治療するための医薬組成物であって、下記一般式VIの化合物：

## 【化1】



10

[式中、

MはCOXであり、ここでXはOR'であり、R'は水素であり；

Dは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり、ここでn'は2であり；

20

Q は  $(CH_2)_n$  であり、ここで  $n'''$  は 0 又は 1 であり；

$R^5$  は、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキル基であり；

$R^6$  は、分岐又は非分岐の  $C_1 - C_6$  アルキル基、所望により置換されたアリール  $C_1 - C_6$  アルキル基、所望により置換されたヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキル基、所望により置換された  $C_3 - C_6$  シクロアルキル  $C_1 - C_6$  アルキル基、又は、所望により置換された  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

ここで「所望により置換された」とは、1 乃至 3 又は 4 の置換基によって置換されていてもよいことを意味し、該置換基は、ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；ニトロ；アジド；アルカノイル；カルボキシアミド；アルキル基；アルケニル基及びアルキニル基；アルコキシ基；アリールオキシ基；アルキルチオ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；アミノアルキル基；カルボサイクリック・アリール基；アラルキル基；アラルコキシ基；各環が 3 ~ 8 員であり、1 又は複数の N、O 又は S 原子を含む、1 ~ 3 の独立環又は縮合環を有する、ヘテロ芳香族基又はヘテロアリサイクリック基からなる群より選択される】

又は、医薬的に受け入れ可能なその塩を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 2】

前記疾患が非妊娠症又は妊娠疾患であり、1 又は複数の妊娠剤を更に含んでなる、請求項 1 記載の医薬組成物。

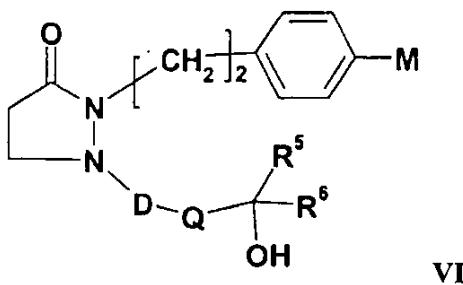
【請求項 3】

前記妊娠剤が、卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone) 及び黄体形成ホルモン (luteinizing hormone) から選択される、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

下記一般式 VI の化合物：

【化 2】



[式中、

M は  $COX$  であり、ここで X は  $OR'$  であり、 $R'$  は水素であり；

D は  $(CH_2)_n$  であり、ここで  $n''$  は 2 であり；

Q は  $(CH_2)_n$  であり、ここで  $n'''$  は 0 又は 1 であり；

$R^5$  は、H 又は  $C_1 - C_6$  アルキル基であり；

$R^6$  は、分岐又は非分岐の  $C_1 - C_6$  アルキル基、所望により置換されたアリール  $C_1 - C_6$  アルキル基、所望により置換されたヘテロアリール  $C_1 - C_6$  アルキル基、所望により置換された  $C_3 - C_6$  シクロアルキル  $C_1 - C_6$  アルキル基、又は、所望により置換された  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

ここで「所望により置換された」とは、1 乃至 3 又は 4 の置換基によって置換されていてもよいことを意味し、該置換基は、ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；ニトロ；アジド；アルカノイル；カルボキシアミド；アルキル基；アルケニル基及びアルキニル基；アルコキシ基；アリールオキシ基；アルキルチオ基；アルキルスルフィニル基；アルキルスルホニル基；アミノアルキル基；カルボサイクリック・アリール基；アラルキル基；アラルコキシ基；各環が 3 ~ 8 員であり、1 又は複数の N、O 又は S 原子を含む、1 ~ 3 の独立環又

10

20

30

40

50

は縮合環を有する、ヘテロ芳香族基又はヘテロアリサイクリック基からなる群より選択される】

並びに、医薬的に受け入れ可能なその塩。

【請求項 5】

$n'''$ が1で； $R^6$ が $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_3 - C_6$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルキル基である請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

$n'''$ が1で； $R^5$ はH、メチル又はエチルで； $R^6$ が $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_3 - C_6$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルキル基である請求項4又は5記載の化合物。

【請求項 7】

$n'''$ が0； $R^5$ がHで； $R^6$ が、-CHR<sup>7</sup>-Wで、式中 $R^7$ がH、又は $C_1 - C_6$ アルキル基で；Wがアリール基又はヘテロアリール基である請求項4記載の化合物。

10

【請求項 8】

$n'''$ が0； $R^5$ がHで； $R^6$ が、-CHR<sup>7</sup>-Wで、式中 $R^7$ がH、又は $C_1 - C_6$ アルキル基で；Wがフェニル基である請求項4記載の化合物。

【請求項 9】

式中 $R^6$ が、-CHR<sup>7</sup>-Wで、式中 $R^7$ がH、又はメチル基；WがH、ハロゲン、-OCF<sub>3</sub>、及び-CF<sub>3</sub>から選択される群により置換される未縮合のフェニル基である請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

20

4 - [ 2 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシオクチル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ) エチル ] 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシノン - 2 - イニル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシノニル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - ( 2 - { 2 - [ ( 2 Z ) - 4 - ヒドロキシノン - 2 - エニル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸；

4 - ( 2 - { 2 - [ ( 2 E ) - 4 - ヒドロキシノン - 2 - エニル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸；

30

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシオクチル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプチル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルオクチル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - { 4 - エチル - 4 - ヒドロキシオクチル } - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルヘプチル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

40

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 , 7 - ジメチルオクチル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルヘキシル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( 3 - シクロブチル - 3 - ヒドロキシプロピル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( ( 4 S ) - ヒドロキシノニル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

4 - { 2 - [ 2 - ( ( 4 R ) - ヒドロキシノニル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸；

50

4 - [ 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( シクロプロピルメチル ) シクロブチル ] - 4 - ヒドロキシブチル } - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ) エチル ] 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ 4 - ( 1 - エチルシクロブチル ) - 4 - ヒドロキシブチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 3 - メチルフェニル ) ブチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ;  
 4 - { 2 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル ) - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル } 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヨードフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ;  
 4 - [ 2 - ( 2 - { 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] ブチル } - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル ] 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ;  
 4 - [ 2 - ( 2 - { 3 - ヒドロキシ - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ブチル } - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル ] エチル ] 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ ( 3 S , 4 S ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルペンチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ 4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ;  
 4 - { 2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル } 安息香酸 ;  
 4 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 R ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルペンチル ] - 5 - オキソピラゾリジン - 1 - イル } エチル ) 安息香酸 ; 並びに、  
 医薬的に受け入れ可能なその塩 ;

から成る群から選択される、請求項4乃至9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項11】

医薬的に受け入れ可能な担体及び請求項4乃至10のいずれか1項記載の1又は複数の化合物の、医薬組成物の製造における使用。

【請求項12】

医薬として使用される請求項4乃至11のいずれか1項記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたピラゾリジノン化合物、及びこうした1又は複数の化合物を利用し又はこれらを含む治療方法、及び医薬的な組成物に関する。本発明の化合物は種々の治療に有益であり、その治療には、早期陣痛、月経困難症、喘息、高血圧、非妊娠症、妊娠症、好ましくない血塊症、子癆前症、又は急癆、好酸性疾患、性的機能障害、骨粗しょう症、及び他の骨破壊疾患(destructive bone disease)又は障害、及びプロスタグランジンEP2及び/又はEP4受容体と関連するその他の疾患又は障害が含まれる。

【背景技術】

【0002】

特定のプロスタノイド受容体及びこれら受容体の調節物質が記載されている。generally Eicosanoids、つまりFrom Biotechnology to Therapeutic Applications(Plenum Press, New York);Journal of Lipid Medicators and Cell Signalling 14:83-87(1996);The British Journal of Pharmacology,112:735-740(1994);PCT applications WO 96/06822, WO 97/00863, WO 97/00864, and WO 96/03380;EP 752421;U.S.Patents 6,211,197 4,211,876 and 3,873,566;and Bennett et al.J.Med.Chem.19(5):715-717(1976)を参照。

10

20

30

40

50

## 【0003】

プロスタグランジンE2(PGE2)の生理作用は、プロスタグランジンE受容体との相互作用により介在されると記載されている。プロスタグランジンEP受容体の4種のサブタイプ、すなわちEP1, EP2, EP3及びEP4が同定された。そのクローニングを含むプロスタグランジンEP2受容体が記載されている。米国特許第5,605,814及び5,759,789を参照。EP2受容体タンパク質にPGE2が結合すれば、cAMPレベルが増大しそれが平滑筋弛緩の要因となることが記載されている。米国特許第5,605,814号を参照。さらにEP4受容体にPGE2が結合すると、cAMPレベルが増大し、それが平滑筋の弛緩に導く。

## 【0004】

さらに、EP2受容体の遺伝的欠失することで、正常な女性の妊娠及び血圧の調節に重要な役割が明示されたことが記載されている。Journal of Clinical Investigation 103(ii):1539-1545(1999)を参照。

10

プロスタグランジンEP2及び/又はEP4受容体と関連した疾患及び障害を治療するための新規な化合物及びその治療方法を有することが望ましい。さらにEP2及び/又はEP4受容体の不適切な作用と関連した疾患及び障害を治療するための新規な化合物を有することが望ましい。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

現在本発明者は、種々の治療に有益な置換されたピラゾリジノン型化合物を見出し、その治療としては、早期陣痛、月経困難症、喘息、高血圧、性的機能障害、骨粗しょう症及び他の骨破壊疾患(destructive bone disease)又は障害、炎症、及びプロスタグランジンEP2及び/又はEP4受容体と関連した他の疾患及び障害の予防、防止及び/又は治療が含まれる。

20

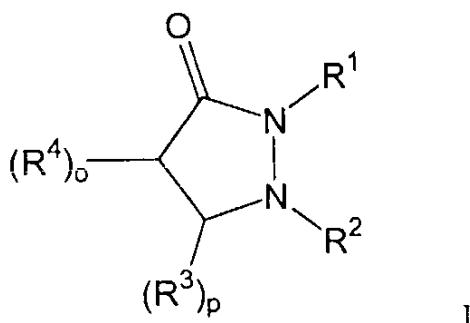
本発明の好ましい化合物は、十分に置換されたピラゾリジノン環窒素を有し、所望により他の環部位(すなわち核(nuclear)の炭素位置)にて1又は2個の非水素置換基を有する。

## 【0006】

通常本発明の治療方法に使用するために好ましいのは、以下の化学式Iの置換されたピラゾリジノン化合物：

## 【化1】

30



40

式中R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立した水素又は非水素置換基で、好ましくは式中R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方又は両方が非水素置換基で、たとえば所望により置換されたアルキル基、好ましくは1から約20の炭素を有し；所望により置換されたアルケニル基、好ましくは2から約20の炭素を有し；所望により置換されたアルキニル基、好ましくは2から約20の炭素を有し；所望により置換されたヘテロアルキル基、好ましくは1から約20の炭素を有し；所望により置換されたヘテロアルケニル基、好ましくは1から約20の炭素を有し；所望により置換さ

50

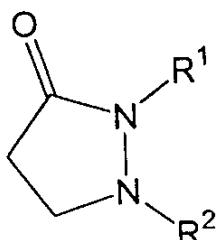
れたヘテロアルキニル基、好ましくは1から約20の炭素を有し；所望により置換されたアルキル基；所望により置換されたヘテロアラルアルキル基；及び所望により置換されたヘテロアリシクリカルキル基；少なくとも1つのR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は非水素が好ましく；

式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>に対し上に定義した水素又は非水素置換基でよく、又は所望により置換されたカルボサイクリック・アリール基；所望により置換されたヘテロアリサイクリック基又は所望による置換されたヘテロアリール基で良く、そして医薬的に受け入れ可能なその塩にて可能である。

## 【0007】

本発明の好ましい化合物は、窒素環原子の一方又は両方だけを置換した化合物（すなわち、核となる炭素が置換されない）を含む、たとえば以下の化学式IIの化合物：

## 【化2】



II

10

20

式中R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、上記化学式Iで定義されたものと同じで、そして好ましくはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の一方又は両方が水素以外で、そして医薬的に受け入れ可能なその塩である。

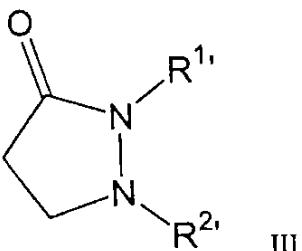
好ましい窒素環置換基には、飽和又は不飽和炭素鎖、たとえばC<sub>1-20</sub>アルキル基、C<sub>2-20</sub>アルケニル基、又はC<sub>2-20</sub>アルキニル基による鎖で、好ましくはその鎖が2,3又は4から約5,6,7,8,9,10,11又は12の炭素を有し；0,1,2又はそれ以上の炭素-炭素の多重結合；及び炭素鎖1又は複数の付加置換基を含み、たとえばヒドロキシ基、C<sub>1-12</sub>アルコキシ基、所望により置換されたカルボサイクリックアリール基、所望による置換されたヘテロアリサイクリック基、又は所望による置換されたヘテロアリール基等があげられる。

こうしたアルキル、アルケニル及びアルキニル鎖の特に好ましい置換基は、所望により置換されたカルボサイクリック基で、特に所望による置換フェニル基にて、たとえばフェニル基が1又は複数のフェニル環置換基を有する。

## 【0008】

より具体的に好ましい化合物は、以下の一般式IIIの化合物を含む：

## 【化3】



III

30

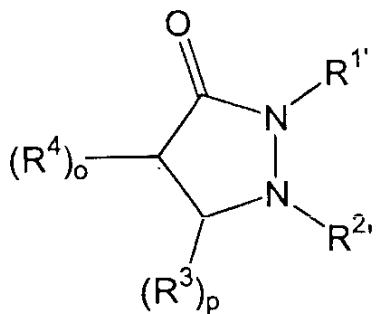
40

式中R<sup>1'</sup>及びR<sup>2'</sup>はそれぞれ独立し、所望により置換されたC<sub>1-20</sub>アルキル基、所望により置換されたC<sub>2-20</sub>アルケニル基、又は所望により置換されたC<sub>2-20</sub>アルキニル基であり；そして医薬的に受け入れ可能なその塩である。

50

さらに適切な化合物は、他のピラゾリジノン環部位にて置換可能であり、たとえば以下の一般式IVの化合物：

【化4】



10

IV

式中R<sup>1'</sup>及びR<sup>2'</sup>は、上記一般式IIIで定義されたものと同一、そして式中R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、上記化学式Iで定義されたものと同一であり；並びに

医薬的に受け入れ可能なその塩である。

【0009】

20

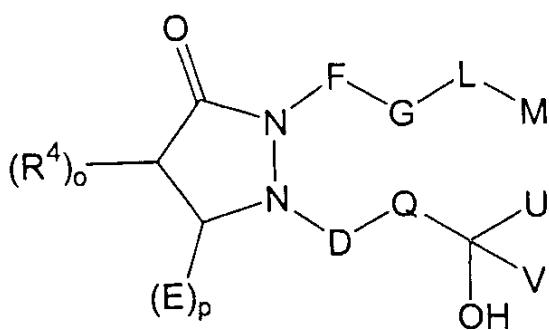
一般式III及びIVの好ましいR<sup>1'</sup>基は、炭素鎖における1又は複数のカルボキシ基、スルフォノ基などの酸性置換基を有する。好ましいR<sup>2'</sup>基は、炭素鎖上に1又は複数のヒドロキシ置換基を有する。特に好ましいR<sup>1'</sup>基は、C<sub>1.8</sub>アルキル基、C<sub>2.8</sub>アルケニル基、又はC<sub>2.8</sub>アルキニル基で、より好ましくはカルボキシ基などの1又は複数の酸性基、又は安息香酸成分などの1又は複数の酸性環状置換基を有するカルボサイクリックアリール基により置換されるC<sub>1.6</sub>アルキル基、C<sub>2.6</sub>アルケニル基又はC<sub>2.6</sub>アルキニル基が含まれる。好ましくはこうしたR<sup>1'</sup>基の置換基は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH及び-CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOHなどの炭素鎖における末端炭素にて置換される。R<sup>2'</sup>基と対照的に、好ましいヒドロキシ置換基は、炭素鎖の非末端の位置(すなわち2級又は3級炭素を提供するため)にて、たとえば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CH(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>及び-CH=CHCH<sub>2</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>などの-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CH<sub>3</sub>である。

30

【0010】

本発明の特に好ましい化合物は、以下の一般式Vの化合物を含む：

【化5】



40

V

式中各R<sup>4</sup>は独立した水素で、所望により置換されたアルキル基、好ましくは1から約20の炭素原子を有する、所望による置換されたカルボサイクリックアリール基、又は所望に

50

よる置換されたヘテロアロマテック基で、好ましくはR基の1個又は両方が、水素である；各Eは独立した水素、ヒドロキシ基で、所望による置換されたアルコキシ基、好ましくは1から約20の炭素原子を有し、所望による置換されたアルキルチオ基、好ましくは1から約20の炭素原子を有し、所望による置換されたアルキルスルフィニル基、好ましくは1から約20の炭素原子を有し、所望による置換されたアルキルスルフォニル基、好ましくは1から約20の炭素原子を有し、そして好ましくはEは水素であり；

【 0 0 1 1 】

$\alpha$ 及び $\beta$ は、それぞれ独立した0,1又は2で、そして好ましくは $\alpha$ 及び $\beta$ は、それぞれ独立した2であり；

Fは、 $-(\text{CH}_2)_n$ で、nが1-6の整数であり；

10

Gは、-C-C-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-で、所望により置換されたカルボサイクリックアリール基又は所望により置換されたヘテロアロマテック基であり；

Lは、 $(CH_2)_n$ で、n'は、0-3の整数であり；

Mは、COX, SO<sub>2</sub>Xで、XはOR'又はNHR''で、そしてR'はH又は所望による置換されたアルキル基、好ましくは1から約12の炭素原子を有し；所望による置換されたテトラゾル；NO<sub>2</sub>；NHSO<sub>2</sub>R；又はNHC(O)Rで、式中RはH又は所望より置換されたアルキル基で、好ましくは1から12の炭素原子を有する；

Dは $(CH_2)_n$ で、nは0-2の整数であり；

( 0 0 1 2 )

Qは $(CH_2)_n$ …で、n'が0又は1で、-CH=CH-、又は所望による置換されたカルボサイクリックアリール基で、好ましくは所望による置換されたフェニル基であり；

20

U及びVは、それぞれ独立し、所望により置換されたアルキル基で、好ましくは1から約20の炭素原子を有し、所望により置換されたアルケニル基で、好ましくは2から約20の炭素原子を有し、所望による置換されたアルキニル基、好ましくは2から約20の炭素原子を有し、所望により置換されたフェニル基などの所望により置換されたカルボサイクリックアリール基であり；並びに

医薬的に受け入れ可能なその塩である。

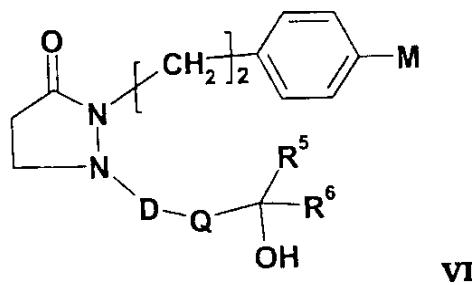
本発明の好ましい化合物は、oとpとの総数が少なくとも1であることを除いて、すなわちピラゾリジノン成分が少なくとも1の非水素環炭素置換基を有することを除いて、各一般式I、IV及びVと同様に定義された一般式I'、IV'及びV'の化合物を含む。

30

[ 0 0 1 3 ]

本発明のより好ましい化合物が、以下の一般式VIの化合物を含む：

【化 6 】



40

式中MはCOXで、XはOR'で、R'は水素であり；

Dは $(CH_2)_n$ で、式中n'は2であり；

Qは、 $(CH_2)_n \dots$ で、 $n' \dots$ が0又は1であり；

$R^5$ はH、又は所望による分岐したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>のアルキル基であり；

50

## 【0014】

$R^6$ は所望により分岐した $C_1$ - $C_6$ アルキル基で、所望により置換されたアリール $C_1$ - $C_6$ のアルキル基、所望により置換されたヘテロアリール $C_1$ - $C_6$ アルキル基で、所望により置換された $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル $C_1$ - $C_6$ アルキル基、又は置換された $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル基である。

本発明の特に好ましい例は、一般式VIによるピラゾリジノン誘導体で、式中Mは、-C(O)OH; Dは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Qは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>…で、式中n'''は、0-1の整数で；R<sup>5</sup>はHで、又は所望による分岐された $C_1$ - $C_6$ のアルキル基、好ましくはH、メチル又はエチルで；R<sup>6</sup>は、所望により分岐された $C_1$ - $C_6$ アルキル基、好ましくはブチル、ペンチル、n-イソブチル、1-メチル・プロピル、所望により置換された $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル $C_1$ - $C_6$ アルキル基、好ましくはシクロブチル、所望により置換された $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、所望により縮合(fused)され、好ましくは非縮合(unfused)され、所望により置換されたベンジル基である。 10

## 【0015】

本発明の他のより好ましい化合物は、一般式VIにて定義された化合物を含み、式中M, n'は、上に明示され、n'''は1, R<sup>5</sup>はH又は所望による置換された $C_1$ - $C_6$ アルキル基；R<sup>6</sup>は所望による分岐された $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくはブチル、ペンチル、n-イソブチル、1-メチル・プロピル、所望により置換された $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル $C_1$ - $C_6$ アルキル基、好ましくはシクロブチル $C_1$ - $C_6$ アルキル基である。

本発明の化合物における他の好ましい基は、一般式VIに明示された化合物を含み、式中M, n''は、上のように明示され、n'''は0で、R<sup>5</sup>はHで；R<sup>6</sup>は-CHR<sup>7</sup>-Wで、式中R<sup>7</sup>はH、又は $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくはH、又はメチル、最も好ましくはHで；Wは所望により置換されたアリール、好ましくはフェニル、置換されたフェニル又は所望による置換されたヘテロアリールである。 20

## 【0016】

本発明の好ましい化合物は、標準的プロスタグランジンEP2及び/又はEP4受容体結合アッセイにおいて良好な結合活性を呈する。こうしたアッセイが、下記のように実施例31及び33において明示した。

上記のように、本発明の化合物は、プロスタグランジンと、特にプロスタグランジンE2と関連する疾患及び障害の治療に有益である。本発明の治療方法では、一般的に本明細書に開示されている1又は複数の化合物の有効量を必要とする哺乳動物に投与することが含まれる。 30

## 【0017】

本発明の1,2-置換5-ピロロリジノン化合物が、(予防療法)早期陣痛、月経不全症、気管支拡張により治療される喘息や他の症状、高血圧、うつ血性心臓疾患、組織又は器官の移植拒絶、好ましくない血塊化や他の望ましくない血小板作用、子癇前症及び/又は急癇、及び好酸球関連疾患に罹っているか又は罹っていると疑われる哺乳動物の治療に特に有益である。さらに本発明の1,2-置換5-ピロロリジノン化合物が、不妊症に罹っているか、罹っていると疑われる哺乳動物、特に不妊症に罹っているメスの治療に有益である。本発明の1,2-置換5-ピロロリジノン化合物が、卵子の疾患に罹っている哺乳動物のメスの治療に特に有益である。さらに本発明の1,2-置換5-ピロロリジノン化合物を、in vitroにおいて妊娠又は移植方法など再生治療を受けるメスに、たとえば濾胞の形成及び熟成化を刺激するよう投与することができる。さらに本発明の置換されたピラゾリジノン化合物は、改良された効果的なIVF治療方法のため、in vitroにおける濾胞、卵母細胞、及び/又は移植前胚子の熟成の付加的媒介物としての用途がある。さらに本発明の化合物は、線維性疾患に関連したオスの勃起障害及びメスの性的覚醒障害を含む、性的機能障害を治療するために有益である。 40

## 【0018】

さらに本発明の好ましい化合物は、望ましくない骨の損傷(たとえば、特に女性における骨粗しょう症)、あるいは骨形成の促進の他に、及びPaget's病など他の骨疾患の治療、移植した骨の治癒又は置換などに有益となろう。 50

さらに本発明の好ましい化合物は、炎症及び／又は自己免疫疾患の治療に有益であり、その治療には、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、及び潰瘍性結腸炎があげられるがそれに制限されない。

【0019】

さらに本発明の化合物は、腎機能障害に罹っているか、又は罹っていると疑われる対象物の治療に有益であり、その対象物には、急性又は慢性腎疾患、糸球体腎炎、又は尿毒症に罹っているか又は罹っていると疑われる哺乳動物が含まれる。

さらに本発明の化合物が、免疫障害に罹っているか、又は罹っていると疑われる対象物を治療するために有益であり、その免疫不全には、ウイルス感染、特にHIV感染などレトロウイルス感染に関連するこうした疾患を含む免疫欠損の疾患又は障害が含まれる。こうした治療に特に有益とされるのは、AIDSに罹っているか又は罹っていると疑われるヒトに対してである。

10

【0020】

さらに本発明の化合物は、たとえば前に収縮され、分離された毛様体筋を弛緩させることにより、対象物の高い眼圧を低下させるために有益と成ろう。緑内症や眼圧の上昇に関連したその他の疾患に罹っているか又は罹っていると疑われる哺乳動物、たとえばヒトなどに特に有益である。さらに本発明の化合物は、眼球の乾燥疾患に罹っているか罹っていると疑われる哺乳動物、特にヒトの治療に有益と成ろう。

さらに本発明の化合物は、対象物の睡眠促進に、たとえば特に65歳以上のヒトなど加齢に関係する可能性のある睡眠障害に罹っているか又は罹っていると疑われる哺乳動物、特にヒトの治療に有益となり得る。

20

【0021】

さらに本発明の化合物は、潰瘍、特に胃潰瘍に罹っているか又は罹っていると疑われる哺乳動物の治療に有益と成り得る。こうした治療を、胃潰瘍を促進する可能性のある抗炎症剤にて治療された患者と関連させて行うことができる。

さらに本発明の化合物を、哺乳動物に対し、皮膚疾患特に乾燥皮膚(魚鱗癬)又は皮膚ラッシュ(skin rush)に罹っているか又は罹っていると疑われる哺乳動物、特にヒトに投与することができる。

【0022】

さらなる観点において、本発明では、特に一般式IからVIのいずれか1式を含む、置換されたピラゾリジノン化合物を使用することが提供され、特に本明細書に記載された疾患又は症状の治療又は予防(予防治療を含む)のための薬品を調製し、その記載された疾患又は症状としては、早期陣痛、排卵の誘発、子宮頸部成熟(cervical ripening)、月経困難症、喘息、高血圧、不妊症、妊娠障害、望ましくない血塊症状、前子瘤、子瘤、好酸性障害、性的機能障害、骨粗しょう症、及び他の骨破壊性疾患又は障害、腎機能障害(急性及び慢性)、免疫欠乏障害又は免疫欠乏病、乾燥性眼疾患、魚鱗癬などの皮膚障害、緑内症と関係するなどの眼内圧力の上昇、睡眠障害、潰瘍；並びに

30

プロスタグランジン及びその受容体と関連した他の疾患及び障害が含まれる。

【0023】

さらなる観点において、本発明では、一般式I, I', III, IV', V及びVIのいずれか1式の化合物を含む置換されたピラゾリジノン化合物を使用して、本明細書記載のような疾患又は症状の治療又は予防(予防治療を含む)のための薬品を調製し、記載された疾患又は症状には、不妊症、早期陣痛、喘息、高血圧、勃起機能障害を含む性的機能障害、骨粗しょう症及び他の骨破壊性疾患又は障害、炎症；並びに

40

プロスタグランジン・EP2受容体と関連した他の疾患及び障害が含まれる。

さらに本発明は、本発明の1又は複数の置換されたピラゾリジノン化合物、及びその組成物として適切な担体を含む医薬組成物を提供する。本発明の他の観点は、以下に記載されている。

本発明の詳細な説明

【課題を解決するための手段】

50

## 【0024】

上記一般式I, I', II, III, IV, IV', V, V' 及びVIの化合物を含む置換されたピラゾリジノン化合物が、種々の疾患の治療とため、特にプロスタグラジン類にて誘発される平滑筋の縮小を抑制することによるなど、プロスタグラジン、特にプロスタグラジンE2受容体と関連する疾患及び障害を治療するために有益である。

本発明の(これらの一般式が、上に明示されているように、式I, I', II, III, IV, IV', V, V' 及びVIの化合物を含む)化合物の適切なアルキル置換基が、典型的に1乃至12の炭素原子を有し、より好ましくは1乃至8個の炭素原子、さらに好ましくは1,2,3,4,5,又は6の炭素原子を有する。本明細書に用いられるように、もちろん環状基が少なくとも3炭素員環を含むことになるが、その以外では修飾されないかぎりアルキル基という語句は、環基と非環基の両方を言及している。本発明の化合物の好ましいアルケニル基及びアルキニル基は、1又は複数の不飽和結合を有し、そして典型的に2乃至約12の炭素原子、より好ましくは2乃至8個の炭素原子、更に好ましくは2,3,4,5,又は6の炭素原子を有する。一般的に直鎖又は分岐した非環基が極めて好ましいが、本明細書に用いられたアルケニル基及びアルキニル基という語句は、環基と非環基の両方を言及している。10

## 【0025】

本発明の化合物の好ましいアルコキシ基は、1又は複数の酸素結合があり、そして1乃至約12の炭素原子を、より好ましくは1乃至約8の炭素原子、そしてさらに好ましくは1,2,3,4,5,又は6の炭素原子を有する基が含まれる。本発明の化合物の好ましいアルキルチオ基は、1又は複数のチオエーテル結合を有し、そして1乃至約12の炭素原子、より好ましくは1乃至約8の炭素原子、そしてさらに好ましくは1,2,3,4,5,又は6の炭素原子を有する基を含む。本発明の化合物の好ましいアルキルスルフニル基は、1又は複数のスルフォキシド(SO)基を有し、そして1乃至約12の炭素原子、より好ましくは1乃至約8の炭素原子、そしてさらに好ましくは1,2,3,4,5,又は6の炭素原子を有する基を含む。20

## 【0026】

本発明の化合物の好ましいアルキルスルフォニル基は、1又は複数のスルフォニル(SO<sub>2</sub>)基を有し、そして1乃至約12の炭素原子、より好ましくは1乃至約8の炭素原子、そしてさらに好ましくは1,2,3,4,5,又は6の炭素原子を有する基を含む。好ましいアミノアルキル基は、1又は複数の1級、2級及び/又は3級アミノ基を有し、そして1乃至約12の炭素原子、より好ましくは1乃至約8の炭素原子、そしてさらに好ましくは1,2,3,4,5,又は6の炭素原子を有する基を含む。2級及び3級アミン基は、一般的に一級アミン成分より有意に好ましい。30

## 【0027】

本発明の化合物の適切なヘテロアロマテック基は、1又は複数のN,0又はS原子を含む、そしてたとえば、8-クマリニルを含むクマリニル、8-キノリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、オキシヂゾリル、トリアゾル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル及びベンゾチアゾルを含むキノリニルが含まれる。本発明の化合物の適切なヘテロアリサイクリック基は、1又は複数のN,0又はS原子を含む、たとえばテトラヒドロフラン、チエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ及びピロロリジニル基を含む。本発明の化合物の適切なカルボサイクリックアリール基は、アリール基を含む分離及び/又は縮合(fused)した多環式化合物を含む单一又は複数の環式化合物を含む。本発明の化合物の典型的なカルボサイクリック・アリール基が、1乃至3の分離した、又は縮合環で、そして6乃至約18炭素環原子を含む。40

## 【0028】

特に好ましいカルボサイクリック・アリール基では、1-ナフチル、2-ナフチルを含むナフチル；ビフェニルフェニル；フェナントリル；アントラシル；及びアセナフェニルナフチルを含む。置換されたカルボサイクリック基は、2-置換フェニル、3-置換フェニル、4-置換フェニル、2,3-置換フェニル、2,4-置換フェニル、及び2,4-置換フェニル；及び5,6及び/又は7部位にて置換されたナフチルを含む置換ナフチルが含まれることが特に適切50

である。

本発明の化合物の適切なアラルキル基は、単環及び多環化合物を含む、アリール基を含む分離した及び／又は縮合した複数の環式が含まれる。典型的にアラルキル基には、1乃至3の分離した又は縮合した環、そして6乃至18の炭素環が含まれる。好ましいアラルキル基には、上記のようにベンジル及びメチレン・エンナフチル(-CH<sub>2</sub>-ナフチル)、及び他のカルボサイクリック・アラルキル基が含まれる。

【0029】

本発明の化合物の適切なヘテロアラルキル基は、分離し及び／又は縮合したヘテロアラルキル基を含む多環化合物を含む、ここにそうした基が、アルキル結合部に置換される単環及び多環化合物を含む。より好ましくはヘテロアラルキル基は、1乃至3の環にて、各環が3乃至8員環で、1乃至3のヘテロ(N,0又はS)原子を有し、そしてアルキル結合部にて置換されるヘテロアレマテック基を含む。アルキル結合部にて置換された適切なヘテロアロマテック基には、例えば8-クマリニルを含むクマリニル、8-キノリニルを含むキノリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、オキシジゾリル、トリアゾル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル及びベンゾチアゾルが含まれる。

【0030】

本発明の適切なヘテロアリシクリカルキル基は、単環及び多環化合物を含み、ここでこうした基が、アルキル結合部にて置換される。より好ましくは、ヘテロアリシクリカルキル基には、3乃至8員環の1乃至3のヘテロ(N,0又はS)原子を有し、アルキル結合部にて置換される少なくとも1の環が含まれる。アルキル結合部にて置換されるヘテロアリシクリック基には、たとえばテトラヒドロフラニル、チエニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ及びピロリジニル基が含まれる。

【0031】

上記の様に、R<sup>1</sup>,R<sup>1'</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>2'</sup>,R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>,E,G,M,Q,U及びV基は、所望により置換される。「置換された」R<sup>1</sup>,R<sup>1'</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>2'</sup>,R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>,E,G,M,Q,U及びV基又は他の置換基は、1又は複数の利用可能な位置で水素以外の基にて、典型的に1乃至3又は4の位置で本明細書に記載されている1又は複数の適切な基によって置換することができる。「置換された」R<sup>1</sup>,R<sup>1'</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>2'</sup>,R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>基

又は他の置換基には、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードなどのハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；ニトロ；アジド；アシルなどのC<sub>1-6</sub>アルカノイル基などのアルカノイル；カルボキシアミド；1乃至約12の炭素原子、又は1,2,3,4,5又は6炭素原子を有するこれらの基を含むアルキル基；1又は複数の不飽和結合部、及び2から約12の炭素、又は1,2,3,4,5又は6炭素原子を有する基を含むアルケニル基及びアルキニル基；フェノキシなどのアリールオキシ基；1又は複数の不飽和結合部、及び1乃至約12の炭素原子、又は1,2,3,4,5又は6炭素原子を有する基を含むアルコキシ基；1又は複数のチオエーテル結合部、及び1から約12の炭素原子、又は1,2,3,4,5又は6の炭素原子を有するこれら成分を含むアルキルチオ基；1又は複数のスルフィニル結合部、及び1から約12の炭素原子、又は1,2,3,4,5又は6の炭素原子を有するこれら成分を含むアルキルスルフィニル基；1又は複数のスルホニル結合部、及び1から約12の炭素原子、又は1,2,3,4,5又は6の炭素原子を有するこれら成分を含むアルキルスルホニル基；1又は複数のN原子及び1から約12の炭素原子、又は1,2,3,4,5又は6の炭素原子を有する基などのアミノアルキル基；6又はそれ以上の炭素原子を有するカルボサイクリックアリール基；1乃至3の分離した、又は結合した環及び6乃至約18の炭素環原子を有し、ベンジル基が好ましい基であるアラルキル基；1乃至3の分離した、又は結合した環及び6乃至約18の炭素環原子を有し、0-ベンジル基が好ましい基であるアラルコキシ基；又は1乃至3の分離した、又は結合した環にて、環単位で3乃至約8員環で、且つ1又は複数のN,0又はS原子を有する、たとえばクマリニル、キノリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ及びピロリジニル等を含むヘテロアリサ

10

20

30

40

50

イクリック基などが含まれる。

【0032】

R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>1'</sup>,R<sup>2'</sup>基の好ましい置換基、及び本発明の化合物のカルボサイクリック又はヘテロアロマテック基の環式置換基には、ヒドロキシリル；ハロゲン(F,Cl,Br及びI)ヒドロキシリル；アジド；ニトロ；メチル、エチル、プロピル、及びブチルなどの1乃至12炭素を有する所望による置換されたアルキル、イソプロピル、sec-ブチル及びtert-ブチル等の分岐した基、及びハロゲン化アルキル、特に1乃至約6炭素原子を有するフルオロ・アルキル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びブトキシなどの1乃至約12の炭素原子を有する所望によるアルコキシ基；メチルチオ及びエチルチオなどの1乃至約6の炭素原子を有する所望により置換されたメチルスルフィニル(-S(O)CH<sub>3</sub>)及びエチルスルフィニル(-S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)などの1乃至6の炭素原子を有する所望により置換されたアルキルスルフィニル；メチルスルフォニル(-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)など1乃至約6炭素原子を有する所望により置換されたアルキルスルフォニル基；そしてベンジルオキシ(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-)などの所望により置換されたアリールアルコキシ；1又は複数のケト基及びホルミル(-C(=O)H)基、アセチル基などの1乃至約12の炭素原子を有するアルカノイル基などのアルカノイル基が含まれる。  
10

【0033】

本発明の特に好ましい例は、一般式VIによるピラゾリジノン誘導体であり、式中Mは、-C(O)OH;Dは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;Qは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>…で、式中n'''は0又は1；R<sup>5</sup>はH,所望による分岐したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはH又はメチル又はエチル；R<sup>6</sup>は、所望による分岐したC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはブチル、ペンチル、n-イソブチル、1-メチル・プロピル、所望により置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくは置換されたシクロブチルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、所望により置換されたアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくは所望による結合ベンジル、又は所望による置換されたヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである  
20

【0034】

本発明の他の特定する好ましい例は、一般式VIによるピラゾリジノン誘導体であり、式中Mは、-C(O)OH;Dは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;Qは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>…で、式中n'''は1；R<sup>5</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはH、メチル又はエチル；及びR<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはブチル、ペンチル又は1-メチル・プロピル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくは1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル又は1-エチルシクロブチルである。

本発明の特に好ましい例は、一般式VIによるピラロリジノン誘導体であり、式中Mは、-C(O)OH;Dは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;Qは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>…で、式中n'''は0；R<sup>5</sup>はH;R<sup>6</sup>は-CHR<sup>7</sup>-Wで、式中R<sup>7</sup>がH又はメチル、好ましくはH;Wは所望による縮合したアリール、好ましくは所望による縮合したフェニル、好ましくは縮合されないフェニル、好ましくは非置換フェニル又は置換フェニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(ハロゲン、トリフルオロ・メチル、オキソトリフルオロメチルから選択される基により置換される)-CH(CH<sub>3</sub>)PHe,3-クロロ-ベンジル、3-フルオロ-ベンゾイル、3-イオド-ベンジル、3-トリフルオメトキシ・ベンジル、3-トリフルオメチル・ベンジル又は5-メチル-(1,3)ベンゾジオキソルなどの所望による置換されたヘテロアリールである。  
30

【0035】

本発明の別の特に好ましい例は、一般式VIによるピラゾリジノン誘導体であり、式中Mは-C(O)OHで；Dは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;Qは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>…、式中n'''は0であり、R<sup>5</sup>はH;R<sup>6</sup>は-CHR<sup>5</sup>-Wであり、式中R<sup>7</sup>はH；WはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはメチル基により置換されたフェニル基である。  
40

上記のようなアルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル及びアミノアルキル置換基は、ヘテロ原子が、ピラゾリジノン基を含むカルボサイクリック・アリール基又はヘテロアロマテック基、又はヘテロアリサイクリック基などの環状系の直接結合された基、並びにその基のヘテロ原子が、たとえば1乃至4の炭素原子のアルキレン結合により、こうした環状系から離(space)される基が含まれることを理解すべきである。

【0036】

用語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基」は、1乃至5の炭素原子を有する1価の分岐した、又は非分岐アルキル基を指している。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル基などの基により明示される。

用語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-基」は、置換基として3乃至6の炭素原子を有する飽和カルボサイクリック環を有する、上記のようなC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基を指す。例としては、エチル・シクロブチル、シクロプロピレンチル・シクロブチルなどが含まれる。

用語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル」は、3乃至6の炭素原子を有する飽和カルボサイクリック環を指している。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル等が含まれる。

## 【0037】

10

用語「アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基」は、単環(たとえばフェニル)又は縮合した多環(たとえばナフチル)を有する6乃至14の炭素原子のアロマテック・カルボサイクリック基を指している。例としては、フェニル、フェナンスレニル等が含まれる。

用語「アリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基」は、上記のようなアリール置換基を有すC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基を指している。

用語「ヘテロアリール」は、S,N及びOから選択される少なくとも1のヘテロ原子を含む、単環ヘテロアロマテック基、又は2環又は3環縮合環ヘテロアロマテック基を指している。ヘテロアロマテック基の特定例には、所望により置換されたピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、ベンゾフリル、[2,3-ジヒドロ]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾトエニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾジオキソイル、キノリジニル、キナゾリニル、プサラジニル、キノクサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-b]ピリジル、ピリド[3,2-b]ピリジル、ピリド[4,3-b]ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリル、5,6,7,8-tetra-ヒドロイソキノリル、ブリニル、ピテリジニル、カルバゾリル、キサンチエニル又はベンゾキノニル基が含まれる。

## 【0038】

30

用語「ヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル」は、2-フリルメチル、2-チエニルメチル、2-(1H-インドール-3-イル)エチルなどを含むヘテロアリール置換基を有するC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基を指している。

本明細書に用いられる用語「ヘテロアルキル」は、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アルキルスルフィニル及びアルキルスルホニルを含んでいる。本明細書に用いられる用語「ヘテロアルケニル」は、こうしたアルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルホニルを含み、さらに1又は複数の炭素-炭素二重結合、典型的には1又は2の炭素-炭素二重結合を含む。本明細書に用いられる用語「ヘテロアルキニル」は、こうしたアルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルホニルを含み、さらに1又は複数の炭素-炭素三重結合、典型的には1又は2の炭素-炭素三重結合を含む。

## 【0039】

40

用語「酸性置換基」は、本発明の内容で陰イオンを生成する塩基、又はそれに対応する塩又は溶媒和物にて取り出される水素原子を有する基を意味する酸性水素を含む置換基として用いられる。有機物質の酸性及び塩基性の一般的原理は十分理解され、そして酸性置換基の定義の際、理解する必要がある。これらは本明細書に詳細に記載されていない。St reitwieser, A. and Heathcock, C. H. "Introduction to Organic Chemistry, Second Edition" (macmillan, New York, 1981), pages 60-64において、記載されている。一般に本発明の酸性基は、pK値が水のpK値より低く、通常pK=10より低く、典型的にpK=8より低く、しばしばpK=6より低い。これらは、酸性炭素、硫黄、リン及びチッソ、典型的にカルボ

50

キシリック、スルフリック、スルホニック、スルフィニック、ホスホリック及びホスホン酸の中から選択される。酸性置換基の典型的な例は、-CO<sub>2</sub>H, -OSO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>H, -OPO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>及び-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>である。

本発明の特に好ましい化合物は、以下に示す化合物、及びこれらの化合物の医薬的に受け入れ可能な塩を含む。

【0040】

- 4-[2-(2-(3-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-ヒドロキシノン-2-イニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-(2-{2-[(2Z)-4-ヒドロキシノン-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；  
 4-(2-{2-[(2E)-4-ヒドロキシノン-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-5-メチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-エチル-4-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-4,7-ジメチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；

【0041】

- 4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-(3-シクロプロチル-3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-((4S)-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-{2-[2-((4R)-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-[2-(2-{4-[(シクロプロピルメチル)シクロプロチル]-4-ヒドロキシブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-(2-{2-[4-(1-エチルシクロプロチル)-4-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；  
 4-(2-{2-[3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；

【0042】

- 4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸；  
 4-(2-{2-[4-(3-ヨードフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル}安息香酸；  
 4-(2-{2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；  
 4-[2-(2-{3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル]安息香酸；  
 4-(2-{2-[4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；  
 4-[2-(2-{3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル)安息香酸；

リジン-1-イル)エチル]安息香酸；

4-(2-{2-[*(3S,4S)*-3-ヒドロキシ-4-フェニルペンチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；

【0043】

4-(2-{2-[4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；

4-{2-{2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル}安息香酸；

4-(2-{2-[*(4R)*-3-ヒドロキシ-4-フェニルペンチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸；並びに

医薬的に受け入れ可能なその塩]である。

【0044】

本発明の化合物は容易に調製することができる。適切な合成方法を、以下の化学表1,2及び3において明示する。以下のスキームにおいて示される化合物が代表例だけであり、その他種々の化合物には、以下同様の記載方法が使用できることを理解すべきである。さらに幾つかの例におけるスキーム1,2及び3の詳細には、好ましい反応条件が含まれるが、別の条件及び試薬を適切に使用できる。スキーム1において、VはHであり、そしてUは、一般式Vの上記定義された置換基と適宜同一の意味を有し、又は一般式VIからはR<sup>6</sup>である。スキーム2及び3において、置換基V及びUが、これらの置換基が一般式Vの上記定義されたものと適宜同一の意味を有し、又は一般式VIからそれぞれR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>である。

【0045】

下記のスキーム1において、保護されたヒドラジンが、塩基の存在下活性化されたアラルキル基と反応し、置換されたヒドラジン試薬を提供し、それが塩基の存在下にて3-ハロプロピオニル・クロライドなどの試薬との処理によりピラゾリジノン化合物に環化することができる。

ハロ、置換されたスルホニル(たとえばメシリル又はトシリル)などの適切な放出基を有するアルキル試薬などの求核置換を受ける適切な試薬を使用することにより、1位の環状核の窒素(すなわちこれらの基として付加したR<sup>1</sup>又はR<sup>1'</sup>基が、上記式にて特定される)の他の置換を、容易に行うことができる。

さらに核の窒素原子の置換(これらの基として具体的にR<sup>2</sup>及びR<sup>2'</sup>基は、上記式に特定される)が、上記のように形成されるピラゾリジノンの適切な処理により、たとえばスキーム1に示されるようにチッソ保護基(BOC)を酸性除去し、次にMichael試薬と反応させ、好ましいヒドロキシ・アルキル・置換基にケトンを還元することにより行うことができる。別の試薬を使用して、その核窒素の他の置換基、たとえば、-不飽和スルフィニル、スルフォニル、ニトリルなどの他の、-不飽和試薬が提供され、それがさらに所望のように官能化することができる。

【0046】

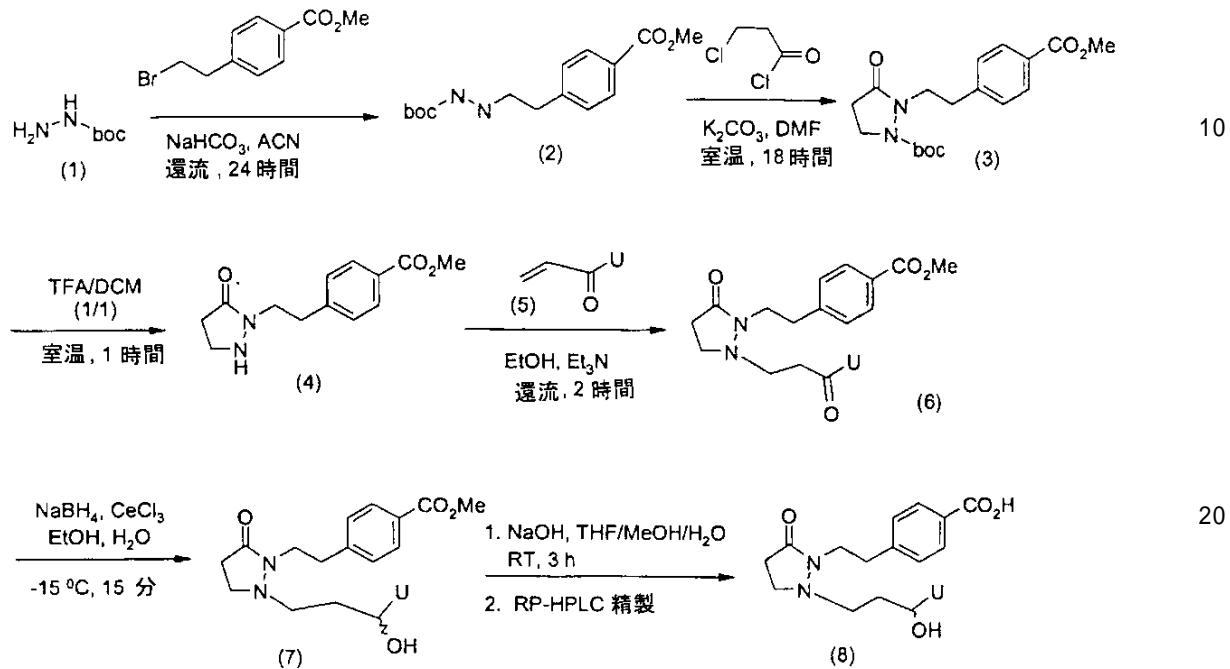
10

20

30

【表1】

## スキーム1

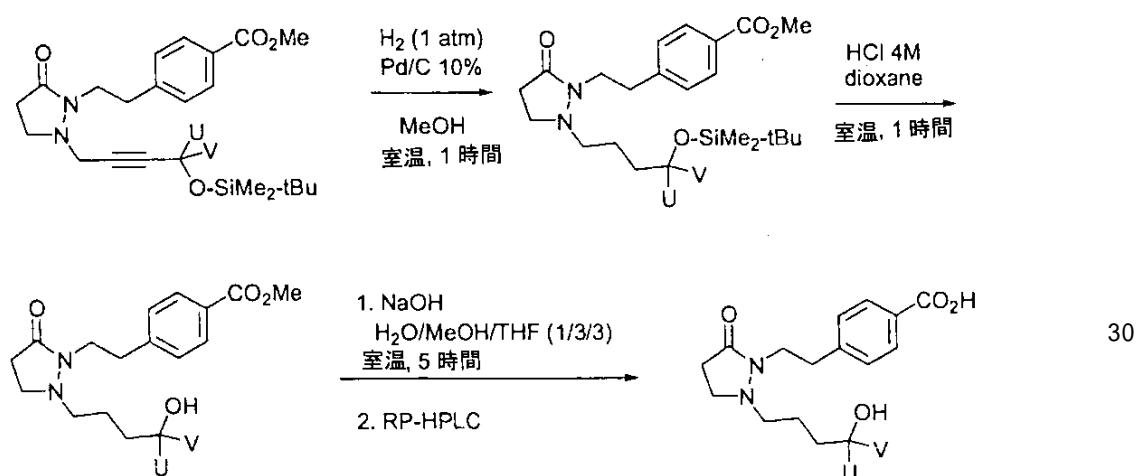
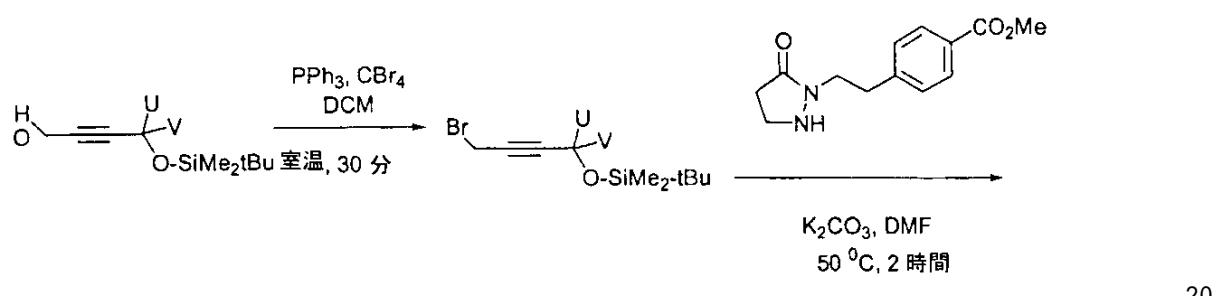
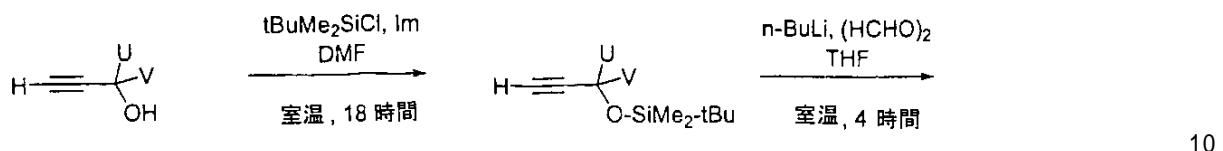


スキーム2は、本発明の化合物への別の経路を示し、それが第二の核窒素を有するピラゾリジノン試薬にて置換されたプロパルギル・ハライド試薬の反応を含む。そのハロゲン化プロパルギルは、塩基の存在下その環状窒素上にグラフト結合することができ、そして置換されたアセチレン基が、所望のようにたとえば、アルケニレン又はアルキレン結合体に水素化されるよう、さらに官能化することができる。

【0047】

【表2】

## スキーム2



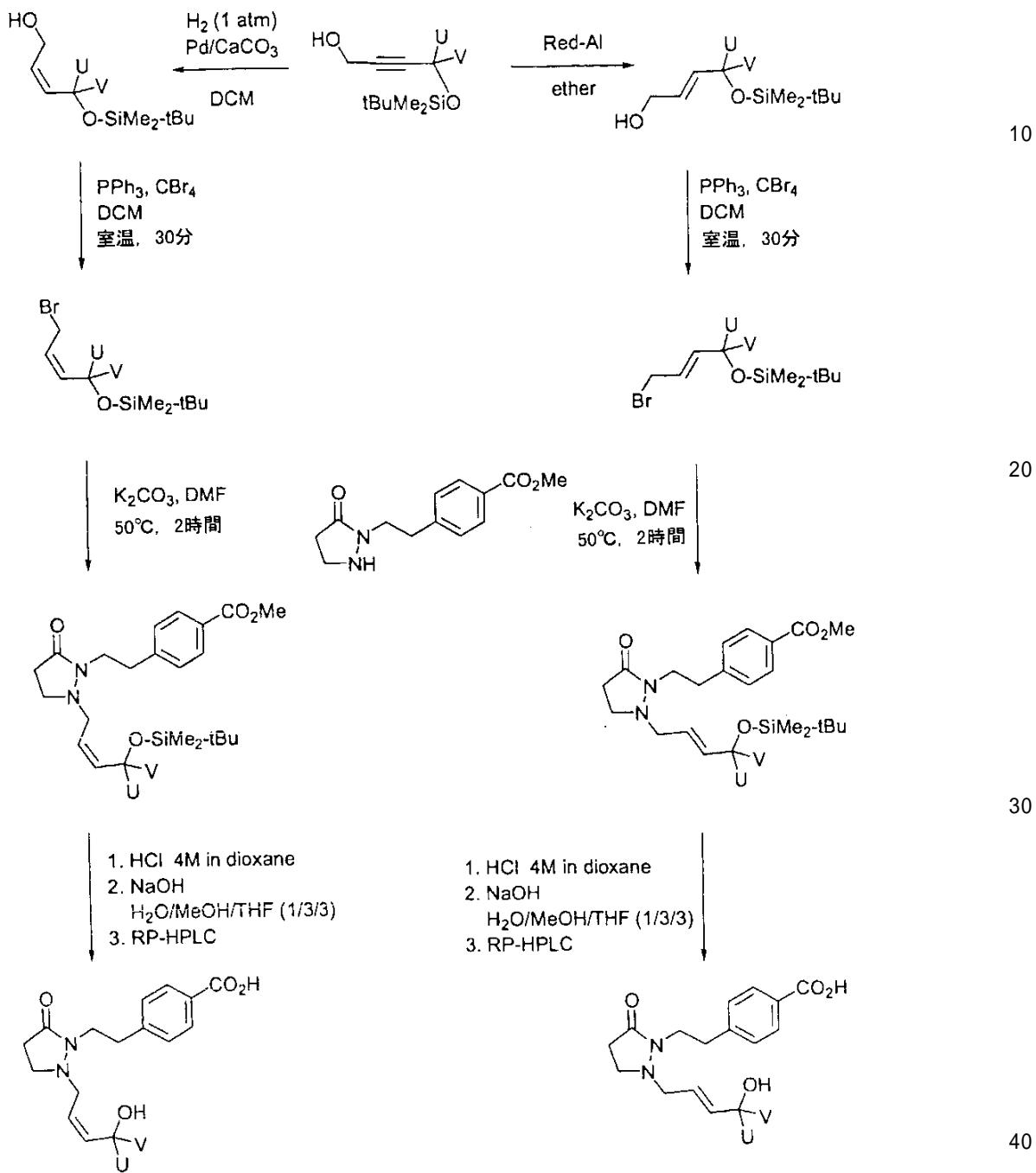
スキーム3は、本発明の化合物を合成するためのさらなる方法には、上記スキーム1に通常示される調製できるピラゾリジノンの2級核チッソにアリルハロゲン化物の付加が含まれる。不飽和結合が、以下のスキーム3に明示されるようにさらに官能化することができる。

【0048】

40

【表3】

スキーム3



【0049】

本発明の化合物の付加による好ましい化合物は、以下の実施例において詳細に記載される。

上記のように、本発明の好ましい化合物は、標準的な *in vitro* EP2及び/又はEP4受容体結合アッセイにおける良好な活性を呈している。「標準EP2及びEP4受容体結合アッセイ」のための本明細書にて参照するものは、以下記載の実施例31及び実施例32に明示された方法を指していると考えられる。本発明の通常好ましい化合物は、以下の実施例31及び実

施例32に明示された、こうして定義された標準EP2及びEP4受容体結合アッセイにおいて、約100以下のKi(μM)、より好ましくは50以下、さらに好ましくは10又は20以下のKi(μM)、極めて好ましくは約5以下のKi(μM)を有す。

上記のように本発明は、プロスタグランジン介在又は関連疾患又は障害を治療又は防止するための方法を含む。

#### 【0050】

本発明の好ましい治療方法には、好ましくないプロスタグランジン類にて誘発される平滑筋の収縮を含む、所望されない平滑筋の収縮を阻害することが含まれる。

本発明の方法は、月経困難症、早期陣痛、気管支拡張により和らげられる喘息及び他の症状、炎症、高血圧、所望しない血塊(たとえば血栓症の減少又は防止)、及び他の望ましくない血小板の作用、子癇前症及び/又は急癇、及び好酸球関連疾患(好酸球性障害)に罹った患者又は罹っていると疑われる患者を治療することが含まれる。

#### 【0051】

望ましくない血塊の治療及び/又は防止には、静脈血栓症、及び肺塞栓、心筋性虚血などの動脈虚血、心筋梗塞、不安定なアナギナ(anagina)、血栓症関連発作、及び末梢動脈血栓症などの治療及び予防を含むことができる。さらに本発明の化合物は、動脈器官、心臓弁、医療器具(たとえばカテーテル、ステント(stent)など)、など関連する抗凝固性に有益である。

さらに本発明は、不妊症治療のための方法を含み、不妊症に罹っているかその疑いのある哺乳動物、特にヒトなどの靈長類に、通常本発明の1又は複数の化合物の投与を含む。不妊症に罹っているかその疑いのある患者を確認するため、Merck Manual, vol.2, page 12-17(16<sup>th</sup>ed)を参照、それにはヒトの場合、1年以内の防御しない性交(intercourse)を隠すことができないことが含まれる。

#### 【0052】

本発明の治療方法が、排卵性(ovulatory)疾患に罹っているメスの哺乳動物に対し特に有益である。さらに、本発明の化合物が、in-vitroにおいてたとえば支援される再生治療たとえば小胞の発生及び熟成を刺激するためin-vitroにおける授精などの再生療法、及び移植方法などの支援を受けるメスに、投与することができる。特に本発明の治療方法は、in vitroにおける授精技術と結びつけて使用し、IVFの設定時など哺乳動物の卵子の生存及び/又は授精を高めることができる。

さらに本発明の治療方法は、後期妊娠(たとえば、ヒトにおいて妊娠後期は、30週進んだ第3期の3ヶ月である)の子宮頸部成熟を制御するために用いることができる。

さらに本発明の治療方法では、縁内症の治療、骨粗しょう症を治療するためなどの骨の損傷の阻害化又は防止、及び骨形成の促進(たとえば、骨の損傷の治療として使用するため)、及びPaget's疾患など他の骨疾患の治療が含まれる。

さらに本発明の化合物は、オスの勃起機能障害を含む、性的機能障害を治療するため有益である。

#### 【0053】

本発明の治療方法では、哺乳動物を含む対象物に、たとえばこうした治療が必要な靈長類、特にヒトに、本発明の1又は複数の化合物の有効量を投与することが通常含まれる。

本発明の方法により治療する典型的な候補としては、上記疾患又は障害のいずれかに罹っているか、罹っている疑いのあるヒト、たとえば早期陣痛症に罹っているか、罹っている疑いのあるヒト、又は月経困難症又は所望しない骨の損傷障害に罹っているか、罹っている疑いのある対象物が含まれる。

さらに本発明の治療方法が、ウマ及びヒツジ、ウシ、ヤギ、ブタなどの家畜類、及びイヌやネコなどのペットの治療などの、獣医が適応することが含まれ、ヒト以外の哺乳動物の治療に有効となり得る。早期陣痛を治療すべき本発明の方法は、こうした獣医としての適応に特に有益である。さらに本発明の治療方法は、こうした獣医として適応する不妊の治療に有益となる。

#### 【0054】

10

20

30

40

50

診断や研究用途として種々の哺乳動物が、ゲッシ類(たとえばマウス、ラット、ハムスター)、ラビット、靈長類及び生特のブタ(inbred pigs)などのブタ類(swine)等を含む適切な対象物となり得る。さらにin vitroの診断及び研究の適用として、たとえばin vitroにおける適応として、上記対象物の体内の流動物(たとえば、血液、血漿、細胞の間質流動体(cellular interstitial fluid)、唾液(saliva)、糞(feces)及び尿)、及び細胞や組織試料が使用に適したものとなる。

本発明の化合物を、「カクテル」形状に処方して投与することができ、すなわち1又は複数の別の活性化した治療効果のある薬品、特に他の1又は複数の周知な妊娠(fertility)剤と共に、本発明の1又は複数の化合物を処方して投与することができる。たとえば、本発明の1又は複数の化合物は、治療指示によるある種の鎮痛剤、抗炎症剤、又は抗-凝結剤と処方して、投与することができる。こうして処方された薬品による治療として適切な抗-凝固剤は、たとえばワルファリン(warfarin)、ヘパリン、ヒルジン又はヒルログ又はReo Proなどの抗血小板が含まれる。

#### 【0055】

妊娠性による疾患を治療するために、本発明の1又は複数の化合物は、Gonal-F, Metrodin HP又はPergonalなどの妊娠誘発及び/又はレウチニング・ホルモン(Follicle Stimulating 及び/又はLeutinizing Hormone)などの1又は複数の周知の孕姦剤を処方し、同時に、逐次に又は個別に使用し適切に投与することができる。

本発明の特定の好ましい観点において、あまり好ましく無く、さらにこうした観点から除外される本発明における特定の組成物の観点では、上に定義された一般式Vの化合物であり、式中Gは $CH_2$ ; n'は3で、Eは水素でそしてpは2で; R<sup>4</sup>は水素及び/oは2で; n''は2; n'''はゼロ; 及び/又はVはアルキルである。

#### 【0056】

本発明の化合物は、経口などの種々の経路又は例えば筋肉内、腹腔内、皮下又は静脈への注射等又は経皮性、膣などに局所的な注入により投与することができる。本発明の化合物をプロトン化させそして可溶な形状にし、例えば塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、硝酸塩、酢酸、シュウ酸、クエン酸塩、マレイン酸塩、メシレート(mesylate)など医薬的に受け入れ可能な有機又は無機酸の塩の形状にして、適切な形で対象物に投与することができる。その化合物が酸性基例えばカルボキシル基を有する場合、塩基性付加塩を調製することができる。付加として適切な塩の一覧を、Part 5 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaにおいて見出すことができる。

#### 【0057】

本発明の化合物は、従来の賦形剤と混合した医薬組成物とし、すなわち活性な化合物と有害な反応をしない、そしてその賦形剤に有害でない、経口、非経口、腸内又は局所的な適用として適切な、医薬的に受け入れ可能な有機又は無機担体物質と、単独又は上記のように1又は複数の別の治療剤と組み合わせのいずれかにて用いることができる。適切な医薬的に受け入れ可能な担体には、水、塩溶液、アルコール、植物油、ポリエチレングリコール、ゲラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセライド及びジグリセライド、石油エーテル脂肪酸エステル、ヒドロキシメチル-セルロース、ポリビニルピロリドン等が含まれるが、それに限定されない。医薬的な調製剤は滅菌化され、そして補助剤、活性剤と有害な反応をしない、たとえば潤滑剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色剤、味付け、及び/又は芳香物質などがあげられる。

#### 【0058】

本発明の医薬的な組成物では、プロスタグランジンEP2及び/又はEP4リセプターと関連した又はそれを介在する疾患又は障害など、たとえば本明細書に記載の早期陣痛、月経困難症、喘息、又は他の障害を治療すべき化合物を療法的に使用するための指示(書面による)に伴い包装された本発明の化合物が含まれる。

経口投与するため、本発明の1又は複数の置換されたピラゾリジノン化合物を含む医薬

10

20

30

40

50

組成物は、錠剤、トローチ、ロゼンジ(lozenges)、水性又は油性懸濁液、分散可能な粉末又は粒状物、乳化液、ハード又はソフトカプセル、シロップ、エレキシル剤として、処方することができる。典型的に適切なものは、タルク及び/又は炭水化物担体結合剤などを有する錠剤、糖衣錠、又はカプセルで、好ましい担体は、ラクトースおよび/またはコーン・スター・チおよび/またはポテト・スター・チである。シロップ、エリキサーが使用され、甘味担体として用いられる。残りの放出組成物が、相違して変性するような被覆物、たとえばマイクロカプセル化、多重被覆などにより保護される。

【0059】

非経口的に適用するために、たとえな皮下、腹腔内、又は筋肉内など、特に適切なものは、溶液、好ましくは油性又は水性溶液、及び懸濁液、乳化液、又は座薬を含む移植物である。

所定の治療に用いられる活性化化合物の実際の好ましい量は、利用される特定化合物、特に形成された組成物、適用の形態、投与する特定部位により変わり得ることが理解されるであろう。投与される所定の手順に対し最適な投与率は、前記指針に関し行はれた従来の投与量決定試験を用い、当業者により容易に確認することができる。とりわけRemington's Pharmaceutical Sciences, supraをも参照。通常本発明の1又は複数の化合物の適切な有効投与量は、特に本発明のより強力な化合物を用いる場合には、1日当たり賦形剤の体重キログラム当たり0.01から100ミリグラムの範囲にて、好ましくは1日当たり賦形剤の体重キログラム当たり0.01から20ミリグラムの範囲にて、より好ましくは、0.05から4ミリグラムの範囲となる。所望される量は、1日当たり一度だけ適切に投与されるか又は何回かに小分けし、たとえば2乃至4に分けた用量にて1日を通じ適切な間隔にて又は他の適切な計画により投与される。こうした小分けによる用量は、たとえば単位用量当たり、本発明の化合物を0.05乃至10ミリグラムを含む、単位用量の形状として投与することができる。

【0060】

本明細書に引用される全ての文献の資料全体は、引用として本明細書に組み入れられる。以下の限定されない例は、本発明を例示的に明示している。

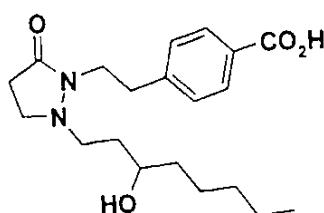
実施例1-30：本発明の化合物の合成。

【実施例】

【0061】

実施例1 4-[2-(2-(3-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸の合成

【化7】



中間体1.1: メチル 4-(プロモエチル)ベンゾエイト

トリメチルシリルジアゾメタン(0.072mol, 36mL)の2Mのヘキサン溶液を、DCM(150mL)及びMeOH(36mL)中で4-(プロモエチル)安息香酸(15g, 0.065mol)の溶液に滴下にて加えた。得られた溶液を室温にて2時間攪拌し、その後減圧下にて濃縮し、淡黄色油状の表題の化合物(15.8g, 98%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.2(t, 2H), 3.6(t, 2H), 3.9(s, 3H), 7.3(d, 2H), 8.0(d, 2H)である。

10

20

30

40

50

## 【0062】

中間体1.2:tert-ブチル2-[2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)エチル]ヒドラジン・カルボキシレート。

アセトニトリル(150mL)中で中間体1.1(15.6g, 0.065mol)の溶液に、tert-ブチルカルバゼイト(8.6g, 0.065mol),  $\text{NaHCO}_3$ (22.0g, 0.26mol)及び触媒量のNaIが加えられた。得られた混合液を24時間還流し、さらに減圧下にて濃縮した。粗成残滓をEtOAc(200mL)にて希釈し、そして水(200mL)、ブライン(200mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、真空下にて濃縮した。EtOAc/ヘキサンを溶離液として用い、その粗成残滓をフラッシュ・カラムクロマトグラフィにて精製し、白色の固体として表題の化合物(5.5g, 30%)が得られた。

$R_f$  0.5(EtOAc/ヘキサン1/1);  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.44(s, 9H), 2.85(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.15(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.89(s, 3H), 7.29(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.95(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H)である。 10

## 【0063】

中間体1.3:tert-ブチル2-[2-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)エチル]-3-オキソピラゾリジン-1-カルボキシレート

DMF(30mL)中で中間体1.2(1.7g, 5.77mmol)の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.6g, 11.5mmol)、及びプロピオニルクロライド(0.55mL, 5.77mmol)が加えられた。得られた混合液を室温にて18時間攪拌し、さらにEtOAc(100mL)にて希釈し、そして水(2x100mL)、ブライン(200mL)にて洗浄した。有機溶液を減圧下にて乾燥及び濃縮した。粗成混合物を、溶離液としてEtOAc/ヘキサンを用い、フラッシュ・カラムクロマトグラフィにて精製し、無色の油状物として表題の化合物(1.1g, 55%)が得られた。 20

$R_f$  0.4(EtOAc/ヘキサン1/1);  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.5(s, 9H), 2.4(t, 2H), 2.95(d, 2H), 3.72(t, 2H), 3.90(s, 3H), 4.05(t, 2H), 7.29(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.95(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H)である。

## 【0064】

中間体1.4:メチル 4-[2-(5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]ベンゾエイト

中間体1.3(1.0g, 0.0028mol)をDCM(5mL)中で取り、そしてTFA(5mL)にて処理した。得られた溶液をRTで1時間攪拌し、その後減圧下にて濃縮した。粗成油状物をEtOAc(50mL)にて希釈し、 $\text{NaHCO}_3$ (50mL)、ブライン(50mL)の飽和溶液にて洗浄し、乾燥、濃縮して黄色の固体として表題の化合物(0.61g, 88%)が得られた;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 2.48(t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.98(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.29(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.73(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.89(s, 3H), 7.29(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.96(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H); MS( $m/z$ ) 249(M + 1)である。 30

## 【0065】

中間体1.5:メチル 4-[2-(5-オキソ-2-(3-オキソオクチル)ピラゾリジン-1-イル)エチル]-ベンゾエイト

iPrOH中における中間体1.4(0.46g, 1.86mmol)の溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$ (1.3mL, 9.3mmol)及び1-オクテン-3-オン(0.83mL, 5.6mmol)が加えられた。得られた溶液を2時間攪拌し、還流し、その後真空下にて濃縮し、油性粗製物をフラッシュ・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物が得られた;  $R_f$  0.2(EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.89(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.40(m, 4H), 1.52-1.60(m, 2H), 2.42(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.30-2.60(m, 4H), 2.92(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.90-3.20(m, 4H), 3.4-3.9(m, 2H), 3.89(s, 3H), 7.29(d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.93(d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H); MS( $m/z$ ) 375(M+1)である。 40

## 【0066】

中間体1.6:メチル 4-[2-(3-ヒドロキシオクチル)5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

-15 にて冷却したEtOH(6mL)及び水(10mL)中で中間体1.5(0.50g, 1.34mmol)の溶液に、 $\text{CeCl}_3$ (0.33g, 1.34mmol)が加えられ、その後 $\text{NaBH}_4$ (0.076g, 2mmol)が加えられた。10分後その反応物をEtOAc(50mL)にて希釈し、水(50mL)とブライン(50mL)にて洗浄し、その後真空下にて濃縮し、さらに精製されることなく次の工程に使用される粗成化合物(0.5g, 98%)が得られた。 $R_f$  0.15 (EtOAc); MS( $m/z$ ) 377.4(M+1)である。

さらに表題の化合物、4-[2-(3-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル]安息香酸を、以下の様に調製した。水(2mL),  $\text{McOH}$ (6mL)及びTHF(6mL)中で、中

間体1.6(200mg, 0.53mmol)の溶液に、NaOH(64mg, 1.6mmol)を加えた。得られた溶液を、室温にて8時間攪拌し、その後減圧下にて濃縮した。粗成混合物を、ACN/水/及び0.1%のTFAを用いRP-HPLCにより精製し、無色の油状物として所望の化合物(150mg, 60%)が得られた。

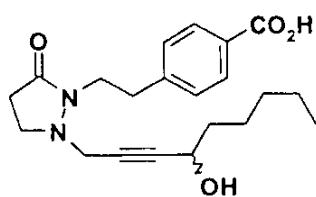
<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) 0.91(t, 3H), 1.15-1.75(m, 10H), 2.2-2.8(m, 2H), 2.85-3.05(m, 4H), 3.20-3.45(m, 6H), 3.6-3.8(m, 2H), 7.34(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.95(d, J = 8.0Hz, 2H), MS(m/z)362(M+1)である。

【0067】

実施例2: 4-{2-[2-(4-ヒドロキシノン-2-イニル)-5-オキソピラゾリジン-1イル]エチル}安息香酸の合成

【化8】

10



20

中間体2.1: tert-ブチル(ジメチル)[(1-ペンチルプロップ-2-イニル)オキシ]シラン

DMF(50mL)中で1-オクチン-3-オル(5.0g, 0.039mol)の溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド(7.16g, 0.0475 mol)及びイミダゾール(3.2g, 0.0475mol)を加えた。得られた溶液を、RTで18時間攪拌し、その後エーテル(200mL)にて希釈し、そして水(2x200mL)、NH<sub>4</sub>Cl(200mL)の飽和溶液及びブライン(200mL)にて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上にて乾燥させ、真空下にて濃縮し、無色の油状物として所望の化合物(9.0g, 95%)が得られ、さらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85-1.00(t, 3H), 1.20-1.70(m, 8H), 2.35(s, 1H), 4.3 0-4.35(m, 1H)である。

【0068】

中間体2.2: 4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ノン-2-エン-1-オル

-70 にて冷却した乾燥THF(15mL)中で中間体2.1(0.50g, 2.08mmol)の溶液に、ヘキサン(1.36mL, 2.18mmol)におけるn-BuLiの1.6Mの溶液を、滴下により加えた。得られた溶液を、-70 にて10分間攪拌し、その後パラホルムアルデヒド(0.16g, 5.46mmol)を加えた。得られた混合物を、室温にて4時間攪拌し、その後EtOAc(100mL)にて希釈し、そしてNH<sub>4</sub>Cl(100mL)、ブライン(100mL)の飽和水溶液にて洗浄し、真空下にて乾燥及び濃縮した。粗成残滓をフラッシュ・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物質として表題の化合物(0.42g, 75%)が得られた; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85-0.90(t, 3H), 1.20-1.70(m, 8H), 4.27(s, 2H), 4.30-4.40(m, 1H)である。

【0069】

中間体2.3: [(4-ブロモ-1-ペンチルブチ-2-イニル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン

DCM(10mL)中で中間体2.2(0.42g, 1.55mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.49g, 1.86mmol)及びCBr<sub>4</sub>(0.62g, 1.86mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮し、粗成残滓をフラッシュ・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0.5/9.5)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(0.55 g, 99%)が得られた; R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85-0.90(t, 3H), 1.20-1.70(m, 8H), 3.92(s, 2H), 4.33-4.43(m, 1H)である。

【0070】

40

50

中間体2.4: メチル 4{2-[2-(4-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ノン-2-イニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

DMF(10mL) 中で中間体1.4(0.3g, 1.2mmol)の溶液に、中間体2.3(0.50g, 1.55mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.33g, 2.38mmol), 及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合物を、50 ℃にて2時間攪拌し、その後EtOAc(50mL)にて希釈し、水(50mL)及びブライン(50mL)にて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして真空下にて濃縮した。粗成混合物を、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(0.25g, 45%)が得られた; R<sub>f</sub> 0.5(EtOAc/ヘキサン1/1); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.8-1.00(m, 3H), 1.20-1.45(m, 9H), 1.55-1.70(m, 2H), 2.85-3.00(m, 3H), 3.20-3.43(m, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.25-4.35(m, 1H), 7.26(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.1Hz, 2H); MS(m/z) 501.2(M+1)である。 10

〔 0 0 7 1 〕

中間体2.5: メチル 4-{2-[2-(4-ヒドロキシノン-2-イニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イニル]エチル}ベンゾエイト

ジオキサン(4mL)中で4MのHCl溶液に、中間体2.4(45mg, 0.09mmol)を溶解した。得られた溶液を、室温にて1時間攪拌し、次に真空下にて濃縮し、表題の化合物(40mg)が得られ、さらに精製することなく次の工程に用いた。MS(*m/z*)387(*M*+1)である。

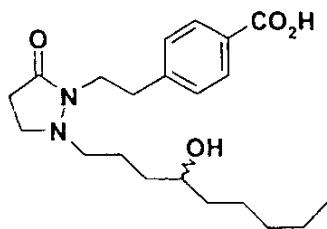
4- {2- [2- (4- ヒドロキシノン-2- イニル)-5- オキソピラゾリジン-1- イル] エチル} 安息香酸(実施例2)である表題の化合物が、実施例1に記載のような中間体2.5から調製され、表題の化合物が得られた。その表題化合物(20mg, 50%)は、無色の粘性油状物質として得られた;  $^1\text{H}$  NMR(アセトン- $\text{d}_6$ ) 0.87(t,  $J$  = 7.0Hz, 3H), 1.20-1.70(m, 8H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.30-3.45(m, 2H), 3.60-4.00(m, 4H), 4.32(t,  $J$  = 6.6Hz, 1H), 7.38(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 8.00(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H); MS(m/z)373(M+1)である。 20

〔 0 0 7 2 〕

### 実施例3：4-[2-[2-(4-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル]安息香酸の合成

【化 9 】

30



中間体3.1: メチル 4-[2-[2-(4-[[tent-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]ノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル]ベンゾエイト

MeOH(5mL) 中で、中間体2.4(80mg, 0.16mmol) 及び炭素(10mg) 上10%のパラジウムの混合液を、水素の雰囲気下(1 atm) にて1時間攪拌した。その混合液を、セライト(celite)を介して濾取し、真空下にて濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(80mg, 98%) が得られた。MS(*m/z*) 505.5(*M*+1) である。

【 0 0 7 3 】

中間体3.2: メチル 4-{2-[2-(4-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

ジオキサン(4mL)中で4MのHCl溶液にて、中間体3.1(80mg, 0.16mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮し、表題の化合物(50mg)が得られ、さらに精製することなく次の工程に用いた。MS(*m/z*)391(*M*+1)である。

40

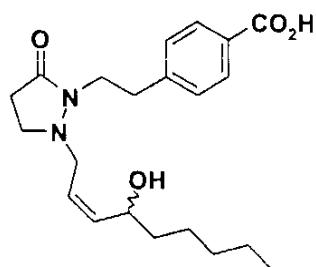
4-{2-[2-(4-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(実施例3)という表題の化合物を、実施例1の化合物の調製を記載と同様に中間体3.2から調製して、無色の粘性油状物として4-{2-[2-(4-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(35mg, 45%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(アセトン-d<sub>6</sub>) 0.87(J = 7.0Hz, 3H), 1.20-1.80(m, 12H), 2.50-3.05(m, 6H), 3.20-3.80(m, 4H), 7.39(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90(d, J = 8.4Hz, 2H), 8.4(br s, 2H); MS(m/z)377.5(M+1)である。

## 【0074】

実施例4: 4-(2-{(2Z)-4-ヒドロキシノン-2-エニル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸の合成

## 【化10】

10



20

## 中間体4.1:(2Z)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ノン-2-エン-1-オル

DCM(5mL)中で中間体2.2(100mg)とPd/CaCO<sub>3</sub>(10mg)の混合液を、1 atmにて3時間水素付加し、セライト(celite)を介し濾取し、真空下にて濃縮し、無色の油状物として所望される中間体(98mg, 98%)が得られた。R<sub>f</sub>0.3(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85-1.00(t, 3H), 1.20-1.80(m, 8H), 4.12(dd, J = 5.1及び10.1Hz, 1H), 4.22(dd, J = 6.2及び10.1Hz, 1H), 4.35(dd, J = 5.1及び6.6, 1H), 5.4-5.6(m, 1H)である。

## 【0075】

30

中間体4.2:{{(2Z)-4-ブロモ-1-ペンチルブト-2-エニル]オキシ}(tert-ブチル)ジメチルシラン

乾燥DCM(15mL)中で中間体4.1(420mg, 1.54mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(490mg, 1.86mmol)及びCB<sub>4</sub>(617mg, 1.86mmol)が加えられた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮した。粗成残滓をフラッショナルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0.5/9.5)にて精製し、無色の油状物として所望の中間体(510mg, 97%)が得られた; R<sub>f</sub>0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85-1.00(t, 3H), 1.20-1.60(m, 8H), 3.90-4.05(m, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 4.45-4.52(m, 1H), 4.58-4.70(m, 1H)である。

## 【0076】

40

中間体4.3: メチル 4-{2-[2-((2Z)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ノン-2-エニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

DMF(6mL)中で中間体1.4(140mg, 0.56mmol)の溶液に、中間体4.2(250mg, 0.75mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(500mg, 3.61mmol)及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合液を50~2時間攪拌し、その後EtOAc(50mL)にて希釈し、水(50mL)及びブライン(50mL)にて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして真空下にて濃縮した。粗成混合物をシリカゲル・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(85mg, 30%)が得られた。

R<sub>f</sub>0.6(EtOAc/ヘキサン1/1); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.8-1.00(m, 3H), 1.20-1.45(m, 10H), 2.90-3.00(m, 3H), 3.10-3.24(m, 2H), 3.30-3.45(m, 2H), 3.90

50

(s, 3H), 4.30-4.40(m, 1H), 5.35-5.45(m, 1H), 5.55-5.70(m, 1H), 7.28(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.94(d, J = 8.0Hz, 2H); MS(m/z)503(m+1)である。

【0077】

中間体4.4: メチル 4-(2-{2-[2Z]-4-ヒドロキシノン-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル]ベンゾエイト

ジオキサン(4mL)中で4MのHCl溶液に、中間体4.3(80mg, 0.159mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮し、表題の化合物(70mg)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS(m/z)389.2(M+1)である。

4-(2-{2-[2Z]-4-ヒドロキシノン-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸(実施例4)という表題の化合物を、実施例1の方法により、中間体4.4から調製され、無色の粘性油性物として4-(2-{2-[2Z]-4-ヒドロキシノン-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸が得られた。

<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 0.85-0.95(t, 3H), 1.20-1.70(m, 8H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 3.30-3.40(m, 1H), 5.50-5.70(m, 2H), 7.38(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.95(d, J = 8.4Hz, 2H); MS(m/z)375 (M+1)である。

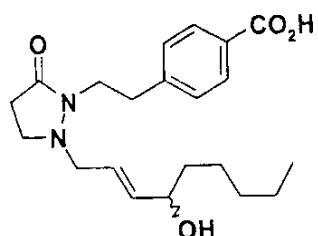
【0078】

実施例5:4-(2-{2-[2E]-4-ヒドロキシノン-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸の合成

【化11】

10

20



30

中間体5.1:(2E)-4-[(tert-ブチル(ジメチルシリル)オキシ]ノン-2-エン-1-オル

乾燥エーテル(5mL)中で中間体2.2(200mg, 0.74mmol)の溶液に、トルエン中(0.28mL, 0.88mmol)に65%のRed-Al溶液が、0℃にて滴下により加えられた。得られた溶液を、0℃にて4時間、そして室温にて15分攪拌した。反応物を、Rochelle塩(40mL)の飽和溶液を加えることで急冷し、EtOAc(50mL)にて抽出した。有機溶液をブライン(50mL)にて洗浄し、乾燥し、そして真空下にて濃縮し、無色の油状物として所望の中間体(750mg, 95%)が得られた；R<sub>f</sub>0.3(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85-1.00(t, 3H), 1.20-1.50(m, 8H), 4.10-4.20(m, 3H), 5.60-5.82(m, 2H)である。

【0079】

40

中間体5.2: [(2E)-4-ブロモ-1-ペンチルブチ-2-エニル]オキシtert-ブチル・ジメチルシラン

乾燥DCM(15mL)中で中間体5.1(750mg, 2.77mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(800mg, 3.04mmol)及びCB<sub>4</sub>(1010mg, 3.04mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮した。粗成残滓をファラッシュ・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0.5/9.5)にて精製し、無色の油状物として所望の中間体(460mg, 50%)が得られた；R<sub>f</sub>0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.90(s, 9H), 0.85-0.95(t, 3H), 1.20-1.60(m, 8H), 3.95(d, J = 7.4Hz, 2H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.65-4.90(m, 2H), 4.58-4.70(m, 1H)である。

【0080】

50

中間体5.3: メチル4-{2-[2-{(2Z)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ノン-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル}ベンゾエイト

DMF(5mL)中で中間体1.4(100mg, 0.40mmol)の溶液に、中間体5.2(200mg, 0.60mmol),  $K_2CO_3$  (140mg, 1.01mmol)及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合液を50℃2時間攪拌し、その後EtOAc(50mL)にて希釈し、水(50mL)及びブライン(50mL)にて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして真空下にて濃縮した。粗成混合物をシリカゲル・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(120mg, 60%)が得られた;  $R_f$  0.4(EtOAc/ヘキサン 1/1);  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.8-1.00(m, 3H), 1.20-1.60(m, 10H), 2.90-3.00(m, 3H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.30-3.45(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.55-4.72(m, 2H), 7.31(d,  $J$  = 8.0Hz, 2H), 7.94(d,  $J$  = 8.0Hz, 2H); MS( $m/z$ )503(M+1)である。 10

【0081】

中間体5.4: メチル4-(2-{(2E)-4-ヒドロキシノン-2-エニル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)ベンゾエイト

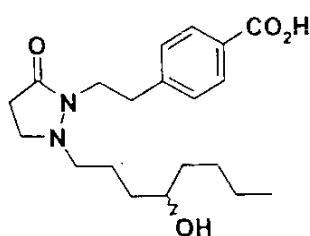
ジオキサン(4mL)中で4MのHCl溶液に、中間体5.3(120mg, 0.24mmol)を溶解した。得られた溶液を、室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮し、表題の化合物(80mg, 86%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS( $m/z$ )389.2(M+1)である。

4-(2-{(2E)-4-ヒドロキシノン-2-エニル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸(実施例5)という表題の化合物は、上記の実施例1記載の中間体5.4から調製され、無色の粘性油状物として4-(2-{(2E)-4-ヒドロキシノン-2-エニル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸(50mg, 56%)が得られる;  $^1H$  NMR(メタノール- $d_4$ ) 0.85-0.95(m, 3H), 1.20-1.60(m, 8H), 2.20-2.80(m, ZH), 2.90-3.05(m, 2H), 3.40-3.90(m, 4H), 3.95-4.10(m, 1H), 5.60-5.80(m, 2H), 7.38(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.95(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H); MS( $m/z$ )375(M+1)である。 20

【0082】

実施例6: 4-(2-(4-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル)安息香酸の合成

【化12】



中間体6.1: tert-ブチル[(1-ブチルプロップ-2-エニル)オキシ]ジメチルシラン

乾燥DMF(50mL)にヘプト-1-エン-3-オル(5.0g, 0.0446mol)の溶液に、イミダゾール(3.64g, 0.054mol)及びtert-ブチルジメチルシリルクロライド(6.06g, 0.054mol)が加えられた。得られた混合液を、室温にて18時間攪拌し、その後飽和 $NH_4Cl$ (25mL)及び酢酸エチル(250mL)にて処理した。有機層を、飽和 $NH_4Cl$ (50mL)、水(4x100mL)、ブライン(2x100mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮し、黄色の油状物として粗成生成物(9.57g, 95%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。 40

$R_f$  0.9(EtOAc/ヘキサン1/9);  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.89(s, 9H), 1.31-1.38(m, 4H), 1.65-1.67(m, 2H), 3.35(s, 1H), 4.32-4.33(m, 1H)である。

【0083】

中間体6.2: 4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-オクト-2-エン-1-オル

30

40

50

オブンにて乾燥したフラスコに、窒素雰囲気下にてTHF(180mL, 0.1M)中で中間体6.1(4.14g, 0.018mol)の溶液を入れた。その溶液をアセトン-乾燥冰浴で-70 にて冷却し、その後ヘキサン(14mL, 0.022mol)中で1.6Mのn-BuLi溶液を、15分間にわたり滴下により加えた。その混合物を、固体パラホルムアルデヒド(2.2g, 0.073mol)が、窒素雰囲気下にて1所定量を加えた場合、さらに0.5時間攪拌した。10分間攪拌をさらに継続し、その後冷却浴を取り出した。得られた溶液を室温にて18時間反応させて、その後飽和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)及び酢酸エチル(300mL)にて処理した。有機層を飽和NH<sub>4</sub>Cl(2x100mL)、水(2x100mL)、ブライン(200mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮し、黄色の油状残留物が得られる。その残留物をファラッシュ・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製され、無色の油状物として所望の生成物(4.02g, 86%)が得られ；R<sub>f</sub> 0.16(EtOAc/ヘキサン 1/9)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 3H), 0.89(s, 9H), 1.40-1.26(m, 4H), 1.6-1.61(m, 2H), 4.27(d, J = 1.8Hz, 2H), 4.37-4.34(m, 1H)である。

## 【0084】

中間体6.3: [(4-ブロモ-1-ブチルブト-2-エニル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン DCM(15 mL)中で中間体6.2(0.60g, 2.34mmol)溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.74g, 2.80mmol)及びCBr<sub>4</sub>(0.93g, 2.80mmol)が加えられる。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、そして粗成残留物をファラッシュ・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0.5/9.5)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(0.60g, 80%)が得られた；R<sub>f</sub> 0.9EtOAc/ヘキサン1/9)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.85-0.90(m, 3H), 1.25-1.45(m, 4H), 1.60-1.70(m, 2H), 3.92(s, 2H), 4.35-4.42(m, 1H)である。

## 【0085】

中間体 6.4: メチル4{2-[2-(4-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}オクト-2-エニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

DMF(10mL)中で中間体1.4(100mg, 0.40mmol)の溶液に、中間体6.3(257mg, 0.80mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(167mg, 1.21mmol)及び触媒量のNaIが加えられた。得られた混合液を50 にて2時間攪拌し、その後EtOAc(50mL)にて希釈し、そして水(50mL)及びブライン(50mL)にて洗浄した。有機溶液を、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮した。粗混合物を、シリカゲル・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(100mg, 51%)が得られる。

R<sub>f</sub> 0.6(EtOAc/ヘキサン1/1)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.80-0.95(m, 3H), 1.20-1.40(m, 4H), 1.55-1.70(m, 2H), 2.90-3.00(m, 3H), 3.25-3.40(m, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.25-4.35(m, 1H), 7.26(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.1Hz, 2H)；MS(m/z)487.3(M+1)である。

## 【0086】

中間体 6.5: メチル 4-{2-[2-(4-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}オクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

MeOH(5mL)中で中間体6.4(100mg, 0.21mmol)と炭素(10mg)上10%のパラジウムとの混合液を、水素雰囲気下にて1時間攪拌した。その混合液を、セライト(celite)を介して濾取し、さらに真空下にて濃縮し、表題の化合物(80mg, 98%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。R<sub>f</sub> 0.5(EtOAc/ヘキサン 1/1)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.80-0.95(m, 3H), 1.20-1.60(m, 6H), 2.40-2.70(m, 2H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.05-3.30(m, 2H), 3.60-3.70(rn, 2H), 3.89(s, 3H), 7.26(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.1Hz, 2H)；MS(m/z)491(M+1)である。

## 【0087】

中間体 6.6: メチル 4-{2-[2-(4-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]-エチル}-ベンゾエイト

ジオキサン(4mL)中で4MのHCl溶液に、中間体6.5(100mg, 0.20mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、表題の化合物(80mg)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS(m/z)487(m+1)。

4-{2-[2-(4-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸とい 50

う表題の化合物を、上記の実施例1記載の中間体6.6から調製し、無色の粘性油状物として4-{2-[2-(4-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(28mg, 30%)が得られた。

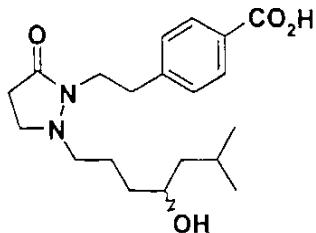
<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 0.85-0.95(m, 3H), 1.20-1.80(m, 1OH), 2.30-3.00(m, 6H), 3.40-4.00(m, 3H), 7.35(d, J = 8.4Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.4Hz, 2H); MS(m/z)363(M+1)である。

【0088】

実施例7: 4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

【化13】

10



20

中間体7.1: *tert*-ブチル-(1-イソブチル-プロップ-2-エニルオキシ)-ジメチル-シラン  
乾燥DMF(50mL)中で5-メチル-ヘキサ-1-エン-3-オル(5.0g, 0.045mol)の溶液に、イミダゾール(3.64g, 0.054mol)及び*tert*-ブチルジメチルシリル・クロライド(6.06g, 0.054mol)を加えた。得られた混合液を、室温にて2.5時間攪拌し、その後飽和Na<sub>4</sub>Cl(25mL)及びEtOAc(250mL)にて処理した。その有機層を、飽和Na<sub>4</sub>Cl(50mL), 水(4x100mL), ブライン(2x100mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮し、黄色の油状物として粗生成物(9.84g, 97.5%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.10(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.90-0.88(m, 15H), 1.53-1.46(m, 1H), 1.65-1.58(m, 1H), 1.87-1.77(septet, J = 6.6Hz, 1H), 2.36-2.35(t, J = 1.84Hz, 1H), 4.39-4.37(m, 1H)である。

30

【0089】

中間体7.2: 4-(*tert*ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-6-メチル-ヘプト-2-エン-1-オル  
オブンによる乾燥フラスコに、窒素雰囲気下にてTHF(180mL, 0.1M)に中間体7.1(4.08g, 0.0181mol, 95%)の溶液を入れた。その溶液を、アセトン乾燥氷浴にて-70℃まで冷却し、その後ヘキサン(12mL, 0.019mol)における1.6Mのn-BuLiの溶液を、20分間にわたり滴下により加えた。その混合物を、固体パラホルムアルデヒド(1.88g, 0.0724mol)が、窒素雰囲気下にて所定個所に加えられる場合、さらに15分間攪拌した。攪拌をさらに10分間継続し、その後冷却浴を取り出した。得られた溶液を、室温にて18時間反応させて、その後飽和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)及びEtOAc(300mL)にて処理した。有機層を、飽和NH<sub>4</sub>Cl(2x100mL)、ブライン(200mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮し、黄色油状の残留物が得られる。この残留物を、フラッシュ・クロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の中間体の画分(2.57g, 55%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.24(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.98(d, J = 1.08Hz, 3H), 0.12(d, J = 0.72Hz, 3H), 0.91-0.88(m, 15H), 1.52-1.44(m, 1H), 1.63-1.56(m, 1H), 1.85-1.75(septet, J = 6.95Hz, 1H), 4.28-4.27(m, 2H), 4.44-4.40(m, 1H)である。

40

【0090】

中間体7.3: [(4-ブロモ-1-イソブチルブタ-2-エニル)オキサ](*tert*-ブチル)ジメチルシラン

DCM(15mL)中で中間体7.2(0.60g, 2.34mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.74g, 2.80mmol)及びCBr<sub>4</sub>(0.93g, 2.80mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮

50

し、粗成残留物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0.5/9.5)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(0.5g, 67%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.80-1.00(m, 15H), 1.41-1.51(m, 1H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.75-1.85(m, 1H), 3.92(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H)である。

【0091】

中間体7.4: メチル 4-{2-[2-(4-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-メチルヘプト-2-エニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

DMF(10mL)中で中間体1.4(100mg, 0.40mmol)の溶液に、中間体7.3(255mg, 0.80mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(167mg, 1.21mmol), 及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合液を50 2時間攪拌し、その後EtOAc(50mL)にて希釈し、その後水(50mL)とブライン(50mL)にて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮した。粗成混合物を、シリカゲル・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し無色に油状物として表題の化合物(60mg, 31%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.5(EtOAc/ヘキサン1/1); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.80-0.95(m, 15H), 1.30-1.80(m, 3H), 2.90-3.00(m, 3H), 3.25-3.40(m, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 3.88(s, 3H), 4.25-4.35(m, 1H), 7.26(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.1Hz, 2H); MS(m/z)487.3(M+1)である。

【0092】

中間体7.5: メチル4-{2-[2-(4-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

MeOH(5mL)中で中間体7.4(50mg, 0.10mmol)及び炭素(10mg)上に10%パラジウムの混合液を、水素の雰囲気(1 atm)下にて1時間攪拌した。その混合物をセライト(celite)により濾取り、さらに真空下にて濃縮し、表題の化合物(48mg, 98%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub> 0.45(EtOAc/ヘキサン 1/1), MS(m/z)491(m+1)である。

【0093】

中間体7.6: メチル 4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

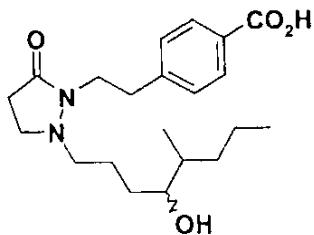
ジオキサン(4mL)中で4MのHCl溶液に、中間体7.5(48mg, 0.10mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、表題の化合物(80mg)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS(m/z)377(M+1)である。

表題の化合物、4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(実施例7)という表題の化合物を、実施例1記載のような中間体7.6から調製し、無色の粘性油状物質として4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(18mg, 40%)が得られた。 <sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 0.85-0.95 (m, 3H), 1.20-1.80(m, 10H), 2.30-3.00(m, 6H), 3.40-4.00(m, 3H), 7.35(d, J = 8.4Hz, 2H), 8.00(d, J = 8.4Hz, 2H); MS(m/z)363(M+1)である。

【0094】

実施例8:4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-5-メチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

## 【化14】



10

## 中間体8.1:tert-ブチル-ジメチル-[1-(1-メチル-ブチル)-プロピ-2-エニルオキシ]-シラン

乾燥DMF(25mL)中で4-メチル-ヘプト-1-エン-3-オル(2.53g, 0.02mol)の溶液に、イミダゾール(1.63g, 0.024mol)とtert-ブチルジメチルシリル・クロライド(3.62g, 0.024mol)を加えた。得られた溶液を室温にて18時間攪拌し、その後飽和NH<sub>4</sub>Cl(15mL)及びEtOAc(120mL)にて処理した。有機層を、飽和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)、水(4x20mL)、ブライン(2x20mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮し、黄色の油状物として粗成生成物(4.65g, 97%)が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.08(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.96-0.85(m, 15H), 1.57-1.10(m, 4H), 1.69-1.61(m, 1H), 2.33(t, J = 2.20Hz, 1H), 4.22-4.18(m, 1H)である。

20

## 【0095】

中間体 8.2:4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-5-メチル-オクト-2-エン-1-オル

窒素雰囲気下にてTHF(170mL, 0.1M)中で中間体8.1(4.09g, 0.017mol, 95%)の溶液を、オブンにて乾燥したフラスコに入れる。その溶液をアセトン乾燥氷浴にて-70℃に冷却し、さらにヘキサン(13mL, 0.020mol)中でn-BuLi 1.6Mの溶液を、15分間滴下により加えた。その混合物を、固体のパラホルムアルデヒド(2.11g, 0.070mol)を、窒素雰囲気下にて所定量加える時さらに20分間攪拌した。攪拌をさらに10分間継続しその後冷却浴を取り出した。得られた溶液を室温にて18時間反応させ、さらに飽和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)及びEtOAc(300mL)にて処理した。有機層を、飽和NH<sub>4</sub>Cl(2x100mL)、水(2x100mL)、ブライン(200mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、さらに真空下にて濃縮し、黄色の油状残留物(4.52g)が得られた。この残留物をフラッシュ・カラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン, 1/9)にて精製し、黄色の油状物として所望の中間体の画分(3.48, 76%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.24(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.07(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.94-0.85(m, 15H), 1.56-1.08(m, 4H), 1.69-1.59(m, 1H), 4.25-4.23(m, 1H), 4.28(s, 2H)である。

30

## 【0096】

中間体8.3: {[4-ブロモ-1-(1-メチルブチル)ブツ-2-エニル]オキシ}(tert-ブチル)ジメチルシラン

40

DCM(15mL)中で中間体8.2(0.63g, 2.34mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.74g, 2.80mmol)及びCBr<sub>4</sub>(0.93g, 2.80mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、そして粗成残留物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0.5/9.5)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(0.54g, 70%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.08(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.80-1.00(m, 15H), 1.10-1.70(m, 5H), 3.93(s, 2H), 4.20-4.30(m, 1H)である。

## 【0097】

中間体8.4: メチル4-[2-[4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルオクト-2-エニル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

50

DMF(10mL)中で中間体1.4(100mg, 0.40mmol)の溶液に、中間体8.3(266mg, 0.80mmol),  $K_2CO_3$ (110.6mg, 0.80mmol), 及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合液を室温にて48時間攪拌し、その後EtOAc(50mL)にて希釈し、水(50mL)とブライン(50mL)にて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上にて乾燥させ、さらに真空下にて濃縮した。粗成混合物をシリカゲルカラム・クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(110mg, 55%)が得られた。 $R_f$  0.7(EtOAc/ヘキサン 1/1);  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.80-0.95(m, 15H), 1.00-1.70(m, 5H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.25-3.40(m, 2H), 3.55-3.70(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.25-4.35(m, 1H), 7.26(d,  $J$  = 8.1Hz, 2H), 7.96(d,  $J$  = 8.1Hz, 2H); MS( $m/z$ ) 501(M+1)である。

## 【0098】

10

中間体8.5: メチル 4-{2-[2-{4-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルオクト-2-エニル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

DMF(5mL)中で中間体8.4(100mg, 0.10mmol)及び炭素(10mg)上10%のパラジウムの混合液を、水素雰囲気(1 atm)下にて1時間攪拌した。その混合液をセライト(celite)より濾取し、さらに真空下にて濃縮し、表題の化合物(100mg, 98%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。 $R_f$  0.65(EtOAc/ヘキサン 1/1), MS( $m/z$ ) 503(M+1)である。

## 【0099】

中間体8.6: メチル 4-{2-[2[(4-ヒドロキシ-5-メチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

ジオキサン(4mL)中で4MのHClの溶液に、中間体8.5(100mg, 0.20mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、表題の化合物(70mg, 91%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS( $m/z$ ) 389.3(M+1)である。

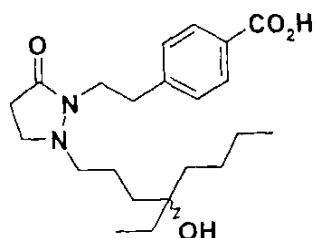
メチル 4-{2-[2[(4-ヒドロキシ-5-メチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(実施例8)である表題の化合物を、実施例1記載の中間体8.6から調製し、無色の粘性油状物としてメチル 4-{2-[2[(4-ヒドロキシ-5-メチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸が得られた。 $^1H$  NMR(メタノール- $d_4$ ) 0.80-1.80(m, 11H), 2.30-3.00(m, 6H), 3.4-4.00(m, 3H), 7.35(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 8.00(d,  $J$  = 8.4Hz, 2H); MS( $m/z$ ) 375(M+1)である。

## 【0100】

30

実施例9: 4-{2-[2[(4-エチル-4-ヒドロキシオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

## 【化15】



40

中間体9.1: *tert*-ブチル-(1-ブチル-1-エチル-プロップ-2-エニルオキシ)-ジメチルシラン

オブンにて乾燥したフラスコに、3-エチル-ヘプト-1-エン-3-オル(1.0g, 0.007mol)と乾燥DMF(7.0mL)とを入れた。氷浴にて冷却されたこの溶液に、 $Et_3N$ (4.0mL, 0.029mol)を加え、その後窒素の雰囲気下にて*tert*-ブチルジメチルシリルトリフルオロ・メタンスルホネート(2.5g, 0.014mol)を滴下により加えた。得られた混合液を室温にて18時間攪拌し、そ

50

の後EtOAc(80mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(30mL)、水(4x20mL)、ブライン(40mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、そして濃縮し、黄色の油状物質として所望の化合物(1.80g, 98%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.15(s, 6H), 0.96-0.84(m, 15H), 1.65-1.29(m, 8H), 2.39(s, 1H)である。

## 【0101】

中間体9.2:4-(tert-ブチル-(1-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-エチル-オクト-2-エン-1-オル

窒素雰囲気下にてTHF(72.0mL, 0.1M)中で中間体9.1(1.80g, 0.007mol)及び乾燥DMF(7.0mL)を、オブンにて乾燥したフラスコに入れた。その溶液を、アセトン乾燥冰浴にて-70 に冷却し、その後ヘキサン(5.4mL, 0.0086mol)中でn-BuLiの1.6Mの溶液を、10分間にわたって滴下により加えた。固体パラホルムアルデヒド(0.87g, 0.004mol)を、窒素雰囲気下にて1所定量(in one portion)を加える時その混合液をさらに0.5時間攪拌した。攪拌をさらに10分間継続し、その後冷却浴を取り外した。得られた溶液を室温にて18時間反応させ、さらに飽和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)及びEtOAc(300mL)にて処理した。有機層を、飽和NH<sub>4</sub>Cl(2x100mL)、水(2x100mL)、ブライン(200mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮し、黄色の油状残留物が得られた。この残留物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物とし所望の中間物質(4.02g, 86%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.16(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.14(s, 6H), 0.94-0.85(m, 15H), 1.45-1.27(m, 4H), 1.64-1.55(m, 4H), 4.29(d, J = 6.22Hz, 2H)である。

## 【0102】

中間体9.3:(4-ブロモ-1-ブチル-1-エチル-ブチ-2-エニルオキシ)-(tertブチル)ジメチルシラン

DCM(6.0mL)中で中間体9.2(0.50g, 1.76mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.86g, 3.17mmol)とCBr<sub>4</sub>(1.1g, 3.17mmol)とを加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮した。粗成生成物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(ヘキサン)にて精製し、無色の油状物質として、所望の化合物の画分(0.83g, 80%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.83, (EtOAc/ヘキサン 1/9), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.15(s, 6H), 0.94-0.85(m, 15H), 1.45-1.27(m, 4H), 1.64-1.55(m, 4H), 3.94(s, 2H)である。

## 【0103】

中間体9.4:4-(2-{-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-エチル-オクト-2-エニル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル}-エチル)-安息香酸メチルエステル

DMF(4.5mL)中で中間体1.4(113.1mg, 0.446mol)の溶液に、中間体9.3(310.7mg, 0.898mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(386mg, 2.8mmol)及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合物を室温にて18時間攪拌し、その後EtOAc(25mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Cl(2x10mL), 水(4x10mL)、ブライン(2x10mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて濃縮し、粗成生成物が得られ、それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 3/7)にて精製し、黄色の油状物として所望の化合物(142.6mg, 62%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.10(s, 6H), 0.91-0.80(m, 15H), 1.33-1.23(m, 4H), 1.61-1.53(m, 4H), 2.94(t, J = 7.32Hz, 2H), 3.30(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.86(s, 3H), 7.26(d, J = 8.06Hz, 2H), 7.93(d, J = 7.69Hz, 2H); MS(m/z) 515(M+1)である。

## 【0104】

中間体9.5:4-(2-{-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-エチル-オクチル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル}-エチル)-安息香酸メチルエステル

MeOH(10mL)中で中間体9.4(142.6mg, 0.277mmol)、及び炭素(10mg)上10%のパラジウム混合物液を、水素の雰囲気下(1 atm)にて1時間攪拌した。その混合液を、セライト(celite)により濾取し、さらに真空下にて濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(139.0mg, 97%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.061(s, 6H), 0.91-0.81(m, 15H), 1.31-1.23(m, 4H), 1.54-1.36(m, 4H), 2.67(s, 2H), 2.98(t, J = 6.9Hz, 2H), 7.29(d, J = 8.06Hz, 2H), 7.95(d, J = 8.06Hz, 2H); MS(m/z) 519(M+1)である。

## 【0105】

中間体9.6:4-(2-[2-(4-エチル-4-ヒドロキシ-オクチル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}-安息香酸メチルエステル

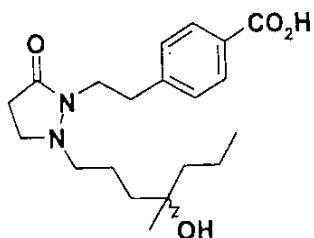
ジオキサン(10mL)中で4MのHClの溶液に、中間体9.6(139.0mg, 0.268mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、表題の化合物(108mg, 99.6%)が得られ、さらに精製すること無く次の工程に使用した。

4-(2-[2-(4-エチル-4-ヒドロキシ-オクチル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}-安息香酸(実施例9)という表題の化合物を、上記1記載方法により中間体9.6から調製し、無色の粘性油状物として4-(2-[2-(4-エチル-4-ヒドロキシ-オクチル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}-安息香酸(10.6mg, 41.7%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) 0.94-0.83(10m, 6H), 1.48(s, 2H), 2.98-2.95(m, 2H), 3.21(s, 2H), 3.30-3.28(m, 2H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.94-7.90(m, 2H); MS(m/z)391(M+1)である。

## 【0106】

実施例10: 4-(2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]-エチル}-安息香酸メチルエステルの合成

## 【化16】



20

中間体10.1:tert-ブチル-ジメチル-(1-メチル-1-プロピル-プロップ-2-エニルオキシ)-シラン

オブンにて乾燥したフラスコに、3-メチル-1-エニル-3-オル(1.02g, 0.009mol)及び乾燥DMF(9.0mL)を入れた。氷浴にて冷却されたこの溶液に、Et<sub>3</sub>N(4.6mL, 0.033mol)が加えられ、その後窒素雰囲気下にてtert-ブチルジメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート(2.9g, 0.016mol)を滴下により加えた。得られた混合物を、室温にて18時間攪拌し、さらにEtOAc(50mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(30mL)、水(4x20mL)、ブライン(40mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして蒸発乾固により黄色の油状物として所望の化合物(2.05g, 99.6%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub> 0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.152(s, 3H), 0.156(s, 3H), 0.85-0.84(m, 9H), 0.91(t, J = 6.69Hz, 3H), 1.41(s, 3H), 1.61-1.44(m, 4H), 3.37(s, 1H)である。

30

## 【0107】

中間体10.2:4-(tert-ブチル-ジメチル-シランオキシ)-4-メチル-ヘプト-2-エン-1-オル  
窒素の雰囲気下にてTHF(91.0mL, 0.1M)中で中間体10.1(2.05, 0.009mol)の溶液を、オブンにて乾燥したフラスコに入れた。その溶液を、アセトン乾燥氷浴に-70まで冷却し、その後ヘキサン(8.0mL, 0.013mol)中でn-BuLi1.6Mの溶液を15分間にわたって滴下により加えた。固体パラホルムアルデヒド(1.4g, 0.004mol)を、窒素雰囲気下にて1所定量として加える時、その混合物液さらに0.5時間攪拌した。攪拌がさらに15分間継続され、その後冷却浴を取り外した。得られた溶液を室温にて18時間反応させ、さらに飽和NH<sub>4</sub>Cl(100mL)、及びEtOAc(300mL)にて処理した。有機層を、飽和NH<sub>4</sub>Cl(2x100mL)、水(2x100mL)、ブライン(200mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、そして真空下にて濃縮し

40

50

、黄色の油状残留物が得られた。その残留物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の中間物質の画分(1.61g, 69%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.16(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.114(s, 6H), 0.85(s, 9H), 0.90(t, J = 7.32Hz, 3H), 1.40(s, 3H), 1.59-1.41(m, 4H), 4.28(d, J = 6.22Hz, 2H)である。

【0108】

中間体10.3:(4-ブロモ-1-メチル-1-プロピル-ブチ-2-エニルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン

DCM(8.0mL)中で中間体10.2(0.48g, 1.88mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.89g, 3.4mmol)及びCB<sub>14</sub>(0.63g, 3.4mmol)を加えた。得られた溶液を、室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮した。その粗成生成物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(0.58g, 96%)の画分が得られた。R<sub>f</sub> 0.75(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.15(s, 6H), 0.85(s, 9H), 0.91(t, J = 7.32Hz, 3H), 1.39(s, 3H), 1.63-1.42(m, 4H), 3.93(s, 3H)である。

【0109】

中間体10.4:4-(2-{2-[4-tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ]-4-メチル-ヘプト-2-エニル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル}-エチル)-安息香酸メチルエステル

DMF(3.0mL)中で中間体1.4(80.1mg, 0.323mmol)の溶液に、中間体10.3(380mg, 1.20mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(267.4mg, 1.93mmol)及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合液を、室温にて18時間攪拌し、その後EtOAc(30mL)にて希釈した。有機層を、飽和NH<sub>4</sub>Cl(2x5mL)、水(2x10mL)、ブライン(2x10mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて蒸発濃縮し、粗成残留物が得られた。その残留物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(143.4mg, 29.5%)が得られた。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.11(s, 6H), 0.84(s, 9H), 0.90(t, J = 7.32Hz, 3H), 1.38(s, 3H), 1.58-1.38(m, 4H), 2.96(t, J = 7.32Hz, 3H), 3.32(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.89(s, 3H), 7.29(d, J = 8.06, 2H), 7.95(d, J = 8.06, 2H); MS(m/z)487(M+1)である。

【0110】

中間体10.5:4-(2-{2[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-メチル-ヘプチル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル}-エチル)-安息香酸メチルエステル

MeOH(10mL)中で中間体10.4(203.6mg, 0.407mmol)及び炭素(10mL)上10%パラジウムとの異種混合液を、水素雰囲気下にて1時間攪拌した。その混合物をセライト(celite)により濾取し、さらに真空下にて濃縮し、無色の油状物質として表題の化合物(151.3mg, 74%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.06(s, 6H), 0.85(s, 9H), 0.88(t, J = 7.32Hz, 3H), 1.16(s, 3H), 1.52-1.24(m, 8H), 2.66(t, J = 6.96Hz, 2H), 2.98(t, J = 7.32Hz, 2H), 3.18(s, 2H), 3.88(s, 3H), 7.29(d, J = 8.06Hz, 2H), 7.95(d, J = 8.06, 2H); MS(m/z)487(M+1)である。

【0111】

中間体10.6:4-{2-[2[4-ヒドロキシ-4-メチル-ヘプチル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸メチルエステル

ジオキサン(10mL)中4MのHCl溶液にて、中間体10.5(91.0mg, 0.186mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1.5時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、4-{2-[2[4-ヒドロキシ-4-メチル-ヘプチル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸メチルエステル(8.6.2mg, 99.6%)が得られ、さらに精製することなく次の工程に使用した。

4-{2-[2[4-ヒドロキシ-4-メチル-ヘプチル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸(実施例10)という表題の化合物を、上記実施例1に記載の中間体10.6から調製し、無色の粘性油状物として4-{2-[2[4-ヒドロキシ-4-メチル-ヘプチル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸(11.9mg, 18%)が得られた。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) 0.93(t, J = 6.96Hz, 3H), 1.14(s, 3H), 1.54-1.34(m, 8H), 3.0-2.96(m, 2H), 2.76(br t, 2H), 3.23(br t, 2H), 3.3-3.28(m, 3H), 7.34(d, J = 8.06Hz, 2H), 7.92(d, J = 8.06Hz, 2H); MS(m/z)363(M+1)である。

【0112】

10

20

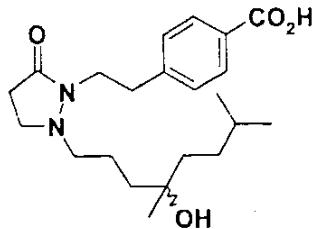
30

40

50

実施例11：4-[2-[2-(4-ヒドロキシ-4,7-ジメチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル]-安息香酸の合成

【化17】



10

中間体11.1:tert-ブチル-(1-イソブチル-1-メチル-プロップ-2-エニルオキシ)-ジメチルシラン

3、6-ジメチル-1-ヘプチン-3-オル(1.0g,0.007mol)及び乾燥DMF(7.0mL)を、オブンにて乾燥したフラスコに入れた。氷浴にて冷却したこの溶液に、Et<sub>3</sub>N(3.6mL,0.025mol)を加え、その後窒素雰囲気下にてtert-ブチルジメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート(2.5g,0.014mol)を滴下により加えた。得られた混合物を室温にて18時間攪拌し、さらにEtOAc(80mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(30mL)、水(4x20mL)、ブライン(40mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして蒸発濃縮により黄色の油状物として所望の化合物(1.8g)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub>0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.15(s,6H),0.88-0.84(m,15H),1.38-1.29(m,1H),1.42(s,3H),1.54-1.48(m,2H),1.62-1.55(m,2H),2.38(s,1H)である。

【0113】

中間体11.2:(tert-ブチル-ジメチルシラノキシ)-4,6-ジメチル-ヘプト-2-エン-1-オル  
乾燥アセトン浴に-70℃に冷却した乾燥THF(72mL)中で中間体11.1(1.83g,0.007)の溶液に、ヘキサン(6.0mL,0.01mol)にn-BuLiの1.6Mの溶液を12分にわたり滴下により加えた。得られた溶液を、-70℃にてさらに0.5時間攪拌し、その後固形のパラホルムアルデヒド(0.86g,0.029mol)を、窒素雰囲気下にて所定量を加えた。10分後冷却浴槽を取り出し、さらにその混合物を室温にて1昼夜攪拌し、その後EtOAc(100mL)にて希釈した。有機層をNH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(100mL)、水(100mL)、ブライン(100mL)にて洗浄し、飽和硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして真空下にて蒸発濃縮により粗成生成物が得られた。それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(0.93g,45.5%)が得られた。R<sub>f</sub>0.15(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.15(s,6H),0.85(s,9H),0.87(d,J = 6.59Hz,6H),1.36-1.27(m,1H),1.39(s,3H),1.60-1.46(m,4H)である。

【0114】

中間体11.3:[4-ブロモ-1-イソペンチル-1-メチルブト-2-エニル)オキシ](tert-ブチル)シラン

10mLのDCMに中間体11.2(365mg,1.29mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(407mg,1.55mmol)及びCBr<sub>4</sub>(513mg,1.55mmol)を加えた。得られた溶液を、室温にて1時間攪拌し真空下にて濃縮した。粗成残留物を、シリカゲル上にてフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(437mg,98%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.16(s,6H),0.85(s,9H),0.89(s,3H),1.25-1.35(m,1H),1.39(s,3H),1.45-1.65(m,4H),3.93(s,2H)である。

【0115】

中間体11.4:メチル 4-[2-[2-(4-[[tert-ブチル(ジメチル)シイル]オキシ]-4,7-ジメチルオクト-2-エニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル]ベンゾエイト

20

30

40

50

DMF(8mL)中で中間体1.4(117mg,0.47mmol)の溶液に、中間体11.3(325mg,0.938mmol),K<sub>2</sub>C<sub>0</sub><sub>3</sub>(195mg,1.41mmol)及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合液を50℃にて2時間攪拌し、EtOAc(50mL)にて希釈し、水(50mL)とブライン(50mL)にて洗浄した。有機溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させ、さらに真空下にて濃縮した。粗成混合物を、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物質としてメチル4-{2-[2-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4,7-ジメチルオクト-2-エニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト(110mg,45%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.12(s,6H), 2.94-2.95(m,4H), 3.25-3.35(br m,2H), 3.55-3.65(br m,2H), 3.89(s,5H), 7.26(d,J = 7.9Hz,2H), 7.94(d,J = 7.9Hz,2H); MS(m/z)514.7(M+1)である。

## 【0116】

10

中間体11.5:メチル4-{2-[2-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4,7-ジメチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

MeOH(10mL)中で中間体11.4(110mg,0.214mmol)及び炭素(11.4mg,5mol%)上で10%パラジウムの混合液を、水素雰囲気下(1 atm)にて2時間攪拌した。その混合物を、セライト(celite)により濾取し、さらに真空下にて濃縮し、メチル4-{2-[2-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4,7-ジメチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイトが得られ、それを精製することなく次の工程に使用した。MS(m/z)519.1(M+1)である。

## 【0117】

20

中間体11.6:メチル4-{2-[2-(4-{[ヒドロキシ-4,7-ジメチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

中間体11.5を、ジオキサン(5mL)中で4MのHCl溶液に溶解した。得られた溶液を、室温にて2時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、無アルコールの生成物が得られた。粗成化合物をさらに精製することなく直接次の工程に使用した。MS(m/z)405.3(M+1)である。

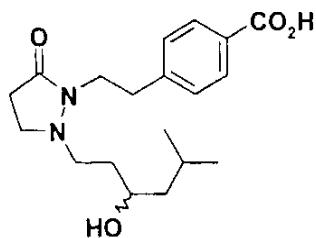
メチル4-{2-[2-(4-{[ヒドロキシ-4,7-ジメチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(実施例11)という表題の化合物は、上記実施例記載の方法による中間体11.6から調製され、無色の油状物質としてメチル4-{2-[2-(4-{[ヒドロキシ-4,7-ジメチルオクチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(14.9mg,14%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) δ 0.80-1.00(m,7H), 1.10-1.30(m,6H), 1.35-1.60(m,7H), 2.70-2.85(m,2H), 2.90-3.05(s,2H), 3.15-3.35(m,4H), 7.45(d,J = 8.5Hz,2H), 7.93(d,J = 8.5Hz,2H); MS(m/z)391.2(M+1)である。

30

## 【0118】

実施例12:4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

## 【化18】



40

中間体12.1:5-メチルヘキス-エン-3-オル

DCM(15mL)中で5-メチル-1-ヘキシル-3-オル(670mg,5.97mmol)の溶液に、Pd/CaCO<sub>3</sub>(130mg)を加えた。その混合物を室温にて6時間水素付加(1 atm)した。その触媒をセライト濾過

50

により除去し、その溶媒を真空下にて除去し、無色の表題の化合物を500mgが得られ、精製することなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.92(d, 6H), 1.30-0.82(m), 1.41-1.44(m), 1.71-1.74(m), 4.15(m, 1H), 5.08(d, J = 10.6Hz, 1H), 5.20(d, J = 17.2Hz, 1H), 5.8(m, 1H)である。

## 【0119】

## 中間体12.2:5-メチルヘキス-1-エン-3-オン

DCM(10mL)中で中間体12.1(500mg, 4.4mmol)の溶液に、Dess-Martin periodinane試薬(2.05g, 4.84mmol)を加え、その溶液を室温にて20分間攪拌した。エーテル(20mL)をその混合液に加え、さらに1.3MのNaOH溶液15mLを加えた。さらにその混合液を10分間攪拌した。全ての析出物を水溶液層に溶した後、その溶液をエーテル(3x50mL)にて抽出した。結合した有機層を、1.3MのNaOH溶液(100mL), ブライン(100mL)にて洗浄し、乾燥し、濃縮し、無色の油状物質として表題の化合物500mgが得られ、それを精製することなく次の工程に使用した。

## 【0120】

## 中間体12.3:メチル 4-{2-[2-(5-メチル-3-オキソヘキシル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

イソプロパノール(10mL)中で中間体12.2(134mg, 1.2mmol)の溶液に、中間体1.4(75mg, 0.30mmol)及びEt<sub>3</sub>N(94mL, 10.30mmol)を加えた。反応物を2時間還流させ、そして減圧下にて濃縮した。残留物をEtOAc(50mL)に溶解し、そして1NのHCl(50mL), 5%のNaHCO<sub>3</sub>(50mL), そしてブライン(50mL)にて洗浄し、無水のNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上にて乾燥し、そして減圧下にて蒸発濃縮した。粗成生成物をフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(シリカゲル:無色の油状物として表題の化合物(100mg, 92%)が得られた)。R<sub>f</sub>=0.2(EtOAc); MS(ES)m/e361.2(MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.91(d, J = 6.59Hz, 6H), 2.14(m, 1H), 2.30(d, J = 6.96Hz, 2H), 2.51(m, 2H), 2.93(t, J = 7.32Hz, 2H), 2.90-3.09(m, 4H), 3.87(s, 3H), 7.26(d, J = 7.69Hz, 2H), 7.94(d, J = 7.32Hz, 2H)である。

## 【0121】

## 中間体12.4:メチル 4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

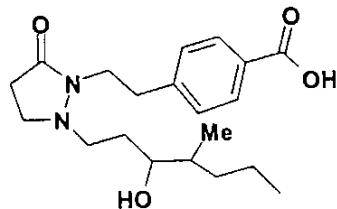
MeOH(2mL)中で中間体12.3(160mg, 0.44mmol)の溶液に、水(1mL)にCeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O(165mg, 0.44mmol)を-15℃にて加えた。その後NaBH<sub>4</sub>(35mg, 0.67mmol)を1個所にて加えた。その反応混合物を、15分間攪拌し蒸発濃縮し、EtOAcにて溶解し、ブライン((50mL)にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥し、真空下にて濃縮して、無色の油状物として表題の化合物(150mg)が得られ、それを精製することなく次の工程に使用した。MS(m/z)363.2(M+1)である。

4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(実施例12)という表題の化合物を、上記実施例1記載の中間体12.4から調製し、無色の粘性油状物として4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(59mg, 50%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>), 0.91(d, 6H), 1.24(m, 1H), 1.40(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.79(m, 1H), 2.90(m, 2H), 3.0(m, 2H), 3.2(m, 2H), 3.75(m, 1H), 7.34(d, J = 6.69Hz, 2H), 7.90(d, J = 7.32Hz, 2H); MS(m/z)349.2(M+1)である。

## 【0122】

実施例13:4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-5-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

## 【化19】



10

## 中間体13.1:4-メチルヘプト-1-エン-3-オル

DCM(5mL)中で4-メチル-1-ヘプチル-3-オル(695mg,5.5mmol)の溶液に、Pd/CaCO<sub>3</sub>(139mg)を加えた。その混合液を、室温にて4時間水素付加した。触媒をセライト(Celite)を介して濾出により除去した後溶媒を真空下にて除去し、無色の油状物として中間体13.1(500mg)が得られ、さらに精製することなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)，0.92(d,6H), 1.3-1.32(m), 1.41-1.44(m), 1.71-1.74(m), 4.15(m,1H), 5.08(d,J = 10.8Hz,1H), 5.20(d,J = 16.1Hz,1H), 5.80(m,1H)である。

## 【0123】

20

## 中間体13.2:4-メチルヘプト-1-エン-3-オン

DCM(5mL)中で中間体13.1(700mg,5.5mmol)の溶液に、Dess-Martin・パーイオジナン(periodinane)試薬(2.57g,6.6mmol)を加え、そしてその溶液を室温にて20分間攪拌した。その混合液にエーテル(20mL)を加え、その後1.3MのNaOH溶液15mLを加えた。その混合液をさらに10分間攪拌した。全ての析出物の水溶層に溶したあと、その溶液層をエーテル(3x50mL)にて抽出した。結合した有機層を、1.3MのNaCl溶液、ブラインにて洗浄し、乾燥し、そして濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(500mg)が得られ、精製することなく次の工程に使用した。

## 【0124】

30

## 中間体13.3：メチル 4-{2-[2-(4-メチル-3-オキソヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸

イソプロパノール(10mL)中で中間体13.2(151mg,1.2mmol)の溶液に、中間体1.4(75mg,0.30mmol)及びEt<sub>3</sub>N(94 μL,0.03mmol)を加えた。反応液を2時間還流し、さらに減圧下にて濃縮した。粗成残留物をEtOAc(50mL)にて溶解し、1NのHCl溶液(50mL),5%のNaHCO<sub>3</sub>(50mL),及びブライン(50mL)にて洗浄し、無水のNaSO<sub>4</sub>上にて乾燥させ、そして減圧下にて蒸発濃縮した。粗成生成物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(98mg,87%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.2(EtOAc);MS(ES)m/e375.2(M+H<sup>+</sup>)である。

## 【0125】

40

## 中間体13.4：メチル 4-{2-[2-(4-メチル-3-オキソヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

MeOH(2mL)中で-15℃にて中間体13.3(96mg,0.257mmol)の溶液に、水(1mL)中でCeCl<sub>3</sub>・6H<sub>2</sub>O(96mg,0.257mmol)の溶液を加えた。その後NaBH<sub>4</sub>(15mg,0.386mmol)を一箇所にて加えた。

反応混合物を15分間攪拌し、さらに蒸発濃縮し、EtOAc(40mL)に溶解し、ブライン(50mL)にて洗浄し、乾燥(NaSO<sub>4</sub>)し、そして真空下にて濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(150mg)が得られ、精製することなく次の工程に使用した。MS(m/z)377.2(M+1)である。

4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-4-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸という表題の化合物を、上記実施例1記載の中間体13.4から調製し、4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-4-メチルヘプチル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(15mg,16%)

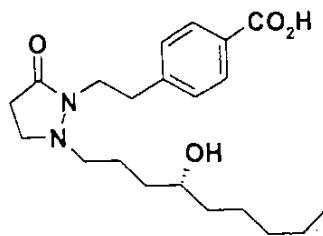
50

が得られ、それが無色の粘性油状物として得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>)、0.85-1.00(m,6H), 1.15-1.85(m,7H), 2.50-2.90(m,4H), 2.9-3.0(m,2H), 3.60-3.70(m,1H), 7.35(d,J=8.06Hz,2H), 7.93(d,J=8.06Hz,2H); MS(m/z)363.2(M+1)である。

## 【0126】

実施例14:4-{2-[2-((4S)-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

## 【化20】



10

中間体14.1:tert-ブチル(ジメチル)4-{[1(S)-1-ペンチル・プロポ-2-エニル]オキシ}シランタート-ブチル

20

オブンにより乾燥したフラスコに、(3S)-オクト-1-エン-3-オル((2.0g, 0.016mol), 乾燥DMF(16mL), イミダゾール(1.3g, 0.019mol)及び固体tert-ブチルジメチルシリル・クロライド(2.88g, 0.019mol)を入れた。得られた混合物を室温にて18時間攪拌し、その後EtOAc(80mL)に希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Cl(30mL)の飽和溶液、水(4x20mL), ブライン(40mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに蒸発濃縮し、黄色の油状物として所望の化合物(4.13g)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub>0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), 0.09(s,3H), 0.12(s,3H), 0.91-0.84(m,12H), 1.30-1.27(m,4H), 1.43-1.36(m,2H), 1.68-1.62(m,2H), 2.36-2.35(m,1H), 4.33-4.30(m,1H)である。

## 【0127】

中間体14.2:4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-メチル-ノン-2-エン-1-オル  
乾燥THF(170mL)中で中間体14.1(4.13g, 0.017)の溶液に、乾燥氷-アセトン浴にて-70まで冷却し、ヘキサン(13mL, 0.021mol)中でn-BuLiの1.6Mの溶液を、12分間にわたり滴下により加えた。得られた溶液を-70にてさらに0.5時間攪拌し、その後固体のパラホルムアルデヒド(2.47g, 0.082mol)を直ちに加えた。10分後冷却浴を取り出し、混合液を室温にて18時間攪拌し、その後EtOAc(100mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(100mL)、水(100mL), ブライン(100mL)にて洗浄し、飽和硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、さらに真空下で蒸発濃縮し、粗成生成物が得られた。それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(3.0g, 65%)が得られた。R<sub>f</sub>0.15(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), 0.09(s,3H), 0.11(s,3H), 0.89-0.86(m,12H), 1.33-1.24(m,4H), 1.42-1.37(m,2H), 1.66-1.60(m,2H), 4.275(s,2H), 4.36(t, J=6.59Hz, 1H)である。

30

## 【0128】

中間体14.3: [(1S)-4-ブロモ-1-ペンチルブチ-2-エニル]オキシ](tert-ブチル)-ジメチルシラン

DCM(10mL)中で中間体14.2(420mg, 1.56mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(490mg, 1.86mmol, 1.2eq)及びCBr<sub>4</sub>(617mL, 1.86mmol, 1.2eq)を加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮した。粗成残留物を、シリカゲル上のフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 0.5/9.5)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(462mg, 89%)が得られた。; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), 0.10(s,3H), 0.12(s,3H), 0.88-1.00(m,12H), 1.20-1.45(m,6H), 1.55-1.75(m,2H), 3.93(s,2H), 4.37(t, J=6.4Hz, 1H)である。

40

50

## 【0129】

中間体14.4: メチル 4-{2-[2-((4S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シイル]イキシ}ノン-2-エニル)-5-オキサピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

DMF(8mL)中で中間体1.4(106mg, 0.43mmol)の溶液に、中間体14.3(284mg, 0.854mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(178mg, 1.29mmol), 及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合物を、50 にて2時間攪拌し、RTに冷却し1昼夜攪拌した。反応混合物を、エーテル(20mL)にて希釈し、水(20mL)及びブライン(10mL)にて洗浄した。水溶液層をエーテル(2x10mL)にて抽出した。結合された有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上にて乾燥し、真空下にて濃縮した。粗成混合液を、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/3)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(80.8mg, 38%)が得られた; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), 0.07(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.85-0.95(m, 12H), 1.20-1.50(m, 6H), 1.55-1.70(m, 2H), 2.9-3.00(m, 4H), 3.25-3.40(broad, 2H), 3.50-3.65(broad, 2H), 3.89(s, 5H) 4.29-4.32(t, J = 6.2Hz, 1H), 7.29(d, J = 7.2Hz, 2H), 7.94(d, J = 7.2Hz, 2H)である。

## 【0130】

中間体14.5: メチル 4-{2-[2-((4S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シイル]オキシ}ノニル)-5-オキサピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

MeOH(10mL)中で中間体14.4(80.8mg, 0.162mmol)及び炭素(8.6mg, 5mol%)上10%パラジウムとの混合液を、水素の雰囲気下(1 atm)にて1時間攪拌した。その混合液を、セライト(celite)を介して濾取し、真空下にて濃縮し、表題の化合物(81mg, 計量的)が得られ、それを精製することなく次の工程にて使用した。

## 【0131】

中間体14.6: メチル 4-(2-{2-[(4S)-4-ヒドロキシノニル]-5-オキサピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

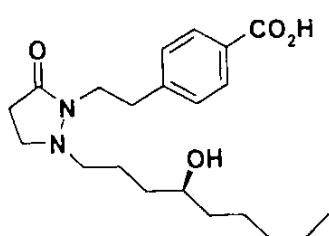
中間体14.5(81mg, 0.161mmol)を、ジオキサン(5mL)中で4MのHCl溶液に溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮し、無アルコール中間体(60mg, 96%)がえられた。粗成化合物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS(m/z)391.3(M+1)である。

4-(2-{2-[(4S)-4-ヒドロキシノニル]-5-オキサピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸という表題の化合物を、実施例1記載の方法により中間体14.6から調製し、無色の油状物として、4-(2-{2-[(4S)-4-ヒドロキシノニル]-5-オキサピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸(38.5mg, 48%, 3工程)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>), 0.80-0.90(m, 3H), 1.20-1.75(m, 12H), 2.10-3.10(m, 6H), 3.15-4.00(m, 5H), 7.34(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.94(d, J = 8.0Hz, 2H); MS(m/z)377.3(M+1)である。

## 【0132】

実施例15: 4-{2-[2-((4R)-ヒドロキシノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

## 【化21】



中間体15.1: tert-ブチル(ジメチル)4-(1R-1-ペンチル-ブロポ-2-エニルオキシ)シラン  
乾燥DMF(50mL)中で(3R)-オクト-1-エン-3-オル(1.0g, 0.0079mol)の溶液に、イミダゾー

10

20

30

40

50

ル(0.84g, 0.012mol)及び固体tert-ブチルジメチルシリル・クロライド(1.80g, 0.012mol)を加えた。得られた混合液を室温にて18時間攪拌し、その後飽和NH<sub>4</sub>Cl(25mL)及びEtOAc(250mL)にて処理した。有機層を、飽和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)溶液、水(4x100mL), ブライン(2x100mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、真空下にて濃縮し、黄色の油状物として粗成生成物(1.86g, 98%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub>0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.91-0.85(m, 12H), 1.33-1.25(m, 2H), 1.46-1.36(m, J = 6.59Hz, 2H), 1.68-1.62(m, 2H), 2.36(d, J = 1.83Hz, 1H), 4.32(td, J = 6.59Hz, 1.83, 1H)である。

## 【0133】

中間体15.2:4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-4-メチル-ノン-2-エン-1-オル  
乾燥した氷アセトン浴に-70 にて冷却した乾燥THF(78mL)中で中間体15.1(1.87g, 0.0078)の溶液に、ヘキサン(7.0mL, 0.011mol)にn-BuLiの1.6M溶液を10分間にわたり滴下により加えた。得られた溶液を-70 にてさらに0.5時間攪拌し、その後固体のパラホルムアルデヒド(2.47g, 0.082mol)を直ちに加えた。10分後冷却浴を取り出し、混合物を室温にて18時間攪拌しその後EtOAc(100mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(100mL)、水(100mL), ブライン(100mL)にて洗浄し、飽和硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、さらに真空下にて蒸発濃縮し、粗成生成物が得られ、それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(0.5g, 23%)が得られた。R<sub>f</sub>0.06(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.89-0.88(m, 12H), 1.45-1.25(m, 6H), 1.67-1.61(m, 2H), 4.27(d, J = 6.22Hz, 2H), 4.36(t, J = 6.22Hz, 1H)である。

## 【0134】

中間体15.3:(4-ブロモ-1-ペンチル-ブチ-2-エニルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン  
DCM(8.0mL)中で中間体15.2(0.42mg, 1.23mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.48mg, 1.84mmol)及びCB<sub>4</sub>(0.61g, 1.84mmol)を加えた。得られた溶液を、室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮し、粗成残留物が得られ、それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(ヘキサン)により、無色の油状物として所望の化合物(0.39g, 94%)が得られた。R<sub>f</sub>0.75(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.88(m, 12H), 1.31-1.25(m, 4H), 1.45-1.35(m, 2H), 1.67-1.61(m, 2H), 3.92(s, 2H), 4.36(t, 1H)である。

## 【0135】

中間体15.4:4-(2-{2-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ノン-2-エニル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル}-エチル)安息香酸メチルエステル

DMF(20mL)中で中間体1.4(0.142g, 0.60mmol)の溶液に、中間体15.3(380mg, 1.20mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(497mg, 3.60mmol), 及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合物を室温にて18時間攪拌し、さらにEtOAc(80mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Cl(20mL)の飽和溶液、水(4x20mL), ブライン(10mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、真空下にて蒸発濃縮し、粗成生成物が得られた。それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 3/7)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物の画分(247.2mg, 82.4%)が得られた; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.07(s, 3H), 0.088(s, 3H), 0.88-0.85(m, 12H), 1.41-1.25(m, 6H), 1.66-1.58(m, 2H), 2.96(t, J = 7.32Hz, 2H), 4.36(t, J = 6.22Hz, 1H); MS(m/z)501(M+1)である。

## 【0136】

中間体15.5:4-(2-{2-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ノニル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル}-エチル)安息香酸メチルエステル

MeOH(10mL)中で中間体15.4(203.6mg, 0.407mmol)及び炭素(10mg)上の10%パラジウムの異種混合液を、水素の雰囲気下(1 atm)にて1時間攪拌した。その混合物を、セライト(celite)を介して濾取し、真空下にて濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(151.3mg, 74%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程にて使用した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.03(s, 3H), 0.04(s, 3H), 0.90-0.86(m, 12H), 1.48-1.26(m, 10H), 1.69(br s, 2H), 2.97(t, J = 7.32Hz, 2H), 3.19(br s, 2H)である。

10

20

30

40

50

## 【0137】

中間体15.6:4-(2-{2-[4-ヒドロキシ-ノニル]-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸メチルエステル

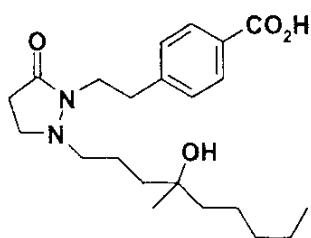
中間体15.5(151.3mg, 0.30mmol)を、ジオキサン(10mL)中で4MのHClの溶液に溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空下にて濃縮し、表題の化合物(115.0mg, 98%)が得られた。

4-{2-[2-((4R)-ヒドロキシ-ノニル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸(実施例15)という表題の化合物を、上記実施例1記載の方法により中間体15.6より調製し、無色の粘性油状物として4-{2-[2-((4R)-ヒドロキシ-ノニル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸(54.3mg, 41.7%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 0.89(m, 3H), 1.66-1.31(m, 8H), 2.28(s, 2H), 2.99-2.96(m, 2H), 3.25(bs, 2H), 3.53(bs, 2H), 7.33(d, J = 8.06Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.06Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.06Hz, 1H), 9.91(d, J = 8.06Hz, 1H); MS(m/z)377(M+1)である。

## 【0138】

実施例16:4-(2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

## 【化22】



20

中間体16.1:tert-ブチル(ジメチル)[1-メチル-1-ペンチルプロポ-2-エニル]オキシ]シラン

オブンにて乾燥したフラスコに、3-メチル-オクト-1-エン-3-オル(1.29g, 9.17mmol)及び乾燥DMF(9.0mL)を入れた。氷浴にて冷却したこの溶液に、Et<sub>3</sub>N(4.6mL, 33.02mmol)を加え、その後窒素下にてtert-ブチルジメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート(2.9g, 16.5mmol)を滴下により加えた。得られた混合物を、室温にて18時間攪拌しさらにEtOAc(80mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Cl(30mL)の飽和溶液、水(4x20mL), ブライン(40mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、真空下にて蒸発濃縮し、黄色の油状物として所望の化合物(2.27g, 97%)が得られ、さらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub>0.85(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.15(s, 3H), 0.90-0.85(m, 12H), 1.34-1.25(m, 4H), 1.41(s, 3H), 1.50-1.43(m, 2H), 1.61-1.53(m, 2H), 2.38(s, 1H)である。

## 【0139】

中間体16.2:4-{[tert-ブチル-(ジメチル)-シリル]オキシ}-4-メチルノン-2-エン-1-オル

乾燥した氷アセトン浴に-70℃にて冷却した乾燥THF(90mL)中で中間体16.1(2.3g, 9.055mmol)の溶液に、ヘキサン中でn-BuLi 1.6Mの溶液(8.0mL, 12.8mmol)を15分間にわたり滴下により加えた。得られた溶液を-70℃にてさらに0.5時間攪拌し、その後固体のパラホルムアルデヒド(2.47g, 0.0824mol)を直ちに加えた。15分後冷却浴を取り出し、混合物を室温にて18時間攪拌し、その後EtOAc(100mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(100mL)、水(100mL), ブライン(100mL)にて洗浄し、飽和硫酸ナトリウム上にて乾燥し、さらに真空下にて蒸発濃縮し、油性の残留物が得られた。それをフラッシュ・カラムクロマトグラフ

30

40

50

イ(EtOAc/ヘキサン 1/9)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(1.70g, 66%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.23(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.14(s, 3H), 0.89-0.84(m, 12H), 1.34-1.24(m, 4H), 1.39(s, 3H), 1.51-1.42(m, 2H), 1.59-1.52(m, 2H), 4.28(d, J = 6.22Hz, 1H)である。

## 【0140】

中間体16.3:(4-ブロモ-1-メチル-ペンチルプチ-2-エニル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン

ジクロロメタン(14mL)中で中間体16.2(1.16g, 4.084mmol)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(1.93g, 7.35mmol)及びCBr<sub>4</sub>(2.44g, 7.35mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、その後真空中にて濃縮し、粗成生成物が得られ、それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(ヘキサン)により、無色の油状物として所望の化合物(1.40g, 99%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.78(EtOAc/ヘキサン 1/9); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.15(s, 3H), 0.90-0.84(m, 12H), 1.32-1.26(m, 2H), 1.45-1.41(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.60-1.54(m, 4H), 3.93(s, 3H)である。

## 【0141】

中間体16.4:メチル 4-{2-[2-(4-(tert-ブチル(ジメチル)-シリル)オキシ]-4-メチルノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)ベンゾエイト

DMF(5.0mL)中で中間体1.4(142mg, 0.575mmol)の溶液に、中間体16.3(397.9mg, 1.15mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(477.0mg, 1.38mmol), 及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合物を、室温にて18時間攪拌し、さらにEtOAc(80mL)にて希釈した。有機層を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液(2x20mL)、水(4x20mL), ブライン(20mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、濾取し、真空中にて蒸発濃縮し、粗成生成物が得られた。それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 3/7)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物(171.0mg, 63.4%)が得られた; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.11(s, 6H), 0.86-0.82(m, 12H), 1.30-1.23(m, 4H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.58-1.52(m, 2H), 2.95(t, J = 7.32Hz, 2H), 3.31(br s, 2H), 3.56(br s, 2H), 3.38(s, 3H), 7.28(d, J = 8.06Hz, 2H), 7.95(d, J = 8.06Hz, 2H)である。

## 【0142】

中間体16.5:メチル4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルノニル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

MeOH(5.0mL)中で中間体16.4(171.0mg, 0.333mmol)及び炭素(10mg)の10%パラジウムの異種混合液を、水素の雰囲気下(1 atm)にて3時間攪拌した。その混合液を、セライト(celite)を介して濾取し、真空中にて濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(116.7mg, 68%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程にて使用した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.06(s, 6H), 0.85(m, 12H), 1.16(s, 3H), 1.60-1.25(m, 12H), 2.65(br t, 2H), 2.98-2.94(br t, 2H), 3.13(br s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.28(d, J = 8.06Hz, 2H), 7.94(d, J = 8.06Hz, 2H); MS(m/z)519(M+1)である。

## 【0143】

中間体16.6:4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルノニル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸メチルエステル

中間体16.5(116.7mg, 0.226mmol)を、ジオキサン(10mL)中で4MのHClの溶液に溶解した。得られた溶液を室温にて0.5時間攪拌し、その後溶媒を真空中にて蒸発濃縮し、表題の化合物(99.0mg, 0.224mmol, 99.4%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程にて使用した。

4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルノニル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸メチルエステル(実施例16)という表題の化合物を、上記実施例1記載の方法により中間体16.6より調製し、無色の粘性油状物として4-{2-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルノニル)-5-オキソ-ピラゾリジン-1-イル]-エチル}安息香酸メチルエステルが得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 0.90(t, J = 6.59Hz, 3H), 1.14(s, 2H), 1.55-1.28(m, 10H), 2.78(br t, H), 2.98(t, J = 6.96Hz, 2H), 3.24(br t, 2H), 3.3(m, 1H), 7.34(d, J = 8.42Hz, 2H), 7.93(d, J = 8.42Hz, 2H); MS(m/z)391(M+1)である。

## 【0144】

10

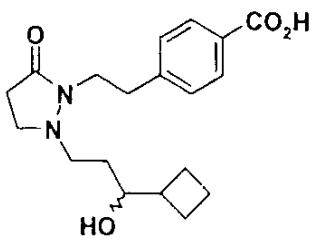
20

30

40

50

実施例17:4-{2-[2-(3-シクロブチル-3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成  
 【化23】



10

## 中間体17.1:N,N-ジエチルシクロブタンカルボキシアミド

THF(50mL)中でジエチルアミン(2.19g, 30mmol)及びEt<sub>3</sub>N(3.33g, 33mmol)の溶液に、シクロブタンカルボキシル・クロライド(3.56g, 30mmol)を、0℃にて滴下により加えた。反応混合液を、室温にて1時間攪拌し、析出物を濾取し、THFを真空下にて除去した。得られた油状物をEtOAc(100mL)に溶解し、0.2NのHCl(100mL)、5%のNaHCO<sub>3</sub>(100mL)、ブライン(100mL)にて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、そして真空下にて濃縮し、淡い黄色の油状物として表題の化合物(4.4g, 95%の収率)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1(m, 6H), 1.7-2.3(m, 6H), 3.2(m, 3H), 3.3(q, J = 7.32Hz, 2H)である。

20

## 【0145】

## 中間体17.2:1-シクロブチルプロポ-2-エン-1-オン

THD中で中間体17.1(500mg, 3.3mmol)の溶液に、0℃にてビニルマグネシウムプロマイド(9.9mL, THF溶液に1.0M)を滴下により加え、その反応混合液を0℃にて0.5時間攪拌した。反応温度を2時間にわたりRTまでゆっくりと上昇させ、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液にて急冷した。得られた反応混合物をEtOAc(50mL)にて抽出し、0.2NのHCl(50mL), 5%のNaHCO<sub>3</sub>(50mL)、ブライン(50mL)にて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、そして濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(60mg)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。

30

## 【0146】

## 中間体17.3:メチル 4-{2-[2-(3-シクロブチル-3-オキソプロピル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

イソプロパノール(10mL)中で中間体17.2(60mg, 0.55mmol)の溶液に、中間体1.4(75mg, 0.30mmol)及びEt<sub>3</sub>N(94μL, 0.30mmol)を加え、その反応混合物を2時間還流した。次にその反応混合物を、減圧下にて濃縮し、EtOAc(40mL)に溶解した。有機層を、1NのHCl溶液(40mL), 5%のNaHCO<sub>3</sub>(40mL)、ブライン(40mL)にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥そして減圧下にて蒸発濃縮した。その後粗成生成物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc)によって精製し、無色の油状物として表題の化合物(25mg)が得られた。R<sub>f</sub>0.2(EtOAc); MS(m/z) 359.2(M+1)である。

40

## 【0147】

## 中間体17.4:メチル 4-{2-[2-(3-シクロブチル-3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

MeOH(2mL)中で中間体17.3(25mg, 0.07mmol)の溶液に、-15℃にて、水(1mL)にCeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O(26mg, 0.07mmol)を加えた。次にNaBH<sub>4</sub>(4mg, 0.11mmol)を1所定量として加えた。反応混合物を、15分間攪拌しその混合物を蒸発濃縮し、EtOAcにて溶解し、ブラインにて洗浄し、そして乾燥(NaSO<sub>4</sub>)させ、無色の油状物として表題の化合物(20mg)が得られ、精製することなく次の工程に使用した。MS(m/z) 361.2(M+1)である。

4-{2-[2-(3-シクロブチル-3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}ベンゾエイト

50

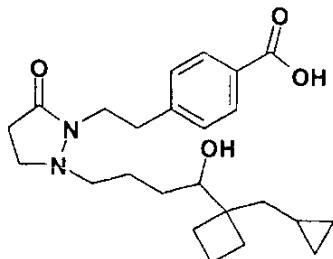
ル}安息香酸(実施例17)という表題の化合物を、以下のように調製した。THF/MeOH/水(10mL,3:3:1)中で中間体17.4(20mg,0.06mmol)の溶液に、NaOH(20mg,0.5mmol)を加え、その混合物を4時間攪拌した。その溶液を、1NのHCl溶液にてpH=2-3に酸性化し、粗成混合物を、調製HPLCにより精製し、無色の油状物として表題の化合物(9mg,43%)が得られた; <sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) δ: 0.4(m,1H), 1.6(m,1H), 1.75-2.10(m,6H), 2.4(m,1H), 2.90(m,2H), 3.0(t,J = 6.96Hz,2H), 3.2(m,6H), 3.50(m,1H), 7.34(d,J = 8.06Hz,2H), 7.90(d,J = 8.42Hz,2H); MS(m/z)347.2(M+1)である。

【0148】

実施例18:4-[2-(2-{4-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]-4-ヒドロキシブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル}安息香酸の合成

10

【化24】



20

#### 中間体18.1:1-(シクロプロピルメチル)シクロブタンカルボン酸

THF(50mL)中でLDA(100mL,2.0MのTHF溶液)の溶液に、THF(15mL)にシクロブタン・カルボン酸(10g,0.1mol)を、0℃にて20分間にわたって滴下により加えた。得られた混合物を、室温にて2時間攪拌し、その後プロモエチルシクロプロパン(15g,0.11mol)を滴下にて加え、その混合物を室温にて1昼夜攪拌した。反応混合物に2NのHClを加え、その混合物をEtOAcにて抽出した。有機層を水とブラインにて洗浄し、淡い黄色の油状物としての表題の化合物(19.2g)が得られ、それを精製することなく次の工程に使用した。

30

【0149】

#### 中間体18.2:[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]メタノール

水素化アルミニウム・リチウム(150mL,1.0MのTHF溶液)に、THF(25mL)中で中間体18.1の溶液を滴下により加え、その混合液を0.5時間還流した。反応混合物を氷冷し、そしてエーテルを加えその後硫酸ナトリウムの飽和溶液(25mL)をゆっくりと加えた。その混合液を、白色の懸濁液になるまで室温にて攪拌し、その後硫酸ナトリウムを加え、そしてその混合物を濾取しその濾液を濃縮した。粗成残留物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(8.83)が得られた。R<sub>f</sub>0.40(EtOAc/ヘキサン 1/5); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.05(m,2H), 0.42(m,2H), 0.62(m,1H), 1.42(d,J = 6.96Hz,2H), 1.78-1.84(m,6H), 3.64(s,2H)である。

40

【0150】

#### 中間体18.3:1-(シクロプロピルメチル)シクロブタンカルボアルデヒド

DCM(100mL)中でオキサリル・クロライド(47mL,DCMにおける2.0M溶液、0.024mol)の溶液に、-78℃にて、DCM(12mL)にDMSO(13.4mL)の溶液を滴下により加え、そしてその混合液を、その温度にて30分間攪拌した。この溶液にDCM(12mL)中で中間体18.2(8.8g)の溶液を滴下により加え、その温度を30分間にわたって-40℃まで昇げた。この溶液に、Et<sub>3</sub>N(53mL)を滴下により加え、そしてその温度を1時間にわたって0℃まで上昇させた。その反応混合物に水と2NのHClとを加え、その混合物をDCMにて抽出した。有機層を水とブラインにより洗浄し、無水硫酸マグネシウム上にて乾燥し、黄色の油状物として表題の化合物が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub>0.7(EtOAc/ヘキサン 1/5)であ

50

る。

【0151】

中間体18.4:1-[1-(シクロプロピヘネチル)シクロブチル]プロポ-2-エン-1-オル THF(50mL)中で中間体18.3の溶液に、エチニルマグネシウム・プロミド(400mL, THFにおける0.5M溶液)を、-60°Cにて滴下により加え、そしてその溶液を30分間攪拌し温度が0°Cになるようにした。その反応物を飽和塩化アンモニウム溶液(40mL)にて-60°Cまで急冷し、さらに常温まで暖めた。水溶液層をEtOAcにて抽出した。結合した有機部分をブラインにて洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾取し、そして濃縮して、淡い黄色の油状物としての表題の化合物が得られ、それをさらに精製することなく次の工程にて使用した。

【0152】

中間体18.5:tert-ブチル({1-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]プロポ-2-エニル}オキシ)ジメチルシラン

乾燥DMF(160mL)中で中間体18.4(7.86g, 0.048mol)の溶液に、イミダゾール(16.25g, 0.34mol), 及びtert-ブチルジメチルシリル・クロライド(18.0g, 0.119mol)を加えた。その混合物を室温にて攪拌した。その反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液にて急冷し、酢酸エチルにて希釈した。有機層を、塩化アンモニウム飽和液、水、ブラインにて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥させ、そして真空にて蒸発濃縮し、油状の残留物が得られ、それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィにて精製し、無色の油状物として表題の化合物(3.44g)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)d:0.10(m, 2H), 1.1(s, 3H), 0.15(s, 3H), 0.44(d, J = 7.69Hz, 2H), 0.71(m, 1H), 0.91(s, 9H), 1.36(d, J = Hz, 2H), 1.80(m, 4H), 2.08(m, 2H), 2.30(s, 1H), 4.40(s, 1H)である。

【0153】

中間体18.6:4-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]ブチ-2-エン-1-オル

THF(100mL)中で中間体18.5(3.44g, 12.4mmol)の溶液に、n-BuLi(9.3mL, 1.6Mのヘキサン)を、-78°Cにて10分間にわたって滴下により加えた。反応混合液を、30分間攪拌し、その後パラホルムアルデヒド(1.49g, 49.6mmol)を1所定量として加えた。その混合物を10分間攪拌した後、冷却浴を取り除き、その混合物を室温にて18時間攪拌した。得られた混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液、及びEtOAcにて急冷した。有機層を水とブラインにて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮し、そしてフラッシュ・カラムクロマトグラフィにて精製し、無色の油状物として表題の化合物(2.37g, 52%収率)が得られた。R<sub>f</sub>0.6(EtOAc/ヘキサン 1/4), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)d:0.10(m, 2H), 1.1(s, 3H), 0.15(s, 3H), 0.44(m, 2H), 0.71(m, 1H), 0.91(s, 9H), 1.31(m, 1H), 1.62(m, 1H), 2.04(m, 4H), 4.28(s, 2H), 4.43(s, 1H)である。

【0154】

中間体18.7:({4-ブロモ-1-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]ブチ-2-エニル}オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン

DMC(10mL)中で中間体18.6(590mg, 1.92mmol)の溶液に、CBr<sub>4</sub>(700mg, 2.11mmol)及びPPh<sub>3</sub>(604mg, 2.3mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌した。反応物を濃縮し、フラッシュ・カラムクロマトグラフィにて精製し、無色の油状物として表題の化合物(640mg, 90%収率)が得られた。R<sub>f</sub>0.9(EtOAc/ヘキサン 1/9), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)d:0.10(m, 2H), 1.1(s, 3H), 0.15(s, 3H), 0.44(m, 2H), 0.71(m, 1H), 0.91(s, 9H), 1.31(m, 1H), 1.62(m, 1H), 2.04(m, 4H), 3.90(s, 2H), 4.43(s, 1H)である。

【0155】

中間体18.8:メチル 4-[2-(2-{4-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)-4-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]ブチル}-5-オキシピラゾリジン-1-イル)エチル]ベンゾエイト

DMF(10mL)中で中間体18.7の溶液に、中間体1.4(287mg, 1.16mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(962mg, 6.96mmol)及びKI(触媒量)を室温にて加えた。得られた混合物を2.5日間攪拌した。DMFを減圧にて除去し、そして得られた残留物をEtOAcに溶解し、水とブラインにて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)

10

20

30

40

50

<sup>4</sup>)し、濃縮し、フラッシュ・カラムクロマトグラフィにて精製し、無色の油状物として表題の化合物(309mg,49%収率)が得られた。R<sub>f</sub>0.6(EtOAc/ヘキサン 1/1), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)d:0.06(m,2H), 0.08(s,3H), 0.12(s,3H), 0.42(m,2H), 0.70(m,1H), 0.90(s,9H), 1.31(m,1H), 1.58(s,2H), 1.62(m,1H), 1.8(m,4H), 2.01(m,2H), 3.0(m,4H), 3.30(m,2H), 3.59(m,2H), 3.9(s,3H), 4.37(s,1H), 7.29(d,J = 8.42Hz,2H), 7.95(d,J = 8.06Hz,2H)である。

## 【0156】

中間体18.9:メチル 4-[2-(2-{4-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]-4-ヒドロキシブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]ベンゾエイト

MeOH(10ml)中で中間体18.8(309mg,0.574mmol)の溶液に、炭素(30mg)上10%のパラジウム、及び滴量の濃HClを加えた。得られた混合物を、水素雰囲気下にて18時間攪拌した。その混合物をセライト(Celite)により濾取し、そして濃縮し、無色の油状物としてメチル 4-[2-(2-{4-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]-4-ヒドロキシブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]ベンゾエイトという表題の化合物(230mg)が得られた。MS(m/z)429(M+1)である。

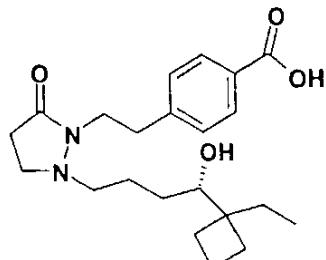
## 【0157】

4-[2-(2-{4-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]-4-ヒドロキシブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸(実施例18)という表題の化合物を以下の様に調製した。6mlのMeOH/THF(1:1)中で中間体18.9(230mg,5.4mmol)の溶液に、室温にて、水に(1ml)にNaOH(216mg,0.54mmol)を加えた。得られた混合液を2時間攪拌した。その溶液を、1NのHCl溶液にてpH = 2-3に酸性化し、その粗成混合物を、調整された逆相液化クロマトグラフィ(RP-HPLC)にて精製し、白色の粉末物質としての4-[2-(2-{4-[1-(シクロプロピルメチル)シクロブチル]-4-ヒドロキシブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸という表題の化合物(60mg,27%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>)d:0.06(m,2H), 0.44(d,2H), 0.08(m,1H), 0.18(m,2H), 1.54(m,3H), 1.78-1.98(m,6H), 1.80(m,4H), 2.80(m,2H), 3.0(t,2H), 3.3(m,2H), 3.60(m,1H), 7.29(d,J = 8.42Hz,2H), 7.95(d,J = 8.06Hz,2H), MS(m/z)415.2(M+1)である。

## 【0158】

実施例19:4-(2-{4-(1-(エチルシクロブチル)-4-ヒドロキシブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸の合成

## 【化25】



## 中間体19.1:1-エチルシクロブタンカルボン酸

THF(100ml)中でLDA(100ml,2.0MのTHF溶液)の溶液に、THF(15ml)にシクロブタン・カルボン酸の溶液(10g,0.1mol)を、氷冷下にて20分間にわたって滴下により加え、その混合液を室温にて2時間攪拌した。その混合物にヨードエタン(15.6g,0.1mol)を滴下にて加え、その混合液を室温にて1昼夜攪拌した。その反応混合液に2NのHClを加え、その混合物をEtOAcにて抽出した。有機層を水とブラインにて洗浄し、淡い黄色の油状物として表題の化合物(22.4g)が得られ、それを精製することなく次の工程に使用した。

## 【0159】

10

20

30

40

50

## 中間体19.2:(1-エチルシクロブチル)メタノール

水素化アルミニウム・リチウム(150mL, 1.0MのTHF溶液)の溶液に、THF(25mL)中で中間体19.1の溶液を滴下により加え、その混合液を0.5時間還流した。反応混合物を氷冷し、そしてエーテルにて希釈し、その後硫酸ナトリウムの飽和溶液(25mL)をゆっくりと加えた。その混合液を、白色の懸濁液になるまで室温にて攪拌し、その後硫酸ナトリウムを加え、そしてその混合物を濾取しその濾液を濃縮した。粗成残留物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(6.5g)が得られた。R<sub>f</sub> 0.40(EtOAc/ヘキサン 1/4); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.81(t, J = 7.32Hz, 3H), 1.51(q, J = 7.32Hz, 2H), 1.68-1.85(m, 6H), 3.52(s, 2H)である。

## 【0160】

10

## 中間体19.3:1-エチルシクロブタンカルボアルデヒド

DCM(100mL)中でオキサリル・クロライド(42.8mL、DCM中で2.0Mの溶液)の、-78 での溶液に、メチレン・クロライド(12mL)中でジメチルスルfonyキサイド(12.1mL)の溶液を滴下により加え、そしてその混合物をその温度にて30分間攪拌した。この溶液にDCM(12mL)中で中間体19.2(6.5g)の溶液を滴下により加え、そしてその温度を30分間にわたり-40 に昇げた。この溶液にET<sub>3</sub>N(48mL)を滴下により加え、その温度を1時間にわたり0 まで上昇させた。その反応混合液に水と2NのHClとを加え、その混合物をDCMにて抽出した。有機層を、水及びブラインにより洗浄し、無水硫酸マグネシウム上にて乾燥し、黄色の油状物として表題の化合物が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に直ちに使用することになる。R<sub>f</sub> 0.7(EtOAc/ヘキサン 1/5)である。

20

## 【0161】

## 中間体19.4:1-(1-エチルシクロブチル)プロポ-2-エン-1-オル

-60 でのTHF(50mL)中で中間体19.3の溶液に、エチニルマグネシウム・プロミド(342mL, THF中で0.5M溶液)を滴下により加え、そしてその溶液を30分間攪拌して温度が0 になるようにした。その混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(40mL)にて-60 に急冷し、さらに室温まで暖めた。水溶液層を酢酸エチルにて抽出した。結合した有機部分をブラインにて洗浄し、硫酸マグネシウム上にて乾燥し、濾取し、そして濃縮して、淡い黄色の油状物としての表題の化合物が得られ、それをさらに精製することなく次の工程にて直ちに使用した。

## 【0162】

30

## 中間体19.5:tert-ブチル{[1-(1-(エチルシクロブチル)プロポ-2-エニル]オキシ}ジメチルシラン

DMF中で中間体19.4(8.5g, 52mmol)の溶液に、イミダゾール(4.28g, 63mmol)及びtert-ブチルジメチルシリル・クロライド(9.5g, 63.0mmol)を加えた。得られた混合液を室温にて18時間攪拌した。得られた析出物を濾取し、そしてDMFを真空下にて除去した。塩化アンモニウムの飽和水溶液を加え、その混合物をEtOAc(2X)にて抽出した。収集された有機層を、水、ブラインにて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥させ、濃縮し、油状の残留物が得られ、それをフラッシュ・カラムクロマトグラフィにて精製し、そして無色の油状物として表題の化合物(9.2g, 3工程を越えると64%の収率)が得られた。<sup>1</sup>

R<sub>f</sub> 0.8(ヘキサン); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.10(m, 3H), 0.15(s, 3H), 0.88-0.90(m, 12H), 1.26(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.35(s, 1H), 4.22(s, 1H)である。

40

## 【0163】

## 中間体19.6:4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-(1-シクロブチル)ブチ-2-エン-1-オル

THF(100mL)中で中間体19.5(9.2g, 36.4mmol)の、-78 での溶液に、n-BuLi(27.3mL, 1.6Mのヘキサン)の溶液を、10分間にわたり滴下により加えた。反応混合液を、30分間攪拌し、その後パラホルムアルデヒド(4.37g, 145.6mmol)を1所定量加えた。その混合物を10分間攪拌した後、冷却浴を取り除き、その混合物を室温にて18時間攪拌した。得られた混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液、及びEtOAcにて処理した。有機層を水とブラインにて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮し、そしてフラッシュ・カラムクロマトグ

50

ラフィにて精製し、無色の油状物として表題の化合物(6.8g, 66%の収率)が得られた。R<sub>f</sub> 0.6(EtOAc/ヘキサン 1/4), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)d: 0.09(m, 3H), 0.15(s, 3H), 0.87(t, J = 7.32Hz, 3H), 0.90(s, 9H), 1.52(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.03(m, 2H), 4.26(s, 1H), 4.28(s, 1H)である。

【0164】

中間体19.7: {[4-ブロモ-1-[1-(エチルシクロブチル)ブチ-2-エニル]オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン

DCM(9.0mL, 0.12M)における中間体19.6(0.328g, 1.048mmol, 1.0eq)の溶液に、PPh<sub>3</sub>(0.373g, 1.38mmol, 1.2eq)及びCBr<sub>4</sub>(0.456g, 1.38mmol, 1.2eq)を加えた。得られた溶液を室温にて0.5時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮した。粗成生成物をフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として所望の化合物の画分(0.365g, 1.04mmol, 100%)が得られた。R<sub>f</sub> 0.68(EtOAc/ヘキサン 1/9), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)d: 0.09(m, 3H), 0.15(s, 3H), 0.89(t, J = 7.32Hz, 3H), 0.90(s, 9H), 1.56(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.03(m, 2H), 3.93(s, 2H), 4.25(s, 1H)である。

【0165】

中間体19.8: メチル 4-[2-(2-{4-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-[1-エチルシクロブチル]ブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]ベンゾエイト

DMF(3.0mL, 0.1M)中で中間体19.7の溶液に、中間体1.4(130mg, 0.524mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(386mg, 2.80mmol)及び触媒量のNaIを加えた。得られた混合物を室温にて18時間攪拌し、その後EtOAc(25mL)にて希釈した。有機層をNH<sub>4</sub>Cl(2x10mL)の飽和溶液、水(4x10mL)、ブライン(2x10mL)にて洗浄し、粗成生成物が得られ、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、黄色の油状物として所望の化合物の画分(241.2mg, 0.483mmol, 92.2%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)d: 0.07(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.89(t, J = 7.32Hz, 3H), 0.90(s, 9H), 1.56(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.03(m, 2H), 3.95(t, 2H), 3.3(m, 2H), 3.59(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.2(s, 1H), 7.28(d, J = 8.42Hz, 2H), 7.94(d, J = 8.06Hz, 2H)である。

【0166】

中間体19.9: メチル 4-(2-{2-[4-{{(tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4-(1-エチルシクロブチル)ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]ベンゾエイト

MeOH(5mL)中で中間体19.8(105.7mg, 0.294mmol)及び炭素(10mg)の10%パラジウムの異種混合液を、水素雰囲気下(1 atm)にて1時間攪拌した。その混合液を、セライト(celite)を介し濾取し、そして真空下にて濃縮し、無色の油状物として表題の化合物(122mg, 80.3%)が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0167】

中間体19.10: メチル 4-(2-{2-[4-(1-エチルシクロブチル)-4-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]ベンゾエイト

ジオキサン(10mL)中で4MのHCl溶液に、中間体19.9(122.0mg, 0.236mmol)を溶解した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌し、さらに真空下にて濃縮し、4-(2-{2-[4-(1-エチルシクロブチル)-4-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸という表題の化合物(101mg, 97.5%)が得られた。

4-(2-{2-[4-(1-エチルシクロブチル)-4-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸(実施例19)という表題の化合物を、以下の様に調製した。MeOH(3mL)、THF(3mL)及び水(1mL)中で中間体19.10(101.0mg, 0.251mmol)の溶液に、NaOH(16.0mg, 1.6mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて8時間攪拌し、さらに減圧下にて濃縮した。粗成混合物を、ACN/H<sub>2</sub>O及び0.1%のTFAを用いてRP-HPLCにより精製し、無色の油状物として4-(2-{2-[4-(1-エチルシクロブチル)-4-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル)エチル]安息香酸という表題の化合物(55.4mg, 0.123mmol, 49%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>)d 0.92(t, 3H), 1.30(m, 8H), 1.98-2.0(m, 2H), 2.18(t, 2H), 2.99(m, 2H), 3.25(m, 2H), 3.45(d, J = 9.89Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.42Hz, 2H), 7.95(d, J = 8.06Hz, 2H); MS(m/z)389(M+1)である。

10

20

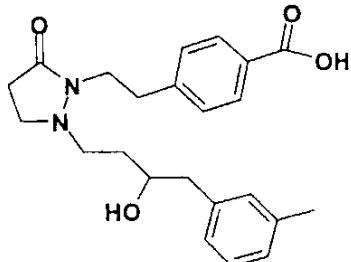
30

40

50

## 【0168】

実施例20:4-(2-{2-[3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸  
【化26】



10

## 中間体20.1:N-メトキシ-N-メチル-2-(3-メチルフェニル)アセトアミド

DMF(20mL)中で(3-メチルフェニル(1.0g, 6.7mmol)の溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシアミン・ハイドオクロライド(0.78g, 8.04mmol)、EDC(1.54g, 8.04mmol), HOBt(1.06g, 8.04mmol), 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(7.0mL, 40.2mmol)を加えた。その溶液を室温にて18時間攪拌し、その後EtOAc(150mL)にて希釈し、そして1MのHCl(100mL), 水(100mL), NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(100mL), そしてブライン(100mL)にて洗浄した。その有機溶液を、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして真空下にて濃縮し、所望のアミド(1.2g, 98%)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程に使用した。R<sub>f</sub>0.8(EtOAc/ヘキサン 1/1)である。

## 【0169】

## 中間体20.2:1-(3-メチルフェニル)ブチ-3-エン-2-オン

THF(50mL)中で中間体20.1(1.2g, 6.2mmol)の溶液に、ビニルマグネシウム・ブロマイド(6.2mL, 1.0M, 6.2mmol)のTHF溶液を、0℃にて滴下により加えた。その混合物を、さらに1時間0℃にて攪拌し、その後NH<sub>4</sub>Cl(100mL)の飽和溶液にて急冷した。得られた混合物を、EtOAc(2x100mL)にて抽出した。収集した有機層をブライン(100mL)にて洗浄し、硫酸ナトリウム上にて乾燥し、そして真空下にて濃縮し、所望のエノン(enone)(1.1g)が得られ、それをさらに精製することなく次の工程にて使用した。

## 【0170】

## 中間体20.3:メチル 4-(2-{2-[3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)ベンゾエイト

EtOH中で中間体1.4(0.46g, 1.86mmol)と中間体20.2(1.2g)の溶液に、Et<sub>3</sub>N(0.47mL, 3.4mmol)を加えた。得られた溶液を攪拌にて2時間還流し、その後真空下にて濃縮し、粗成油状物をフラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、無色の油状物として表題の化合物(0.21g, 27%)が得られた。R<sub>f</sub>0.3(EtOAc/ヘキサン 4/1); MS(m/z)409.5(M+1)である。

## 【0171】

## 中間体20.4:メチル 4-(2-{2-[3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)ベンゾエイト

THF(6mL)中で中間体20.3(0.20g, 0.49mmol)の溶液に、(R)-CBS(0.25mL, 1M, 0.25mmol)のTHF溶液を、その後BH<sub>3</sub>・THF(0.51mL, 1M, 0.51mmol)のTHF溶液を、-15℃にて加えた。10分後、反応液を加温し室温にてさらに18時間攪拌した。その反応混合物をEtOAc(50mL)にて希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(50mL)の飽和水溶液、ブライン(50mL)にて洗浄し、乾燥させ、そして真空下にて濃縮し粗成化合物が得られ、それをさらに精製することなく次の工程にて使用した。MS(m/z)411.5(M+1)である。

## 【0172】

20

30

40

50

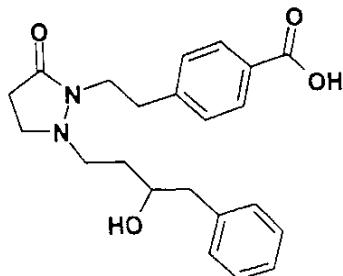
4-(2-{2-[3-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸(実施例20)という表題の化合物を以下のように調製した。

水(2mL), MeOH(6mL), 及びTHF(6mL)中で中間体20.4の溶液に、NaOH(64mg, 1.6mmol)を加えた。得られた溶液を室温にて8時間攪拌し、さらに減圧下にて濃縮した。粗成混合物を、ACN/H<sub>2</sub>Oを用いて、RP-HPLCにて精製し、白色固体として所望の化合物が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.50-1.80(m, 2H), 2.30(m, 3H), 2.65-2.82(m, 2H), 2.85-3.00(m, 4H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.40-3.85(m, 2H), 3.85-3.98(m, 1H) 6.98-7.18(m, 4H), 7.33(d, 2H), 7.92(d, 2H); MS(m/z) 397.5(M+1)である。

【0173】

実施例21: 4-{2-[2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸 10

【化27】



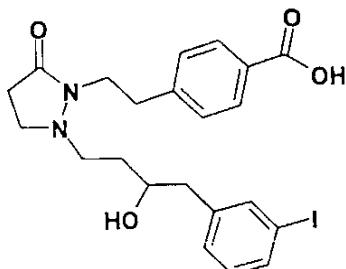
20

実施例21を、フェニル酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例21が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.45-1.75(m, 2H), 2.70-3.05(m, 12H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.90-3.98(m, 1H), 7.15-7.40(m, 6H), 7.85-8.00(d, 2H); MS(m/z) 383.5(M+1)である。

【0174】

実施例22: 4-(2-{2-[3-ヒドロキシ-4-(3-ヨードフェニル)ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸 30

【化28】



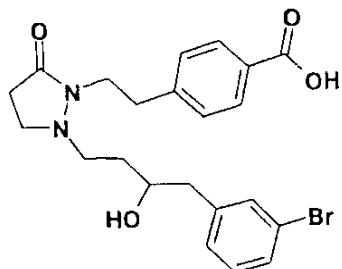
40

実施例22を、(3-ヨードフェニル)酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例22が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.50-1.68(m, 2H), 2.20-2.65(m, 2H), 2.70-2.80(m, 2H), 2.85-3.10(m, 4H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.25-3.45(m, 5H), 3.85-4.00(m, 1H), 7.07(t, 1H), 7.20-7.40(m, 3H), 7.50-7.70(m, 2H), 7.93(d, 2H); MS(m/z) 509(M+1)である。

【0175】

50

実施例23 : 4-(2-{2-[4-(3-プロモフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸  
 【化29】



10

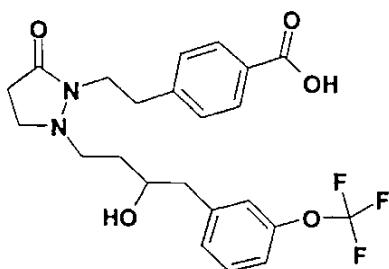
実施例23を、(3-プロモフェニル)酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例23が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.65-1.95(m, 2H), 2.70-2.85(m, 2H), 3.07(t, 2H), 3.20-3.40(m, 5H), 3.60-3.90(m, 4H), 3.96-4.05(m, 1H), 7.15-7.50(m, 6H), 7.96(d, 2H); MS(m/z) 462(M+1)である。

20

【0176】

実施例24 : 4-[2-(2-{3-ヒドロキシ-4-[3-トリフルオロメトキシ]フェニル}ブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル]エチル)安息香酸

【化30】



30

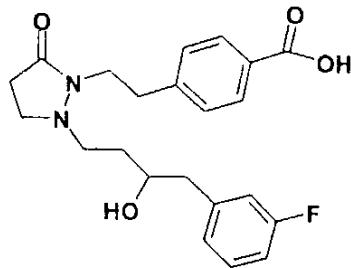
実施例24を、[3-トリフルオロメトキシ]フェニル]酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例24が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.50-1.75(m, 2H), 2.20-2.75(m, 2H), 2.75-3.00(m, 6H), 3.05-3.22(m, 2H), 3.45-3.85(m, 2H), 3.89-4.00(m, 1H), 7.07-7.30(m, 5H), 7.38(t, 1H), 7.85(d, 2H); MS(m/z) 467(M+1)である。

40

【0177】

実施例25 : 4-(2-{2-[4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸

## 【化31】



10

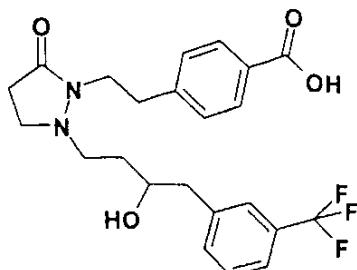
実施例25を、(3-フルオロフェニル)酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例25が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.50-1.80(m, 2H), 2.20-2.75(m, 2H), 2.75-3.10(m, 6H), 3.10-3.60(m, 4H), 3.85-3.98(m, 1H), 6.88-7.18(m, 3H), 7.22-7.47(m, 3H), 7.92(d, 2H); MS(m/z)401(M+1)である。

## 【0178】

実施例26：4-[2-(2-{3-ヒドロキシ-4-[3-トリフルオロメチル)フェニル]ブチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸

20

## 【化32】



30

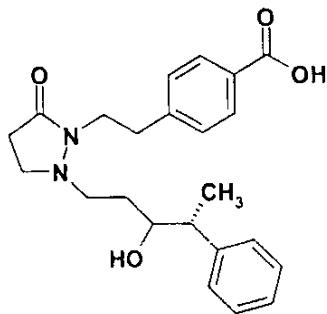
実施例26を、[3-トリフルオロメチル)フェニル]酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例26が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.50-1.80(m, 2H), 2.20-2.75(m, 2H), 2.75-3.00(m, 6H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.40-3.90(m, 2H), 3.90-3.98(m, 1H), 7.20(d, 2H), 7.45-7.63(m, 4H), 7.86(d, 2H); MS(m/z)451(M+1)である。

## 【0179】

実施例27：4-[2-(2-{(4S)-3-ヒドロキシ-4-フェニルペンチル}-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸

40

## 【化33】



10

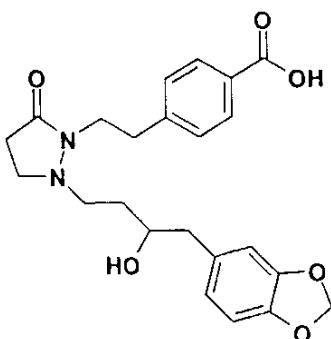
実施例27を、(2S)-2-フェニルプロパン酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例27が得られた。MS(*m/z*)397.5(M+1)である。

## 【0180】

実施例28：4-(2-{2-[4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸

20

## 【化34】



30

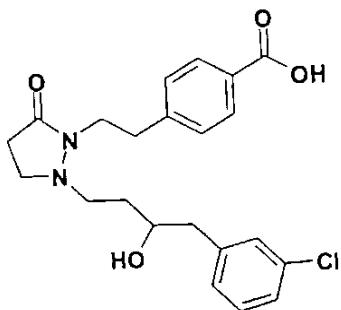
実施例28を、(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例28が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.45-1.75(m,2H), 2.20-2.65(m,2H), 2.65-3.80(m,2H), 2.80-3.05(m,4H), 3.10-3.25(m,2H), 3.40-3.80(m,2H), 3.85-3.95(m,1H), 5.90(s,2H), 6.65-7.80(m,3H), 7.2(d,2H), 7.85(d,2H); MS(*m/z*)427(M+1)である。

40

## 【0181】

実施例29：4-(2-{2-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸

## 【化35】



10

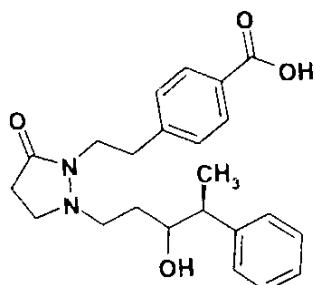
実施例29を、(3-クロロフェニル)酢酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例29が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.48-1.75(m, 2H), 2.20-2.65(m, 2H), 2.75-3.00(m, 6H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.40-3.85(m, 2H), 3.90-4.05(m, 1H), 7.15-7.38(m, 6H), 7.85(d, 2H); MS(m/z) 417.5(M+1)である。

## 【0182】

実施例30：4-(2-{2-[(4R)-3-ヒドロキシ-4-フェニルペンチル-5-オキソピラゾリジン-1-イル}エチル)安息香酸

20

## 【化36】



30

実施例24を、(2R)-2-フェニルプロパン酸から始まる実施例20の方法を用いて調製し、白色固体として実施例30が得られた。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) 1.25-1.70(m, 6H), 2.10-2.70(m, 2H), 2.75-3.05(m, 6H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 7.15-7.40(m, 7H), 7.92(d, 2H); MS(m/z) 397.5(M+1)である。

## 【0183】

実施例31：EP2受容体結合アッセイ

40

本発明の化合物を以下の方法によるEP2受容体結合アッセイにて試験した。本明細書に言及するように、用語「標準的EP受容体結合アッセイ」では、以下の方法を指している。

20 μgのEP2受容体膜、0.5mgの小麦の麦芽凝集体に被覆されたPVT-SPAビーズ、+又は-本発明の化合物(ウエル当たり25 μl)、又は1%のDMSOで10 μlの冷却OEG2及び25mMのMES、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのEDTAを含むアッセイ緩衝液にて、pH6.0で、20nMの<sup>3</sup>H-PGE2を含む混合物を、室温にて2時間、プレート振盪装置でコーニング3600プレート(Corning 3600 plate)にてインキュベートした。<sup>3</sup>H-PGE2の結合状態を、<sup>3</sup>H SPA dpm2プログラムを用いてトップ・カウント(top count)上のプレートを計数することにより評価した。阻害物質に対する結合割合(%)及びKi値を、グラフパッド・プリズム・プログラム(Graphpad prism program)を用いて、1箇所競合パラメータに基づいて計算した。Ki値が、以下化学表1に記載され

50

ている。

【0184】

実施例32:EP2 cAMPアッセイ

本発明の化合物を以下のように全cAMPアッセイにて試験した。pCEP4-hEP2受容体にてトランスクレクトされたHEK293-EBNA細胞が、96ウエルの楕円状プレート(Costar#3917)で、100  $\mu$  の培養培地(10%のFBS, 2nMのL-グルタミン、及び250  $\mu$  g/mlのハイグロマイシンにて補給されたD-MEM/F12；GibcoBRLから全て)に、ウエル4x10<sup>4</sup>の細胞にてシードし、そして37<sup>10</sup>にてインキュベートした。1昼夜インキュベートした後、その培地を各ウエルから取り出し、そしてフェノール・レッド遊離D-MEM/F-12, 0.1%のBSA(GibcoBRL)及び0.1mMの3-イソブチル-1-メチル-キサンチン(Sigma)から成る45  $\mu$  lのアッセイ培地に置き換えた。37にて15分間インキュベートした後、16-16-ジメチルPGE-2又は20  $\mu$  lのアッセイ培地にて所望の濃度での化合物を細胞に加え、さらに37<sup>10</sup>にて1時間インキュベートした。全cAMP(細胞の内部、及び細胞の外部)を、cAMP-スクリーンELISAシステム(Tropix,#CS1000)を用いることにより測定した。

【0185】

実施例31及び32のアッセイの結果は、以下化学表1(EC50(nM))に示されている。

【表4】

Table I:

実施例番号	構造式	h-EP2 Ki (nM)	h-EP2 EC <sub>50</sub> (nM)
1		2 200	595
2		> 50 000	> 50 000
3		2 440	1 300
4		17 220	2 600
5		25 900	12 460
6		5 660	1 400
12		4 410	15 000

【0186】

【表5】

実施例番号	構造式	h-EP2 Ki (nM)	h-EP2 EC <sub>50</sub> (nM)
8		5 160	2 100
9		495	461
10		28 900	5300
11		20 200	10 000
7		28 600	9 700
13		2 760	5 000
14		1 860	566

【表6】

実施例番号	構造式	h-EP2 Ki (nM)	h-EP2 EC <sub>50</sub> (nM)
15		3 260	1 500
16		475	1 600
18		610	578
19		750	393
21		6 200	
22		4 450	

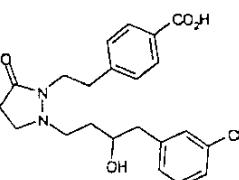
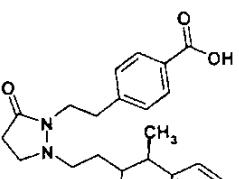
【0188】

【表7】

実施例番号	構造式	h-EP2 Ki (nM)	h-EP2 EC <sub>50</sub> (nM)
23		5 450	10
24		2 830	
25		6 290	20
26		6 647	17 623
27		7 090	40

【0189】

【表8】

実施例番号	構造式	h-EP2 Ki (nM)	h-EP2 EC <sub>50</sub> (nM)
29		5 690	
30		5 130	

10

20

## 【0190】

## 実施例33:EP4結合アッセイ

本発明の化合物を、以下の方法であるEP4受容体結合アッセイにて試験した。

20 μgのEP4受容体膜、0.5mgの小麦の麦芽凝集体に被覆されたPVT-SPAビーズ、プラス又はマイナス本発明の1,2-置換された5-ピロロリジノン化合物(ウエル当たり25 μl)、又は1%のDMSOで10 μlの冷却OEG2、及び25mMのMES、10mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのEDTAを含むアッセイ緩衝液にて、pH6.0で、20nMの<sup>3</sup>H-PGE2を含む混合物を、室温で、2時間、プレート振盪装置でコーニング3600プレート(Corning 3600 plate)にてインキュベートした。<sup>3</sup>H-PGE2の結合状態を、<sup>3</sup>H SPA dpm2プログラムを用いてトップ・カウント(top count)上のプレートを計数することにより評価した。阻害物質に対する結合割合(%)及びKi値を、グラフパッド・プリズム・プログラム(Graphpad prism program)を用いて、1箇所競合パラメータに基づいて計算した。EP4Ki値が、以下表IIに記載されている。

## 【0191】

## 実施例34:EP4cAMPアッセイ

本発明の化合物を以下のように全cAMPアッセイにて試験した。pCEP4-hEP4受容体にてトランスフェクトされたHEK293-EBNA細胞が、96ウエルの楕円状プレート(Costar#3917)で、100 μlの培養培地(10%のFBS, 2nMのL-グルタミン、及び250 μg/mlのハイグロマイシンにて補給されたD-MEM/F12; GibcoBRLから全て)に、ウエル当たり4x10<sup>4</sup>の細胞を植え込み、そして37 °Cにてインキュベートした。1昼夜インキュベートした後、その培地を各ウエルから取り出し、そしてフェノール・レッド遊離D-MEM/F-12, 0.1%のBSA(GibcoBRL)及び0.1mMの3-イソブチル-1-メチル-キサンチン(Sigma)から成る45 μlのアッセイ培地に置き換えた。37 °Cにて15分間インキュベートした後、16-16-ジメチルPGE-2又は20 μlのアッセイ培地にて所望の濃度での本発明の化合物を細胞に加え、さらに37 °Cにて1時間インキュベートした。全cAMP(細胞の内部、及び細胞の外部)を、cAMP-スクリーンELISAシステム(Tropix, #CS1000)を用いることにより測定した。

30

40

## 【0192】

実施例33及び34のアッセイの結果は、以下の化学表IIに記載されている。化学表IIにおいて、試験された化合物が、上記の該当する実施例の番号、及び試験化合物の構造の両方により確認される。

50

化学表II  
【表9】

Table II

実施例番号	構造式	h-EP <sub>4</sub> Ki (nM)	h-EP <sub>4</sub> EC <sub>50</sub> (nM)	
30		93		10
29		18		
28		376		20
27		95		30
26		23	0.2	

【0193】

【表 10】

実施例番号	構造式	h-EP <sub>4</sub> Ki (nM)	h-EP <sub>4</sub> EC <sub>50</sub> (nM)
25		36	10
24		59	
23		13	
22		14	20
21		68	
14		566	10
13		6 000	
12		2 000	277

【0194】

【表 1 1】

実施例番号	構造式	h-EP <sub>4</sub> <i>Ki</i> (nM)	h-EP <sub>4</sub> EC <sub>50</sub> (nM)
3		2 000	
1		250	5

10

20

## 【0195】

本発明は、その好ましい例を基準にして詳細に記載した。しかしながら、この開示を考慮して当業者が、本発明の精神及び範囲内にて修正及び改良を行うことが可能なことは、理解されるであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 112

(74)代理人 100117019  
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100108903  
弁理士 中村 和広

(74)代理人 100127085  
弁理士 越阪部 優子

(74)代理人 100134784  
弁理士 中村 和美

(74)代理人 100138210  
弁理士 池田 達則

(74)代理人 100141977  
弁理士 中島 勝

(74)代理人 100145436  
弁理士 小池 慎太郎

(74)代理人 100092624  
弁理士 鶴田 準一

(74)代理人 100102990  
弁理士 小林 良博

(74)代理人 100128495  
弁理士 出野 知

(74)代理人 100093665  
弁理士 蛭谷 厚志

(72)発明者 アラルディ , ジアン ルカ  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02360, プリマス, ヒルビュー レーン 22

(72)発明者 リヤオ , イヒュア  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02090, ウエストウッド, ハイビュー ストリート 40

(72)発明者 レディ , アドゥラ ピー .  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02081, ウォルポール, バブリング ブルック ロード 32

(72)発明者 ツァオ , ツォン  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01778, ウェイランド, レッド パーン ロード 15

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開昭49-061164 (JP, A)  
特開昭50-071675 (JP, A)  
米国特許第04211876 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
C07D 231/06  
CA/REGISTRY(STN)