

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6132853号
(P6132853)

(45) 発行日 平成29年5月24日 (2017. 5. 24)

(24) 登録日 平成29年4月28日 (2017. 4. 28)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 231/12 C S P B

C O 7 D 231/14 (2006. 01)

C O 7 D 231/14

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

A 6 1 K 31/415

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 2

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 10 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-550353 (P2014-550353)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月19日 (2012. 12. 19)
 (65) 公表番号 特表2015-503562 (P2015-503562A)
 (43) 公表日 平成27年2月2日 (2015. 2. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/070664
 (87) 国際公開番号 W02013/101598
 (87) 国際公開日 平成25年7月4日 (2013. 7. 4)
 審査請求日 平成27年12月21日 (2015. 12. 21)
 (31) 優先権主張番号 61/580, 474
 (32) 優先日 平成23年12月27日 (2011. 12. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

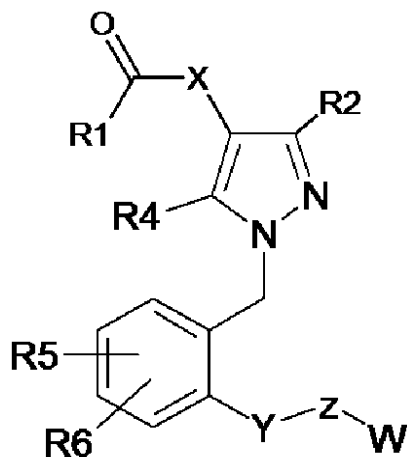
(54) 【発明の名称】 全身性抗炎症反応を提供する、複数のプロスタグランジン受容体で作用する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

【化 1】



(Xは、O、NR₇または(CH₂)_n (式中、nは、0または1もしくは2の整数である) であり；

Yは、存在せず；

Zは、Oであり；

Wは、アルキル、置換アルキルおよび置換アリールからなる群から選択され、前記アルキルまたはアリールの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはシアノであり；

R₁は、OHであり；

R₂は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、および置換アリールオキシからなる群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、またはアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはシアノであり；

10

R₄は、H、NH₂、アルキル、アルキルアミノおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R₅は、ハロゲン、ハロゲン置換アルキル、およびハロゲン置換アルコキシからなる群から選択され；

R₆は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、および置換アリールオキシからなる群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、またはアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはシアノであり；

20

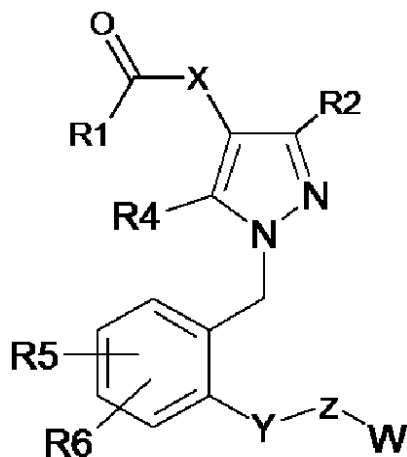
R₇は、Hおよびヒドロカルビルおよびからなる群から選択され；

前記アルキルは、直鎖状、分岐鎖状、または環状の飽和脂肪族炭化水素である
を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

下記式：

【化2】



30

(Xは、O、NR₇または(CH₂)_n (式中、nは、0または1もしくは2の整数である)であり；

40

Yは、存在せず；

Zは、Oであり；

Wは、アルキル、置換アルキルおよび置換アリールからなる群から選択され、前記アルキルまたはアリールの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはシアノであり；

R₁は、O-ヒドロカルビルであり；

R₂は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、および置換アリールオキシからなる群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、またはアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはシアノであり

50

；
R₄は、H、NH₂、アルキル、アルキルアミノおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R₅は、ハロゲン、ハロゲン置換アルキル、およびハロゲン置換アルコキシからなる群から選択され；

R₆は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、置換アルキル、置換アリール、置換アルコキシ、および置換アリールオキシからなる群から選択され、前記アルキル、アリール、アルコキシ、またはアリールオキシの置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはシアノであり
 ；

R₇は、Hおよびヒドロカルビルからなる群から選択され；

前記アルキルは、直鎖状、分岐鎖状、または環状の飽和脂肪族炭化水素である）を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

R₂は、H、アルキル、およびハロゲン置換アルキルからなる群から選択される；または

R₄は、H、アルキルおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択される；または

Xは、(CH₂)_n（式中、nは、0または1である）である；または

R₅は、クロロまたはブロモである；または

R₆は、Hである；或いは

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-メチレンカルボン酸；および

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸からなる群から選択される、

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Wは、アルキルからなる群から選択される、請求項1または3に記載の化合物。

【請求項5】

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-メチレンカルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-トリフルオロメチル-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-トリフルオロメチル-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(5-クロロ-2-イソブトキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

10

20

30

40

50

1- (5-クロロ-2-シクロペンチルメトキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1- (5-ブromo-2-イソブトキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1- [5-ブromo-2- (2, 2-ジメチル-プロポキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1- [2- (2-エチル-ブトキシ)-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；および

5-アミノ-1- [5-ブromo-2- (2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項6】

請求項1に記載の化合物を作製する方法であって、請求項2に記載の化合物を加水分解する工程を含む、前記方法。

【請求項7】

{1-2- [(ヒドロカルビルオキシまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル] (1H-ピラゾールまたはアルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸を作製する方法であって、対応する {1-2- [(ヒドロカルビルオキシまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル] (1H-ピラゾールまたはアルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸のアルキルエステルを加水分解して、前記 {1-2- [(ヒドロカルビルオキシまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル] (1H-ピラゾールまたはアルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸を得ることを含む方法であって、

20

前記 {1-2- [(ヒドロカルビルオキシまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル] (1H-ピラゾールまたはアルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸は、{1- [ハロまたはハロアルキル-2- (ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]- (アルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸であり、

前記 {1- [ハロまたはハロアルキル-2- (ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]- (アルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸は、{1- [5-ハロまたはハロアルキル-2- (分岐鎖アルキルオキシまたはフェニルオキシ)-ベンジル]-3および/または5- (アルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸である、前記方法。

30

【請求項8】

請求項1および3～5のいずれか1項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、DP1、FP、EP1、TPおよび/またはEP4受容体媒介状態または疾患を処置するための医薬組成物であって、

前記状態または疾患は、炎症に関連する；または

前記DP1、FP、EP1、TPおよび/またはEP4受容体媒介状態または疾患は、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、ブドウ膜炎および関連障害、アテローム性動脈硬化、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞腫瘍性形質転換、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺炎、鬱血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝固の処置を必要とする疾患または状態、骨形成および吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、壊疽、緑内障、超高熱、免疫性および自己免疫性疾患、炎症状態、転移性腫瘍増殖、片頭痛、粘液分泌障害、鼻詰まり、鼻の炎症、血管閉塞性疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗しょう症、関節リウマチ、疼痛、通年性鼻炎、肺鬱血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植およびバイパス手術における拒絶反応、呼吸器疾患、多毛症、鼻漏、ショック、睡眠障害、ならびに睡眠・覚醒周期障害からなる群から選択される；または

40

白内障手術および人工水晶体挿入、眼科移植手技、光屈折放射状角膜切除術、ならびに他の眼科レーザー手技のための眼科における外科的補助として使用される；または

スポーツにおける怪我ならびに筋肉および関節の一般的な痛みおよび疼痛を処置するための、皮膚切開、疼痛および炎症緩和、ならびに瘢痕形成/ケロイド事後手術を含む手技に

50

おける外科的補助として使用される；または

前記アレルギー状態が、皮膚アレルギー、眼アレルギー、もしくは呼吸アレルギーである；または

前記状態または疾患は、鼻詰まり、鼻炎、および喘息からなる群から選択される；または

前記状態または疾患は、疼痛に関連する；または

前記状態または疾患は、関節炎、片頭痛、および頭痛からなる群から選択される；または

前記状態または疾患は、胃腸管に関連する；または

前記状態または疾患は、消化性潰瘍、胸焼け、逆流性食道炎、びらん性食道炎、非潰瘍性消化不良、ヘリコバクター・ピロリによる感染、アレルギー性鼻炎（allergy）、および過敏性腸症候群からなる群から選択される；または

前記状態または疾患は、粘液分泌に関連する；または

前記状態または疾患は、腹部痙攣に関連する；または

前記状態または疾患は、過敏性腸症候群である；または

前記状態または疾患は、出血性障害である；または

前記状態または疾患は、睡眠障害である；または

前記状態または疾患は、肥満細胞症である；または

前記状態または疾患は、上昇した体温に関連する；または

前記状態または疾患は、高眼圧症および緑内障に関連する；または

前記状態または疾患は、低眼圧症に関連する；または

前記状態または疾患は、疼痛、炎症および他の望ましくない後遺症を処置するための、切開、レーザー手術または移植を含む外科的手技に関連する；または

前記状態または疾患は、疼痛および炎症ならびに術後瘢痕およびケロイド形成に関連する、前記医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 および 3～5 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む薬学的製品であって、ブドウ膜炎、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アテローム性動脈硬化、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞腫瘍性形質転換、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺炎、鬱血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝固の処置を必要とする疾患または状態、骨形成および吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、超高熱、壊疽、緑内障、低体温、免疫性および自己免疫性疾患、炎症状態、転移性腫瘍増殖、片頭痛、粘液分泌障害、鼻詰まり、鼻の炎症、血管閉塞性疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗しょう症、疼痛、通年性鼻炎、肺鬱血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植およびバイパス手術における拒絶反応、呼吸器疾患、関節リウマチ、鼻漏、ショック、睡眠障害、睡眠・覚醒周期障害、スポーツにおける怪我、筋肉痛および疼痛からなる群から選択される疾患または状態の処置または予防、ならびに疼痛、炎症および瘢痕／ケロイド形成を最小限化するための外科的補助のために包装およびラベル付けされた、薬学的製品。

【請求項 10】

請求項 1 および 3～5 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、さらに薬学的に許容される賦形剤を含んでいてもよい、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる、2011年12月27日出願の米国仮特許出願第61／580,474号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、化合物、その調製のためのプロセス、それを含有する薬学的組成物、ならび

10

20

30

40

50

に医薬におけるその使用、特にDP₁、FP、TP、EP₁およびEP₄プロスタグランジン(PG)受容体に対するリガンドの作用により媒介される状態の処置におけるその使用に関する。本化合物は、以下に示される一般構造を有し、異なるプロスタグランジン受容体において作用して、それにより全身性抗炎症反応を提供する。

【背景技術】

【0003】

EP₁受容体は、7-膜貫通受容体であり、その天然リガンドは、プロスタグランジンPGE₂である。PGE₂はまた、他のEP受容体(EP₂、EP₃およびEP₄型)に対する親和性を有する。EP₁受容体は、平滑筋収縮、疼痛(特に炎症性、神経障害性、および内臓性)、炎症、アレルギー活性、腎臓制御および胃または腸粘液分泌に関連する。

10

【0004】

プロスタグランジンE₂(PGE₂)は、マウス脊髄におけるEP₁受容体垂型による異痛ならびにEP₂およびEP₃受容体による痛覚過敏をもたらす。さらに、EP₁ノックアウトマウスにおいて、疼痛感受性反応が約50%低減されることが示されている。EP₁受容体拮抗薬(ONO-8711)は、慢性絞扼損傷のラットモデルにおいて痛覚過敏および異痛を低減し、術後疼痛のげっ歯類モデルにおいて機械的痛覚過敏を阻害する。過敏性の人間モデルでの内臓痛の処置におけるEP₁受容体拮抗薬の有効性が実証されている。したがって、プロスタグランジンE受容体垂型がそれらに依存して考慮される選択的プロスタグランジンリガンド、作動薬または拮抗薬は、従来の非ステロイド系抗炎症薬と同様の抗炎症、解熱および鎮痛特性を有し、さらに、ホルモン誘発子宮収縮を阻害し、抗がん作用を有する。これらの化合物は、無差別的なシクロオキシゲナーゼ阻害剤であるNSAIDの作用機序に基づく副作用のいくつかを誘発する低減された能力を有する。特に、化合物は、低減された胃腸毒性の可能性、低減された腎臓副作用の可能性、低減された出血時間に対する影響、およびアスピリン感受性喘息対象において喘息発作を誘発する低下された能力を有する。さらに、潜在的に有益なプロスタグランジン経路を容認する結果、これらの薬剤は、NSAIDSおよび/またはCOX-2阻害剤に勝る向上した有効性を有し得る。(EP₄受容体拮抗薬により処置され得る他の疾患に関しては、参照により本明細書に組み込まれる公開番号US 2005/0065200号を参照されたい。)

20

【0005】

TP(TxA₂としても知られる)受容体は、内因性メディエータートロンボキサンにより刺激されるプロスタノイド受容体垂型である。この受容体の活性化は、主にその血小板凝集および平滑筋収縮効果により発生する様々な生理学的作用をもたらし、したがってプロスタサイクリン受容体活性化の作用と対立する。

30

【0006】

TP受容体は、ヒト腎臓において、糸球体および糸球体外血管組織で特定されている。TP受容体の活性化は、糸球体毛細血管を収縮し、糸球体濾過速度を抑制するが、これは、TP受容体拮抗薬が、糸球体腎炎、糖尿病および敗血症における腎機能不全に有用となり得ることを示唆している。

【0007】

TP受容体の活性化は、気管支収縮、微小欠陥透過性の増加、粘膜の浮腫の形成および粘液分泌を誘発し、これは気管支喘息の典型的な特徴である。TP拮抗薬は、例えば、経口で有効なセマトロダスト(AA-2414)をもたらす潜在的喘息治療薬として調査されている。ラマトロバンは、現在抗喘息化合物として第3相臨床試験中である別のTP受容体拮抗薬である。

40

【0008】

DP₁受容体は、ある特定の個人において喘息反応を惹起し得るため、DP₁拮抗薬特性を有する化合物は、抗喘息薬として有用となり得る。(DP拮抗薬により処置され得る他の疾患および状態の開示に関しては、公開番号第2004/0162323号を参照されたい。)

50

【0009】

最後に、F P受容体は、眼圧を調整し、胃腸管および子宮における括約筋の平滑筋収縮を媒介する。したがって、F P受容体の拮抗薬は、繁殖障害の処置に有用である。(F P受容体拮抗薬で処置され得る他の疾患および状態に関しては、米国特許第6, 511, 999号を参照されたい。)

【0010】

本発明のさらなる背景として、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2007/0060596号を参照されたい。

【発明の概要】

【0011】

10

本発明は、1-[(5-ハロもしくはアルキルもしくはフルオロアルキルもしくはアルコキシ-2-{(ヒドロカルビルもしくは置換ヒドロカルビル)オキシ}フェニル)メチル]-(3および/もしくは5-アルキルもしくはフルオロアルキル)-1H-ピラゾール-4-(カルボン酸もしくはメチレンカルボン酸)あるいはそのアルキルもしくはアリールエステルまたはスルホンアミドである化合物を提供する。

【0012】

本発明の化合物において、前記ハロは、クロロおよびブロモからなる群から選択されてもよく、前記ヒドロカルビルは、アルキルおよび炭素環式アリールからなる群から選択されてもよい。

【0013】

20

好ましくは、前記ヒドロカルビルは、分岐鎖アルキルおよびフェニルからなる群から選択され、より好ましくは、前記ヒドロカルビルは、4個から7個の炭素有する分岐鎖アルキルからなる群から選択される。

【0014】

本発明の化合物は、1-[(5-クロロまたはブロモまたはトリフルオロメチル-2-{ヒドロカルビルオキシ}フェニル)メチル]-(3および/または5-メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸であってもよく、前記ヒドロカルビルは、アルキルおよび炭素環式アリールからなる群から選択され、前記ヒドロカルビルは、分岐鎖アルキルおよびフェニル、例えば4個から7個の炭素有する分岐鎖アルキルからなる群から選択されてもよい。

30

【0015】

最も好ましくは、本発明の化合物は、

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-メチレンカルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

40

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-トリフルオロメチル-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-トリフルオロメチル-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；および

50

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸からなる群から選択される。

【0016】

より好ましくは、本発明の化合物は、

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-メチレンカルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-トリフルオロメチル-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(5-クロロ-2-イソブトキシ-ベンジル)-5-メチル-1h-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(5-クロロ-2-シクロペンチルメトキシ-ベンジル)-5-メチル-1h-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-(5-ブロモ-2-イソブトキシ-ベンジル)-5-メチル-1h-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[5-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-プロポキシ)-ベンジル]-5-メチル-1h-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[2-(2-エチル-ブトキシ)-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-5-メチル-1h-ピラゾール-4-カルボン酸；および

5-アミノ-1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-1h-ピラゾール-4-カルボン酸からなる群から選択される。

【0017】

最も好ましくは、前記化合物は、

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-メチレンカルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；または

5-アミノ-1-[5-ブロモ-2-(2-エチル-ブトキシ)-ベンジル]-1h-ピラゾール-4-カルボン酸である。

本発明は、さらに、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて上記化合物を含有する薬学的組成物、および医薬におけるその使用、特にDP₁、FP、EP₁およびEP₄プロスタグランジン(PG)受容体に対するリガンドの作用により媒介される状態の処置におけるその使用に関する。本発明の化合物はまた、トロンボキサン(TP)受容体に対するリガンドの作用により媒介される状態の処置に有用である。

【0018】

本発明のいくつかの実施形態は、以下を含む：

1. 本発明は、1-[(5-ハロもしくはアルキルもしくはフルオロアルキルもしくはアルコキシ-2-{(ヒドロカルビルもしくは置換ヒドロカルビル)オキシ}フェニル)メチル]-(3もしくは5-アルキルもしくはフルオロアルキル)-1H-ピラゾール-4

10

20

30

40

50

ー（カルボン酸もしくはメチレンカルボン酸）あるいはそのアルキルもしくはアリアルエステルまたはスルホンアミドである化合物。（当業者に理解されるように、本発明のある特定の化合物は、同じであるが若干異なる名前を有し得る。一例において、化合物は、「メチレンカルボン酸」または「酢酸」と指定され得る。それらは、異なる命名であるが同じである。）

2. 前記ハロは、クロロおよびブロモからなる群から選択される、項1に記載の化合物。

3. 前記ヒドロカルビルは、アルキルおよび炭素環式アリアルからなる群から選択される、項1に記載の化合物。

4. 前記ヒドロカルビルは、分岐鎖アルキルおよびフェニルからなる群から選択される、項3に記載の化合物。

10

5. 前記ヒドロカルビルは、4個から7個の炭素有する分岐鎖アルキルからなる群から選択される、項4に記載の化合物。

6. 前記化合物は、1-[(5-クロロまたはブロモまたはトリフルオロメチル-2-{ヒドロカルビルオキシ}フェニル)メチル]-(3または5メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸である、項1に記載の化合物。

7. 前記ヒドロカルビルは、アルキルおよび炭素環式アリアルからなる群から選択される、項6に記載の化合物。

8. 前記ヒドロカルビルは、分岐鎖アルキルおよびフェニルからなる群から選択される、項6に記載の化合物。

9. 前記ヒドロカルビルは、4個から7個の炭素有する分岐鎖アルキルである、項6に記載の化合物。

20

10. 1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-メチレンカルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

30

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

1-[(5-トリフルオロメチル-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；

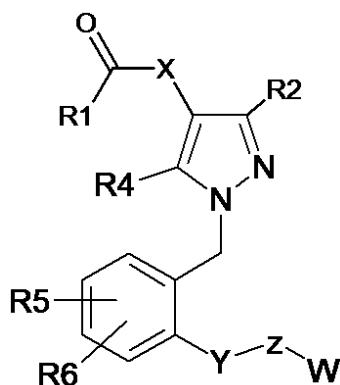
1-[(5-トリフルオロメチル-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；および

1-[(5-クロロ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸からなる群から選択される、項1に記載の化合物。

40

11. 下記式：

【化 1】



10

(Xは、O、 NR_7 または $(\text{CH}_2)_n$ (式中、nは、0または1もしくは2の整数である) であり；

Yは、 $(\text{CH}_2)_m$ (式中、mは、0または1から3の整数である) であり；

Zは、O、S、SO、 SO_2 および $(\text{CH}_2)_p$ (式中、pは、0または1から3の整数である) からなる群から選択され；

Wは、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R_1 は、 OR_7 、 $\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、および $\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_7$ からなる群から選択され；

R_2 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

20

R_4 は、H、 NH_2 、アルキル、窒素置換アルキルおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R_5 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R_6 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

30

R_7 は、H、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリールおよびアルキルからなる群から選択される) を有する化合物。

12. R_1 は、OHである、項11に記載の化合物。

13. R_2 は、H、アルキルおよびハロゲン置換アルキル、例えばフルオロ置換アルキルからなる群から選択される、項11に記載の化合物。

14. R_4 は、H、アルキルおよびハロゲン置換アルキル、例えばフルオロ置換アルキルからなる群から選択される、項11に記載の化合物。

40

15. R_1 は、Xは、 $(\text{CH}_2)_n$ (式中、nは、0または1である) である、項11に記載の化合物。

16. R_5 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択される、項11に記載の化合物。

17. R_5 は、クロロまたはブromoである、項11に記載の化合物。

18. R_6 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選

50

択される、項 11 に記載の化合物。

19. R_6 は、Hである、項 18 に記載の化合物。

20. Yは、存在しない、すなわち n が 0 である、項 11 に記載の化合物。

21. Zは、Oである、項 11 に記載の化合物。

22. Wは、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択される、項 11 に記載の化合物。

23. Wは、アルキル、例えば分岐鎖アルキル、例えば 2-エチルブチル、2-メチルプロピル等、および炭素環式アリール、例えばフェニルからなる群から選択される、項 22 に記載の化合物。

24. 1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-メチレンカルボン酸；

1-[(5-ブロモ-2-{2-エチルブチルオキシ}フェニル)メチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸；および

5-アミノ-1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸からなる群から選択される、項 11 に記載の化合物。

25. {1-2-[(ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]1H-ピラゾール-またはアルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸を作製する方法であって、対応する {1-2-[(ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルを加水分解して、前記 {1-2-[(ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸を得ることを含む方法。

26. 前記 {1-2-[(ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸は、{1-[ハロまたはハロアルキル-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-アルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸である、項 25 に記載の方法。

27. 前記 {1-[ハロまたはハロアルキル-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-アルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸は、{1-[5-ハロまたはハロアルキル-2-(分岐鎖アルキルまたはフェニルオキシ)-ベンジル]-3および/または5-アルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸である、項 26 に記載の方法。

28. 前記ハロまたはハロアルキルは、クロロ、ブロモおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される、項 27 に記載の方法。

29. 前記ヒドロカルビルは、4個から7個の炭素有する分岐鎖アルキルである、項 27 に記載の方法。

30. 前記分岐鎖アルキルが、2-エチルブチルである、項 28 に記載の方法。

31. 前記 3 および/または 5 アルキルは、メチルおよび n -プロピルからなる群から選択される、項 27 に記載の方法。

32. 前記 {1-2-[(ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]1H-ピラゾール-またはアルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルは、{1-[5-ブロモ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-アルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルであり、前記方法は、対応する [1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンジル)アルキル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸またはカルボン酸アルキルエステルの溶液を、対応するヒドロカルビルアルコールと反応させて、前記 {1-[2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-アルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルを得るステップをさらに含む、項 25 に記載の方法。

33. 前記 {1-[2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]1H-ピラゾール-またはアルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエ

10

20

30

40

50

ステルは、[1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-カルボン酸または酢酸エチルエステルであり、前記方法は、N'-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンジル)-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステルの懸濁液を、CH₂Cl₂およびTFAの混合物と反応させるステップと、それからの揮発性物質を除去して残渣を得るステップと、前記残渣を無水EtOHに溶解するステップと、3-[1-ジメチルアミノ-メチリデン]-オキソアルカン酸エチルエステルを得られた溶液に添加するステップと、[1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-カルボン酸または酢酸エチルエステルを得るステップとをさらに含む、項31に記載の方法。

34. 前記3-[1-ジメチルアミノ-メチリデン]-オキソアルカン酸エチルエステルは、酢酸エチルエステルを得るための3-[1-ジメチルアミノ-メチリデン]-4-オキソ-ペンタン酸エチルエステルである、項32に記載の方法。

35. 前記3-[1-ジメチルアミノ-メチリデン]-オキソアルカン酸エチルエステルは、カルボン酸エチルエステルを得るための2-[1-ジメチルアミノ-メター(Z)-イリデン]-3-オキソ-酪酸メチルエステルである、項32に記載の方法。

36. 前記{1-2-[(ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル] 1H-ピラゾール-またはアルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルは、{1-[5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-(1H-ピラゾール-またはアルキル-1H-ピラゾール)-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルであり、前記方法は、4-ピラゾールまたはアルキル-4-ピラゾールカルボキシレートの溶液を、不活性雰囲気下、例えばN₂雰囲気下でNaHと反応させるステップと、得られた反応生成物を、極性非プロトン性溶媒、例えばDMF中のメタンスルホン酸5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジルエステルの溶液と接触させ、1-[5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-(1H-ピラゾール-またはアルキル-1H-ピラゾール)-4-酢酸またはカルボン酸アルキルエステルを得るステップとをさらに含む、項25に記載の方法。

37. CH₂Cl₂中の[5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-フェニル]-メタノール、ジ-イソプロピル-エチルアミンおよびメタンスルホン酸無水物の溶液を反応させ、前記メタンスルホン酸5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジルエステルを得るステップをさらに含む、項35に記載の方法。

38. 5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンズアルデヒド、MeOHおよびNaBH₄の溶液を、不活性雰囲気下、例えばN₂下で反応させ、前記[5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-フェニル]-メタノールを得るステップをさらに含む、項36に記載の方法。

39. 極性非プロトン性溶媒、例えばDMF中の5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドの溶液を、不活性雰囲気下、例えばN₂雰囲気下で、RTで3-(クロロメチル)ペンタン、K₂CO₃、およびテトラブチルアンモニウムヨードと反応させ、5-クロロ-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンズアルデヒドを得るステップをさらに含む、項38に記載の方法。

40. 前記ピラゾール-4-イルは、3および/または5アルキルピラゾール-4-イル、例えばメチルまたはプロピルピラゾール-4-イルである、項35に記載の方法。

41. 前記{1-2-[(ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル] 1H-ピラゾール-またはアルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルは、{1-[5-トリフルオロメチル-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-アルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルであり、前記方法は、対応する[1-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ-ベンジル)アルキル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸またはカルボン酸アルキルエステルの溶液を、対応するヒドロカルビルアルコールと反応させて、前記{1-[5-トリフルオロメチル-2-(ヒドロカルビルオキシ)-ベンジル]-アルキル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸またはカルボン酸、アルキルエステルを得る

10

20

30

40

50

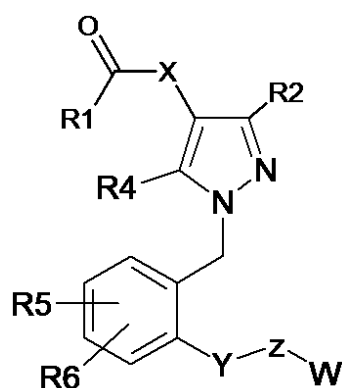
ステップをさらに含む、項 25 に記載の方法。

42. 不活性雰囲気下、例えば N_2 雰囲気下で、 $0^\circ C$ で無水 DCM 中の 1- (5-メトキシ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルの溶液を提供するステップと、三臭化ホウ素が溶液を室温まで温めるステップと、溶液を MeOH でクエンチするステップと、還流して 1- (5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ-ベンジル)-メチル-1H-ピラゾール-4-イルカルボン酸メチルエステルを得るステップとをさらに含む、項 41 に記載の方法。

43. RT で、不活性雰囲気下、例えば N_2 雰囲気下で極性非プロトン性溶媒、例えば DMF 中のエチル-4-ピラゾールカルボキシレートの溶液を提供するステップと、前記溶液に、鉱物油中の NaH、および極性非プロトン性溶媒、例えば DMF 中のブロモメチル置換ベンジル 5-クロロ-2- (2-エチル-プトキシ)-ベンジルエステルの溶液を順次添加するステップと、得られた溶液を水中に注ぐステップと、揮発性物質を除去するステップと、得られた粗生成物を精製して、1- [5-トリフルオロメチル-2- (2-エチル-プトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルをその位置異性体との 3:2 混合物として得るステップとをさらに含む、項 42 に記載の方法。

44. 下記式：

【化 2】



(式中、X は、O、NR₇ または (CH₂)_n (式中、n は、0 または 1 もしくは 2 の整数である) であり；

Y は、(CH₂)_m (式中、m は、0 または 1 から 3 の整数である) であり；

Z は、O、S、SO、SO₂ および (CH₂)_p (式中、p は、0 または 1 から 3 の整数である) からなる群から選択され；

W は、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R₁ は、OR₇、N(R₇)₂、および N(R₇)SO₂R₇ からなる群から選択され；

R₂ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₄ は、H、NH₂、アルキル、窒素置換アルキルおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R₅ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₆ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₇ は、H、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリールおよびアルキルからなる群から選択される）を有する化合物を投与することを含む方法。

45. 前記化合物は、D P₁、F P、E P₁、T Pおよび／またはE P₄ 受容体媒介疾患または状態を処置するために投与される、項44に記載の方法。

46. 前記状態または疾患は、炎症に関連する、項45に記載の方法。

47. 前記D P₁、F P、E P₁、T Pおよび／またはE P₄ 受容体媒介状態または疾患は、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、ブドウ膜炎および関連障害、アテローム性動脈硬化、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞腫瘍性形質転換、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺炎症、鬱血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝固の処置を必要とする疾患または状態、骨形成および吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、壊疽、緑内障、超高熱、免疫性および自己免疫性疾患、炎症状態、転移性腫瘍増殖、片頭痛、粘液分泌障害、鼻詰まり、鼻の炎症、血管閉塞性疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗しょう症、関節リウマチ、疼痛、通年性鼻炎、肺鬱血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植およびバイパス手術における拒絶反応、呼吸器疾患、多毛症、鼻漏、ショック、睡眠障害、ならびに睡眠・覚醒周期障害からなる群から選択される、項45に記載の方法。

10

48. 前記化合物は、白内障手術および人工水晶体挿入、眼科移植手技、光屈折放射状角膜切除術、ならびに他の眼科レーザー手技のための眼科における外科的補助として投与される、項45に記載の方法。

49. 前記化合物は、スポーツにおける怪我ならびに筋肉および関節の一般的な痛みおよび疼痛を処置するための、皮膚切開、疼痛および炎症緩和、ならびに瘢痕形成／ケロイド事後手術を含む手技における外科的補助として投与される、項45に記載の方法。

20

50. 前記D P₁、F P、E P₁、T P、および／またはE P₄ 受容体媒介状態または疾患は、E P₁ および／またはE P₄ 受容体媒介状態または疾患である、項45に記載の方法。

51. 前記D P₁、F P、E P₁、T Pおよび／またはE P₄ 受容体媒介状態または疾患は、アレルギー状態である、項42に記載の方法。

52. 前記状態は、皮膚アレルギーである、項51に記載の方法。

53. 前記状態は、眼アレルギーである、項51に記載の方法。

54. 前記状態は、呼吸アレルギーである、項51に記載の方法。

55. 前記状態または疾患は、鼻詰まり、鼻炎、および喘息からなる群から選択される、項45に記載の方法。

30

56. 前記状態または疾患は、疼痛に関連する、項45に記載の方法。

57. 前記状態または疾患は、関節炎、片頭痛、および頭痛からなる群から選択される、項45に記載の方法。

58. 前記状態または疾患は、胃腸管に関連する、項45に記載の方法。

59. 前記状態または疾患は、消化性潰瘍、胸焼け、逆流性食道炎、びらん性食道炎、非潰瘍性消化不良、ヘリコバクター・ピロリによる感染、アーリニチス (alr yn i t i s)、および過敏性腸症候群からなる群から選択される、項45に記載の方法。

60. 前記状態または疾患は、痛覚過敏および異痛からなる群から選択される、項56に記載の方法。

40

61. 前記状態または疾患は、粘液分泌に関連する、項45に記載の方法。

62. 前記粘液分泌は、胃腸管分泌である、項45に記載の方法。

63. 前記粘液分泌は、鼻、副鼻腔、喉、または肺内で生じる、項45に記載の方法。

64. 前記状態または疾患は、腹部痙攣に関連する、項45に記載の方法。

65. 前記状態または疾患は、過敏性腸症候群である、項45に記載の方法。

66. 前記状態または疾患は、出血性障害である、項45に記載の方法。

67. 前記状態または疾患は、睡眠障害である、項45に記載の方法。

68. 前記状態または疾患は、肥満細胞症である、項45に記載の方法。

69. 前記状態または疾患は、上昇した体温に関連する、項45に記載の方法。

70. 前記状態または疾患は、高眼圧症および緑内障に関連する、項45に記載の方法。

50

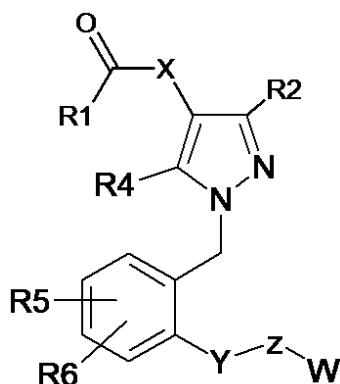
71. 前記状態または疾患は、低眼圧症に関連する、項45に記載の方法。

72. 前記状態は、疼痛、炎症および他の望ましくない後遺症を処置するための外科的手技に関連し、前記外科的手技は、切開、レーザー手術または移植を含む、項45に記載の方法。

73. 前記状態は、疼痛および炎症ならびに術後瘢痕およびケロイド形成に関連する、項45に記載の方法。

74. 下記式：

【化3】



(式中、Xは、O、NR₇または(CH₂)_n(式中、nは、0または1もしくは2の整数である)であり；

Yは、(CH₂)_m(式中、mは、0または1から3の整数である)であり；

Zは、O、S、SO、SO₂および(CH₂)_p(式中、pは、0または1から3の整数である)からなる群から選択され；

Wは、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R₁は、OR₇、N(R₇)₂、およびN(R₇)SO₂R₇からなる群から選択され；

R₂は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₄は、H、NH₂、アルキル、窒素置換アルキルおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R₅は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₆は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₇は、H、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリールおよびアルキルからなる群から選択される)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む薬学的製品であって、ブドウ膜炎、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アテローム性動脈硬化、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞腫瘍性形質転換、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺炎、鬱血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝固の処置を必要とする疾患または状態、骨形成および吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、超高熱、壊疽、緑内障、低体温、免疫性および自己免疫性疾患、炎症状態、転移性腫瘍増殖、片頭痛、粘液分泌障害、鼻詰まり、鼻の炎症、血管閉塞性疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗しょう症、疼痛、通年性鼻炎、肺鬱血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植およびバイパス手術における拒絶反応、呼吸器疾患、関節リウマチ

10

20

30

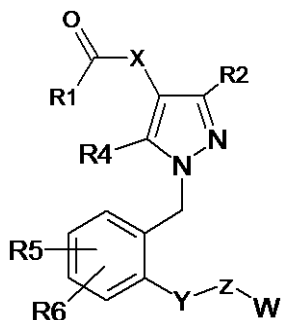
40

50

、鼻漏、ショック、睡眠障害、睡眠・覚醒周期障害、スポーツにおける怪我、筋肉痛および疼痛からなる群から選択される疾患または状態の処置または予防、ならびに疼痛、炎症および癰瘍／ケロイド形成を最小限化するための外科的補助のために包装およびラベル付けされた、薬学的製品。

75. 下記式：

【化4】



10

(式中、Xは、O、NR₇または(CH₂)_n (式中、nは、0または1もしくは2の整数である) であり；

Yは、(CH₂)_m (式中、mは、0または1から3の整数である) であり；

Zは、O、S、SO、SO₂ および (CH₂)_p (式中、pは、0または1から3の整数である) からなる群から選択され；

20

Wは、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R₁は、OR₇、N(R₇)₂、およびN(R₇)SO₂R₇ からなる群から選択され；

R₂は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₄は、H、NH₂、アルキル、窒素置換アルキルおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R₅は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

30

R₆は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₇は、H、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリールおよびアルキルからなる群から選択される) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物。

【図面の簡単な説明】

40

【0019】

【図1】本発明の化合物の調製のための反応スキームを示す。

【図2】本発明の化合物の調製のための反応スキームを示す。

【図3】本発明の化合物の調製のための反応スキームを示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下の用語は、本開示を定義するために使用される。

【0021】

「ヒドロカルビル」は、炭素および水素原子のみを有する炭化水素ラジカルを指す。好ましくは、ヒドロカルビルラジカルは、1個から20個の炭素原子、より好ましくは1個

50

から12個の炭素原子、最も好ましくは1個から7個の炭素原子を有する。

【0022】

「置換ヒドロカルビル」は、水素および／または炭素原子の全てではないが1つ以上が、ハロゲン、窒素、酸素、硫黄もしくはリン原子、またはハロゲン、窒素、酸素、硫黄もしくはリン原子を含むラジカル、例えば、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、ホスフェート、チオール等で置き換えられたヒドロカルビルラジカルを指す。

【0023】

「メチレニル」は、 $-CH_2-$ 連結基を指す。「アルキル」は、直鎖、分岐または環式飽和脂肪族炭化水素を指す。好ましくは、アルキル基は、1～12個の炭素を有する。より好ましくは、アルキル基は、4個から10個の炭素、最も好ましくは4個から8個の炭素のアルキルである。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等を含む。アルキル基は、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、 $=O$ 、 $=S$ 、 NO_2 、ハロゲン、ジメチルアミノ、およびSHからなる群から選択される1つ以上の置換基で随意に置換されていてもよい。

10

【0024】

「シクロアルキル」は、環式飽和脂肪族炭化水素基を指す。好ましくは、シクロアルキル基は、3個から12個の炭素を有する。より好ましくは、シクロアルキル基は、4個から7個の炭素、最も好ましくは5個または6個の炭素を有する。

【0025】

「アリール」は、共役 π 電子系を有する少なくとも1つの環を有する芳香族基を指し、炭素環式アリール、ヘテロ環式アリールおよびビアリール基を含む。アリール基は、アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $COOR^7$ 、 NO_2 、 CF_3 、 $N(R^7)_2$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 SR^7 、スルホキシ、スルホン、CNおよび OR^7 （式中、 R^7 は、H、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリールおよびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択される1つ以上の置換基で随意に置換されていてもよい。

20

【0026】

「炭素環式アリール」は、環原子が炭素であるアリール基を指す。

【0027】

「ヘテロアリールまたはヘテロ環式アリール」は、環原子として1個から3個のヘテロ原子を有し、環原子の残りは炭素であるアリール基を指す。ヘテロ原子は、酸素、硫黄、および窒素を含む。したがって、ヘテロ環式アリール基は、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-低級アルキルピロロ、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル等を含む。好ましくは、ヘテロアリール基は、2個から10個の炭素を有する。より好ましくは、ヘテロアリール基は、3個から10個の炭素、最も好ましくは3個の炭素を有する。

30

【0028】

本明細書において企図される薬学的組成物は、活性成分が効果的な量で、すなわち、その使用目的を達成するために効果的な量で含有される組成物を含む。「効果的な量」は、述べられた目的を達成する（例えば、そのために投与される効果を達成する、疾患を処置する、疾患または状態の1つ以上の症状を低減する）ために十分な量である。「効果的な量」の例は、疾患の症状（複数を含む）の処置、予防、または低減に寄与するために十分な量であり、これは、「治療上効果的な量」と呼ぶことができる。症状（複数を含む）の「低減」（およびこの語句の文法的な均等物）は、症状（複数を含む）の重症度もしくは頻度の減少、または症状（複数を含む）の排除を意味する。特定の用途に効果的な実際の量は、中でも、処置されている状態に依存する。

40

【0029】

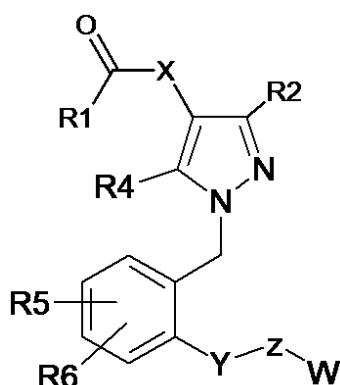
「処置」、「処置する」または「処置している」は、任意の疾患もしくは状態を治癒すること、または疾患もしくは状態の症状を低減もしくは軽減することを指す可能性がある。

【0030】

50

本発明は、一般式：

【化 5】



10

(式中、Xは、O、NR₇または(CH₂)_n(式中、nは、0または1もしくは2の整数である)であり；

Yは、(CH₂)_m(式中、mは、0または1から3の整数である)であり；

Zは、O、S、SO、SO₂および(CH₂)_p(式中、pは、0または1から3の整数である)からなる群から選択され；

Wは、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R₁は、OR₇、N(R₇)₂、およびN(R₇)SO₂R₇からなる群から選択され；

20

R₂は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₄は、H、NH₂、アルキル、窒素置換アルキルおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R₅は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

30

R₆は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され、

R₇は、H、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリールおよびアルキルからなる群から選択され；

好ましくは、R₁は、OHであり；

好ましくは、R₂は、H、アルキルおよびハロゲン置換アルキル、例えばフッ素置換アルキルからなる群から選択され；

好ましくは、R₄は、H、アルキルおよびハロゲン置換アルキル、例えばフッ素置換アルキルからなる群から選択され；

40

好ましくは、Xは、(CH₂)_n(式中、nは、0または1である)であり；

好ましくは、R₅は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択される)を有する化合物を提供する。より好ましくは、R₅は、クロロまたはブromoであり；

好ましくは、R₆は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群

50

から選択される。より好ましくは、 R_6 は、Hであり；
好ましくは、Yは、存在しない、すなわちnが0であり；
好ましくは、Zは、Oであり；
好ましくは、Wは、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択される。

【0031】

より好ましくは、Wは、アルキル、例えば分岐鎖アルキル、例えば2-エチルブチル、2-メチルプロピル等、および炭素環式アリール、例えばフェニルからなる群から選択される。

10

【0032】

以下の実施例において示されるように、本発明の好ましい化合物のいくつかは、1-[(ヒドロカルビルオキシ) -ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸を作製する方法であって、

(1) 不活性雰囲気下、RTで攪拌しながら、極性非プロトン性溶媒、例えばDMF中に溶解したアルキル-4-ピラゾールカルボキシレートの溶液に、鉱物油中の還元剤、例えばNaHを添加するステップと；

(2) ステップ(1)の得られた混合物に、極性非プロトン性溶媒、例えばDMF中のメタンスルホン酸2-(ヒドロカルビル)-ベンジル エステルの溶液を添加し、得られた混合物を十分な時間、例えば16時間攪拌して、1-[2-(ヒドロカルビル)-ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸アルキルエステルを含む反応生成物を得るステップと；

20

(3) 前記1-[2-(ヒドロカルビル)-ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸アルキルエステルを含むステップ(2)の反応生成物を加水分解し；1-[2-(ヒドロカルビル)-ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸を回収するステップとを含む方法により調製される。

【0033】

以下の実施例4において示されるような、好ましい化合物を作製する上記の好ましい方法の例は、1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸を作製する方法であって、

30

(1) 不活性雰囲気下、RTで攪拌しながら、鉱物油中のNaHを、極性非プロトン性溶媒中のエチル-4-ピラゾールカルボキシレートの溶液に添加するステップと；

(2) ステップ(1)の得られた混合物に、極性非プロトン性溶媒に溶解したメタンスルホン酸5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジルエステルの溶液を添加し、得られた混合物を、1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを得るのに十分な条件で攪拌するステップと；

(3) ステップ(2)の反応生成物を加水分解して、1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸を得るステップと；

(4) 1-[2-(ヒドロカルビル)-ベンジル] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸を回収するステップとを含む方法である。

40

【0034】

前記5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-フェニル]-メタノールは、MeOH中の5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンズアルデヒドの溶液を、不活性雰囲気下で+5℃に冷却し、NaBHを添加し、得られた混合物を2時間にわたりRTに温めることにより得ることができる。

【0035】

前記5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンズアルデヒド、10は、不活性雰囲気下、RTで、極性非プロトン性溶媒中の3-(クロロメチル)ペンタン、 K_2CO およびテトラブチルアンモニウムヨードの溶液を、極性非プロトン性溶媒中の5-クロ

50

ロー 2-ヒドロキシベンズアルデヒドの溶液に添加し、得られた混合物を、120℃で、5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンズアルデヒドを含む反応生成物を得るために十分な時間攪拌することにより得ることができる。

メタンスルホン酸 5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジルエステルは、不活性雰囲気下、[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-フェニル]-メタノール 11、ジイソプロピル-エチルアミンおよびメタンスルホン酸無水物の溶液を、前記メタンスルホン酸 5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジルエステルを得るために十分な条件で反応させることにより得ることができる。

【0036】

対応するブロモ化合物は、類似の方法により、実施例 2 において調製される。

10

【0037】

前記極性非プロトン性溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、およびアセトニトリルからなる群から選択され得る。

【0038】

以下の実施例は、本発明を例示することを意図する。

【0039】

図 1、2、3 および実施例において使用される試薬および条件は、以下のように短縮され得る。

A c は、アセチルであり；

D C M は、ジクロロメタンであり；

20

R T は、室温であり；

P h は、フェニルであり；

D M F は、ジメチルホルムアミドであり；

E t は、エチルであり；

T H F は、テトラヒドロフランであり；

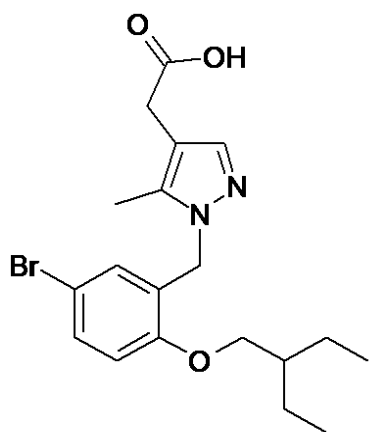
H E P E S は、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸) である。

実施例 1

{1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸、4。

30

【化 6】

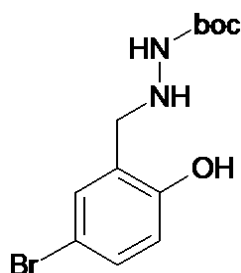


40

ステップ 1

N'-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 1

【化 7】



【0040】

10

CH_2Cl_2 (200 mL) 中の5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (10 g, 50 mmol)、カルバジド酸 *tert*-ブチル (6.7 g, 52 mmol) および酢酸 (3 mL, 52 mmol) の溶液を、 N_2 雰囲気下、RTで60分間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (34 g, 159 mmol) を少しずつ添加し、得られた混合物をRTで一晩攪拌した。

反応物を2M HCl (100 mL) でクエンチし、RTで1時間攪拌した。反応混合物を、水 (100 mL) および CH_2Cl_2 (250 mL) に分配した。有機層を、飽和 NaHCO_3 およびブライン (それぞれ100 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、乾燥するまで蒸発させると、ヒドラジン1が白色固体、13 g (82%) として得られた。

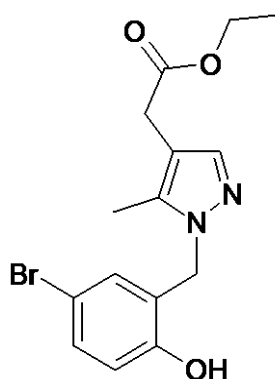
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.29 (dd, H ArH, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, ArH), 6.80 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, ArH), 1.49 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。 20

LC-MS: m/z 318 $\text{M}+\text{H}^+$

ステップ 2

[1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル、2。

【化 8】



30

【0041】

CH_2Cl_2 (8 mL) およびTFA (8 mL) の混合物中のN'-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-ヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル 11 g (3.1 mmol) の懸濁液を、RTで2時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去した。残渣を、無水EtOH (7 mL) に溶解し、RTで3-[1-ジメチルアミノ-メチリデン]-4-オキソペンタン酸エチルエステル (4.8 mmol) に添加した。得られた混合物をRTで1時間攪拌し、2時間還流し、冷却し、RTで16時間攪拌した。真空下で揮発性物質を除去した後得られた油性残渣を、MPLC (10 g SiO_2 カートリッジ、溶離液 90% *iso*-ヘキサン-10% EtOAc) により精製すると、0.18 g の [1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル、2 が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H, ArH), 7.33 50

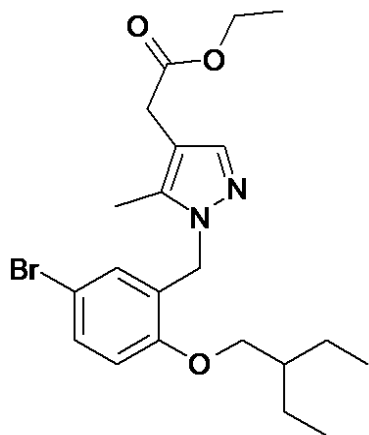
(dd、1H、ArH)、7.727 (dd、1H、ArH)、6.87 (dd、1H、ArH)、5.11 (s、2H、ArCH₂)、4.16 (q、2H、-CH₂CH₃)、3.39 (s、2H、ArCH₂)、2.34 (s、3H、CH₃) 1.27 (t、3H、-CH₂CH₃)。

LC-MS: m/z 354 M+H⁺

ステップ3

{1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル、3。

【化9】



10

20

【0042】

THF (1 mL) およびトルエン (2 mL) の混合物中の [1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸エチルエステル、2、(0.18 g、0.51 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.26 g、1.02 mmol)、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.23 g、1.02 mmol) および2-エチルブタン-1-オール (0.116 mL、1.02 mmol) の溶液を、マイクロ波で120℃で20分間加熱した。揮発性溶媒を真空下で除去した。粗生成物をシリカ上で精製すると、{1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル、3が得られた。

30

淡黄色の油、0.1 g (45%)。

¹H-NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.49 (s、1H、ArH)、7.32 (dd、1H、ArH)、6.76 (d、1H、ArH)、6.65 (dd、1H、ArH)、5.27 (s、2H、ArCH₂)、4.17 (q、2H、-CH₂CH₃)、3.90 (dd、2H、CH₂)、3.45 (s、2H、ArCH₂)、2.16 (s、3H、CH₃)、1.71 (m、1H、CH)、1.50 (m、4H、CH₂)、1.28 (t、3H、-CH₂CH₃)、0.96 (t、6H、CH₃)。

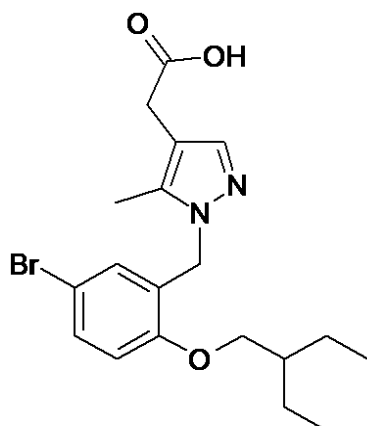
LC-MS: m/z 438 M+H⁺

ステップ4

{1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸、4。

40

【化 10】



10

【0043】

THF (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) の混合物中の {1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸エチルエステル、3.01 g (0.22 mmol) の溶液に、LiOH (1 mL H₂O 中 0.12 g) の溶液を添加した。得られた混合物を、マイクロ波で 100℃ で 20 分間加熱した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、揮発性物質を真空中で除去した。粗生成物をシリカ上で精製すると、7.4 mg (10%) の {1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸、4 が、白色固体として得られた。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.50 (s, 1H, ArH)、7.32 (dd, 1H, ArH)、6.76 (d, 1H, ArH)、6.70 (dd, 1H, ArH)、5.27 (s, 2H, ArCH₂)、3.90 (dd, 2H, CH₂)、3.50 (s, 2H, ArCH₂)、2.16 (s, 3H, CH₃)、1.70 (m, 1H, CH)、1.50 (m, 4H, CH₂)、0.96 (t, 6H, CH₃)。

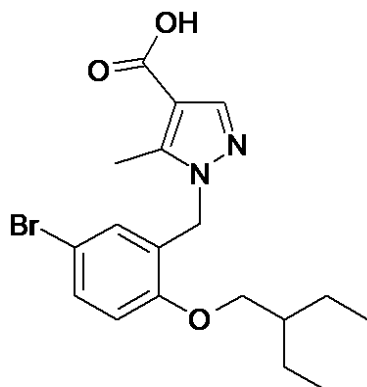
LC-MS: m/z 410 M+H⁺

実施例 2

30

1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、7。

【化 11】

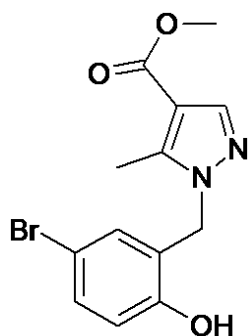


40

ステップ 1

1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル、5。

【化 1 2】



10

【0044】

CH₂Cl₂ (8 mL) および TFA (8 mL) の混合物中の N'-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル 12 g (6.3 mmol) の懸濁液を、RT で 2 時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去した。残渣を無水 EtOH (7 mL) に溶解し、RT で 2-[1-ジメチルアミノメター (Z)-イリデン]-3-オキソ酪酸メチルエステル (12 mmol) に添加した。得られた混合物を RT で 1 時間攪拌し、2 時間還流し、冷却し、RT で 16 時間攪拌した。不揮発性物質を真空下で除去した後に得られた油性残渣を、MPLC (10 g SiO₂ カートリッジ、溶離液 90% iso-ヘキサン-10% EtOAc) により精製すると、0.38 g の 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル、5 および 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル 6 が、混合物として得られた。

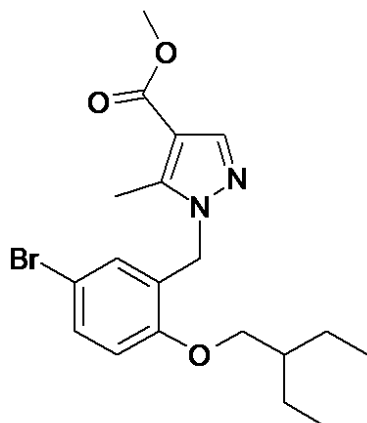
20

LC-MS: m/z 326 M+H⁺

ステップ 2

1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル、6。

【化 1 3】



30

40

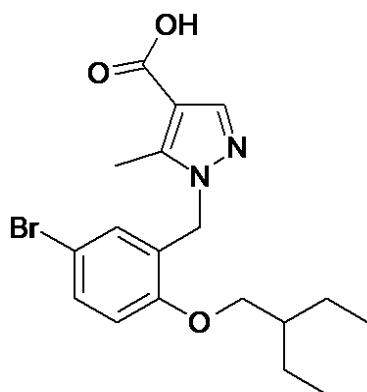
【0045】

実施例 1、ステップ 3 における方法に従い、表題化合物を調製した。

ステップ 3

1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、7。

【化 1 4】



10

【0046】

実施例 1、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.02 (s, 1H, ArH)、7.37 (dd, 1H, ArH)、6.83 (d, 1H, ArH)、6.78 (d, 1H, ArH)、5.21 (s, 2H, ArCH₂)、3.90 (d, 2H, CH₂)、2.53 (s, 3H, CH₃)、1.71 (m, 1H, CH)、1.48 (m, 4H, CH₂)、0.96 (t, 6H, CH₃)。

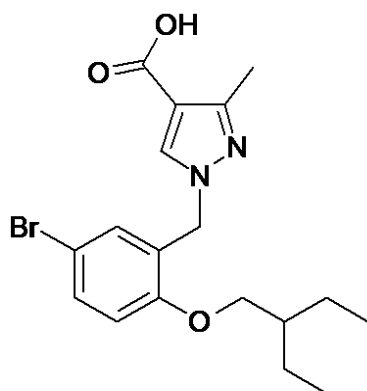
20

LC-MS: m/z 396 $\text{M} + \text{H}^+$

実施例 3

1-(5-ブromo-2-(2-エチルブトキシ)ベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル、9。

【化 1 5】

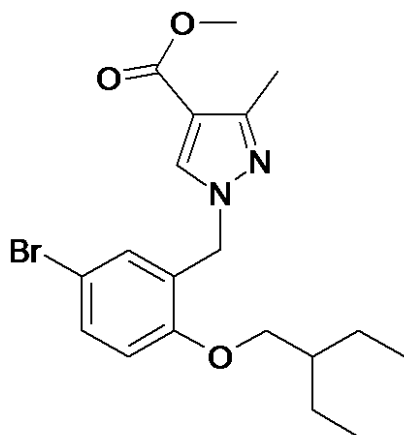


30

ステップ 1

1-[5-ブromo-2-(2-エチルブトキシ)ベンジル]-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル、8。

【化 16】



10

【0047】

実施例 1、ステップ 3 における方法に従い、実施例 2、ステップ 1 からの混合物を使用して表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) δ 7.94 (s, 1H, ArH)、7.35 (dd, 1H, ArH)、6.78 (d, 1H, ArH)、6.77 (s, 1H, ArH)、5.29 (s, 2H, ArCH₂)、3.90 (d, 2H, CH₂)、3.85 (s, 3H, CH₃)、2.51 (s, 3H, CH₃)、1.71 (m, 1H, CH)、1.49 (m, 4H, CH₂)、0.95 (t, 6H, CH₃)。

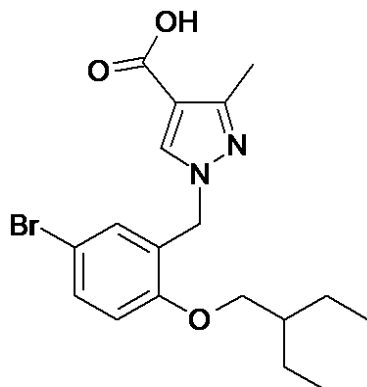
20

LC-MS: m/z 410 $\text{M}+\text{H}^+$

ステップ 2

1-(5-ブromo-2-ヒドロキシーベンジル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステル、9。

【化 17】



30

【0048】

実施例 1、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) δ 7.84 (s, 1H, ArH)、7.42 (dd, 1H, ArH)、7.25 (d, 1H, ArH)、6.80 (d, 1H, ArH)、5.22 (s, 2H, ArCH₂)、3.87 (d, 2H, CH₂)、2.50 (s, 3H, CH₃)、1.67 (m, 1H, CH)、1.44 (m, 4H, CH₂)、0.92 (t, 6H, CH₃)。

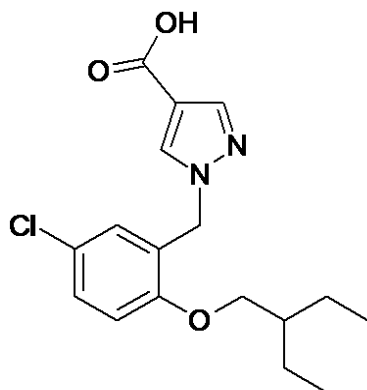
40

LC-MS: m/z 396 $\text{M}+\text{H}^+$

実施例 4

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、14。

【化 18】

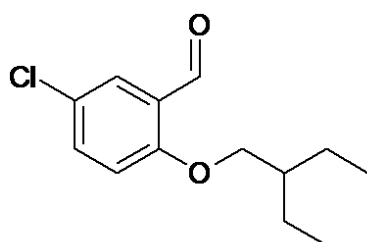


10

ステップ 1

5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンズアルデヒド、10。

【化 19】



20

【0049】

DMF (50 mL) 中の 5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド、2.1 g (13.4 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下および RT で、3-(クロロメチル)ペンタン (1.92 g 15.6 mmol)、 K_2CO_3 (4.5 g, 32.6 mmol) および テトラブチルアンモニウムヨード (0.35 g, 0.9 mmol) を添加した。得られた混合物を 120 °C で 5 時間攪拌した。混合物を水 (80 mL) および EtOAc (80 mL) に分配した。有機層を水 (80 mL) で、続いてブライン (80 mL) で洗浄し、 (Na_2SO_4) 上で脱水し、濾過し、揮発性物質を真空下で除去した。粗生成物をシリカ上で精製すると、2.83 g の 5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンズアルデヒド、10 が得られた。

30

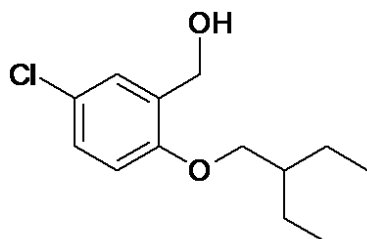
^1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.46 (s, 1H, ArCHO)、7.80 (d, 1H, ArH)、7.49 (dd, 1H, ArH)、6.97 (d, 1H, ArH)、3.99 (d, 2H, CH_2)、1.75 (m, 1H, CH)、1.52 (m, 4H, CH_2)、0.97 (t, 6H, CH_3)。

LC-MS: m/z 241 $M+H^+$

ステップ 2

[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-フェニル]-メタノール、11。

【化 20】



40

【0050】

5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンズアルデヒド、10、(2.83 g 11.8 mmol)、MeOH (50 mL) の溶液を、 N_2 雰囲気下で +5 °C に冷却

50

し、 NaBH_4 (0.54 g、14.2 mmol) を添加した。混合物を2時間にわたり RT に温め、揮発性物質を真空下で除去した。反応混合物を、水および CH_2Cl_2 に分配した。有機層を、飽和ブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、乾燥するまで蒸発させると、2.61 g の5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-フェニル]-メタノール、11が、淡黄色の油として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.30 (d, 1H, ArH)、7.22 (dd, 1H, ArH)、6.82 (d, 1H, ArH)、4.68 (d, 2H, CH_2)、3.91 (d, 2H, CH_2)、2.22 (t, 1H, CH_2OH)、1.71 (m, 1H, CH)、1.50 (m, 4H, CH_2)、0.96 (t, 6H, CH_3)。

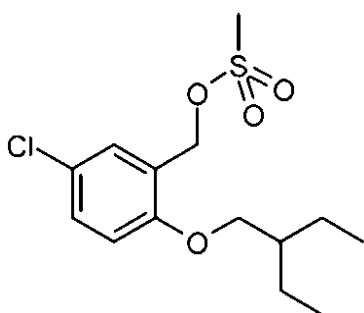
LC-MS: m/z 243 $\text{M}+\text{H}^+$

10

ステップ3

メタンスルホン酸5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル エステル、12。

【化21】



20

【0051】

CH_2Cl_2 (8 mL) 中の [5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-フェニル]-メタノール、11、(0.3 g 1.24 mmol)、ジ-イソプロピル-エチルアミン (0.24 mL、1.36 mmol) およびメタンスルホン酸無水物 (0.24 g 1.36 mmol) の溶液を、 N_2 雰囲気下、RT で2時間攪拌した。反応混合物を、水および CH_2Cl_2 に分配した。有機層を、飽和ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、乾燥するまで蒸発させると、メシレート12、0.39 g が得られた。

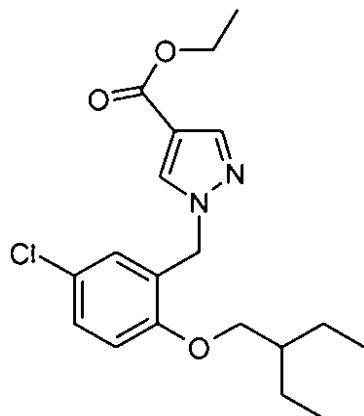
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38 (d, 1H, ArH)、7.32 (dd, 1H, ArH)、6.86 (d, ArH)、5.26 (d, 2H, CH_2)、3.90 (d, 2H, CH_2)、3.01 (s, 3H, CH_3)、1.71 (m, 1H, CH)、1.50 (m, 4H, CH_2)、0.95 (t, 6H, CH_3)。

ステップ4

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、13。

【化22】



40

【0052】

50

DMF (5 mL) 中のエチル 4-ピラゾールカルボキシレート、0.094 g (0.67 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下、RT で、NaH (0.033 g 0.81 mmol、鉱物油中 60%) を添加した。得られた混合物を 30 分間攪拌した。DMF (2 mL) 中のメタンスルホン酸 5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジルエステル、12 の溶液を添加し、混合物を 16 時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ、揮発性物質を真空下で除去した。粗生成物をシリカ上で精製すると、0.1 g の 1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、13 が得られた。

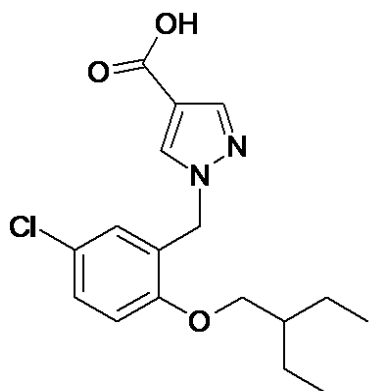
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.94 (s, 1H, ArH)、7.87 (s, 1H, ArH)、7.27 (dd, 1H, ArH)、7.08 (d, 1H, ArH)、6.84 (d, 1H, ArH)、5.29 (s, 2H, ArCH₂)、4.30 (q, 2H, CH₃CH₂)、3.88 (d, 2H, CH₂)、1.67 (m, 1H, CH)、1.47 (m, 4H, CH₂)、1.35 (t, 3H, CH₂CH₃)、0.93 (t, 6H, CH₃)。

LC-MS: m/z 365 M+H⁺

ステップ 5

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、14。

【化 23】



【0053】

実施例 1、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。

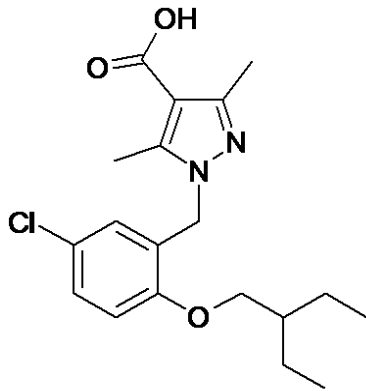
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.00 (s, 1H, ArH)、7.93 (s, 1H, ArH)、7.29 (dd, 1H, ArH)、7.14 (d, 1H, ArH)、6.85 (d, 1H, ArH)、5.31 (d, 2H, ArCH₂)、3.88 (d, 2H, CH₂)、1.67 (m, 1H, CH)、1.43 (m, 4H, CH₂)、1.35 (t, 3H, CH₂CH₃)、0.92 (t, 6H, CH₃)。

LC-MS: m/z 337 M+H⁺

実施例 5

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、16。

【化 2 4】

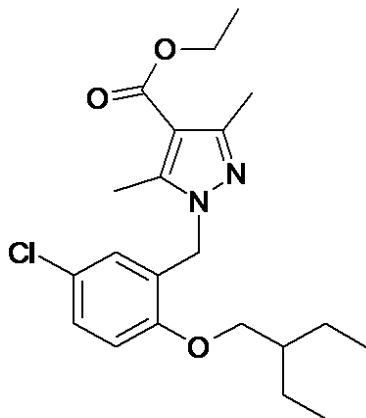


10

ステップ 1

1 - [5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、15。

【化 2 5】



20

【0054】

実施例 4、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) δ 7.18 (dd、1H、ArH)、6.81 (d、1H、ArH)、6.55 (d、1H、ArH)、5.23 (d、2H、ArCH₂)、4.14 (q、2H、CH₂CH₃)、3.90 (d、2H、CH₂)、2.47 (s、3H、CH₃)、2.45 (s、3H、CH₃)、1.71 (m、1H、CH)、1.50 (m、4H、CH₂)、1.38 (t、3H、CH₂CH₃)、0.95 (t、6H、CH₃)。

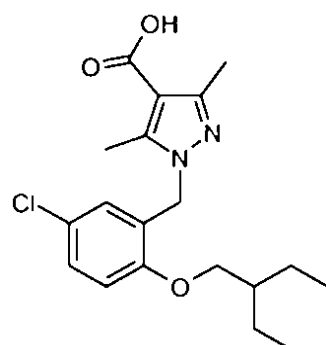
LC-MS: m/z 393 $\text{M}+\text{H}^+$

ステップ 2

1 - [5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、16。

40

【化 2 6】



50

【0055】

実施例1、ステップ4における方法に従い、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.20 (dd, 1H, ArH)、6.82 (d, 1H, ArH)、6.62 (d, 1H, ArH)、5.26 (s, 2H, ArCH₂)、3.91 (d, 2H, CH₂)、2.51 (s, 3H, CH₃)、2.50 (s, 3H, CH₃)、1.72 (m, 1H, CH)、1.50 (m, 4H, CH₂)、1.38 (t, 3H, CH₂CH₃)、0.96 (t, 6H, CH₃)。

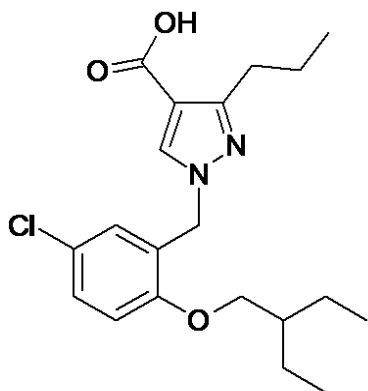
LC-MS: m/z 365 M+H⁺

実施例6

10

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-3-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、18。

【化27】



20

ステップ1

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-3-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、17。

【0056】

実施例4、ステップ4における方法に従い、表題化合物およびその位置異性体(2:1混合物)を調製した。混合物を後続のステップにおいて使用した。

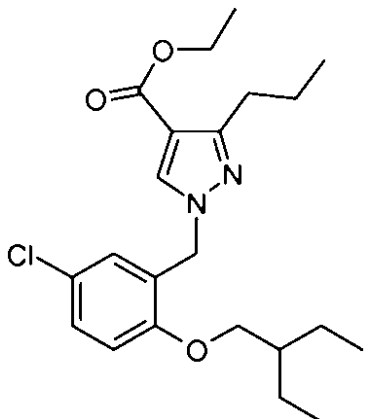
30

LC-MS: m/z 407 M+H⁺

ステップ2

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-3-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、18。

【化28】



40

【0057】

実施例1、ステップ4における方法に従い、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.02 (s, 1H, ArCOOH)、7.22 (dd, 1H, ArH)、7.06 (d, 1H, ArH)、6.83 (d, 1H

50

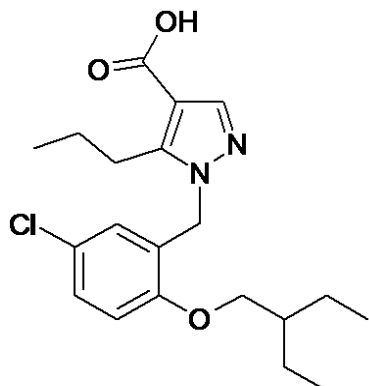
、ArH)、6.71 (d、1H、ArH)、5.32 (d、2H、ArCH₂)、3.91 (d、2H、CH₂)、2.93 (t、2H、ArCH₂CH₂)、1.83 (m、1H、CH)、1.56 (m、2H、CH₂CH₂)、1.50 (m、4H、CH₂)、0.96 (t、6H、CH₃)、0.95 (t、3H、CH₂CH₃)。

LC-MS: m/z 379 M+H⁺

実施例 7

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、20。

【化 29】



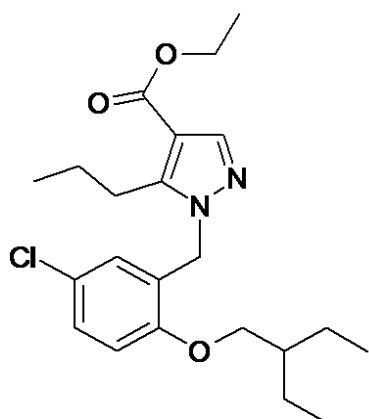
10

20

ステップ 1

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、19。

【化 30】



30

【0058】

実施例 4、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物およびその位置異性体 (2:1 混合物) を調製した。混合物を後続のステップにおいて使用した。

LC-MS: m/z 407 M+H⁺

40

ステップ 2

1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、20

【0059】

実施例 1、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 7.83 (d、1H、ArH)、7.27 (dd、1H、ArH)、7.06 (d、1H、ArH)、6.84 (d、1H、ArH)、5.24 (s、2H、ArCH₂)、3.88 (d、2H、CH₂)、2.88 (t、2H、ArCH₂CH₂)、1.74 (m、2H、CH₂CH₂)、1.66 (m、1H、CH)、1.43 (m、4H、CH₂)、0.99 (t、3H、CH₂CH₃)、

50

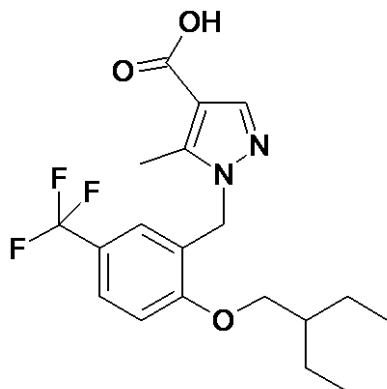
0.91 (t, 6H, CH₃)。

LC-MS: m/z 379 M+H⁺

実施例 8

1-[2-(2-エチルブトキシ)-5-トリフルオロメチルベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、25

【化31】

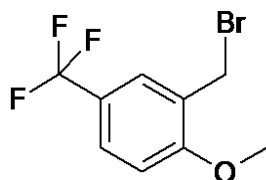


10

ステップ 1

2-ブロモメチル-1-メトキシ-4-トリフルオロメチルベンゼン、21。

【化32】



20

【0060】

DCM (20 mL) 中の 2-メトキシ-5-トリフルオロベンジルアルコール、1 g (4.85 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下、RT で、PBr₃ (5.82 mL、5.82 mmol、DCM 中 1 M) を添加した。得られた混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、水相および CH₂Cl₂ に分配した。有機層を、飽和ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、乾燥するまで蒸発させると、1.1 g の 2-ブロモメチル-1-メトキシ-4-トリフルオロメチルベンゼン、21 が得られた。

30

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.61 (s, 1H, ArH)、7.58 (d, 1H, ArH)、6.97 (d, 1H, ArH)、4.56 (d, 2H, CH₂)、3.97 (d, 2H, CH₂)。

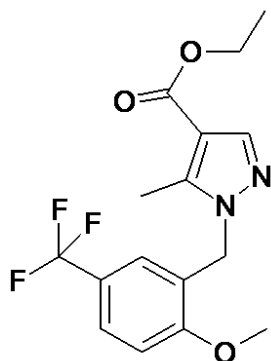
LC-MS: m/z 270 M+H⁺

ステップ 2

1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、22。

40

【化 3 3】



10

【0061】

DMF (37 mL) 中のエチル 4-ピラゾールカルボキシレート、1.1 g (4.09 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下、RT で、NaH (0.22 g、5.32 mmol、鉱物油中 60%) を添加した。得られた混合物を 30 分間攪拌した。次いで、DMF (2 mL) 中の 2-ブロモメチル-1-メトキシ-4-トリフルオロメチルベンゼン 21 の溶液 (0.69 g、4.5 mmol) を添加し、混合物を 16 時間攪拌した。混合物を水中に注ぎ、揮発性物質を真空下で除去した。粗生成物をシリカ上で精製すると、1 g の 1-[5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、22 が、その位置異性体との 3:2 混合物として得られた。混合物を後続のステップにおいて使用した。

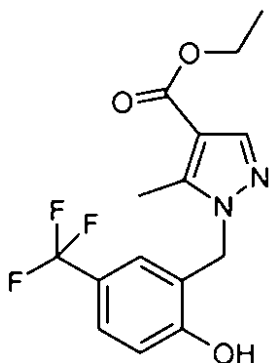
20

LC-MS: m/z 343 $M+H^+$

ステップ 3

1-(2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、23。

【化 3 4】



30

【0062】

無水 DCM (25 mL) 中の 1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、22、0.2 g (0.60 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下、0°C で、4.4 mL の三臭化ホウ素 (DCM 中 1 M) を添加した。溶液を室温に温めた。混合物を 24 時間攪拌し、MeOH でクエンチし、3 時間還流した。室温に冷却し、水を添加し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄した。MgSO₄ 上で脱水した後、溶媒を真空下で除去し、粗生成物をシリカ上で精製すると、0.18 g の 1-(2-クロロ-5-ヒドロキシベンジル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル、23 が、その位置異性体との 3:2 混合物として得られた。混合物を後続のステップにおいて使用した。

40

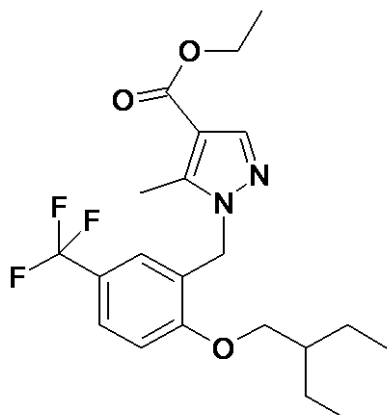
LC-MS: m/z 329 $M+H^+$

ステップ 4

1-[2-(2-エチルブトキシ)-5-トリフルオロメチルベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、エチルエステル、24

50

【化 3 5】



10

【0063】

実施例 1、ステップ 3 における方法に従い、表題化合物をその位置異性体との 3 : 2 混合物として調製した。混合物を後続のステップにおいて使用した。

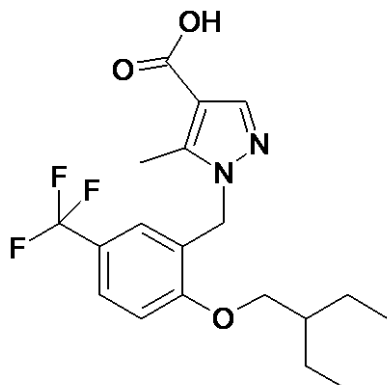
LC-MS : m/z 413 $M+H^+$

ステップ 5

1 - [2 - (2 - エチルブトキシ) - 5 - トリフルオロメチルベンジル] - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、25。

20

【化 3 6】



30

【0064】

実施例 1、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。表題の異性体を、RP-HPLC により混合物から分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.01 (s, 1H, ArH)、7.54 (m, 1H, ArH)、7.00 (m, 1H, ArH)、6.98 (m, 1H, ArH)、5.34 (s, 2H, ArCH₂)、3.98 (d, 2H, CH₂)、2.54 (s, 3H, CH₃)、1.74 (m, 1H, CH)、1.49 (m, 4H, CH₂)、0.96 (t, 6H, CH₃)。

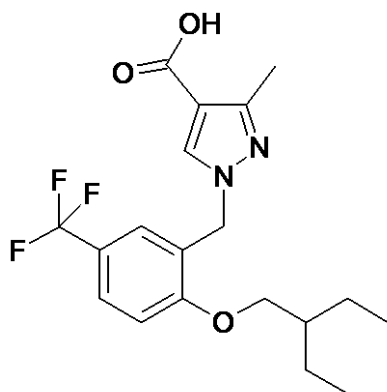
40

LC-MS : m/z 385 $M+H^+$

実施例 9

1 - [2 - (2 - エチルブトキシ) - 5 - トリフルオロメチルベンジル] - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、26。

【化 3 7】



10

【0 0 6 5】

実施例 1、ステップ 4 における方法に従い、実施例 8、ステップ 4 の生成物から表題化合物を調製した。表題の異性体を、RP-HPLC により混合物から分離した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) δ 7.84 (s, 1H, ArH)、7.60 (m, 1H, ArH)、7.41 (m, 1H, ArH)、6.99 (d, 1H, ArH)、5.28 (s, 2H, ArCH₂)、3.95 (d, 2H, CH₂)、2.47 (s, 3H, CH₃)、1.69 (m, 1H, CH)、1.45 (m, 4H, CH₂)、0.92 (t, 6H, CH₃)。

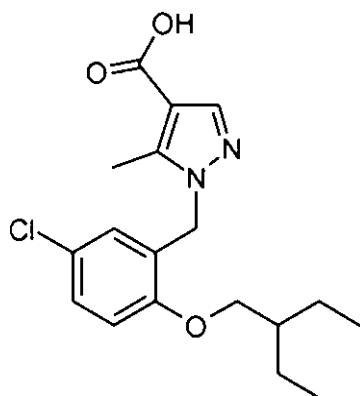
20

LC-MS: m/z 385 $M+H^+$

実施例 10

1-〔5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、28。

【化 3 8】

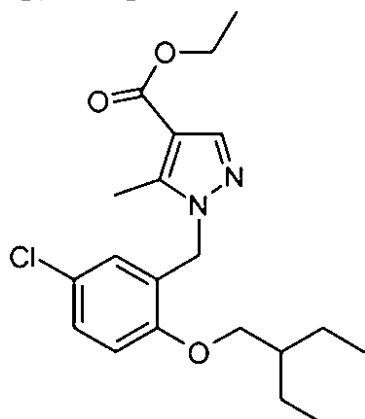


30

ステップ 1

1-〔5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル、27。

【化 3 9】



10

【0066】

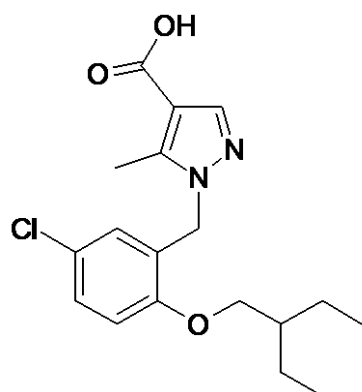
実施例 4、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) δ 8.01 (s, 1H, ArH)、7.20 (dd, 1H, ArH)、6.82 (d, 1H, ArH)、6.61 (d, 1H, ArH)、5.29 (s, 2H, ArCH₂)、4.32 (q, 2H, CH₃CH₂)、3.90 (d, 2H, CH₂)、2.50 (s, 3H, CH₃)、1.71 (m, 1H, CH)、1.49 (m, 4H, CH₂)、1.38 (t, 2H, CH₃CH₂)、0.96 (t, 6H, CH₃)。

20

LC-MS: m/z 379 $\text{M}+\text{H}^+$

【化 4 0】



30

ステップ 2

1-〔5-クロロ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル〕-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、28。

【0067】

40

実施例 1、ステップ 4 における方法に従い、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) δ 8.03 (s, 1H, ArH)、7.23 (dd, 1H, ArH)、6.83 (d, 1H, ArH)、6.69 (d, 1H, ArH)、5.31 (s, 2H, ArCH₂)、3.92 (d, 2H, CH₂)、2.53 (s, 3H, CH₃)、1.72 (m, 1H, CH)、1.49 (m, 4H, CH₂)、0.96 (t, 6H, CH₃)。

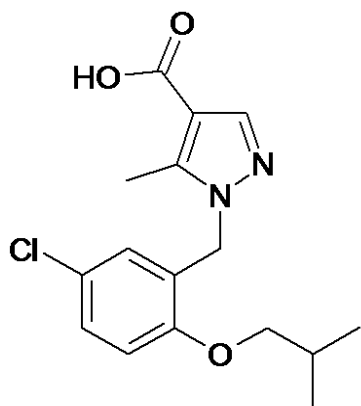
LC-MS: m/z 351 $\text{M}+\text{H}^+$

実施例 11

1-(5-クロロ-2-イソブトキシ-ベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、29。

50

【化 4 1】



10

【0068】

実施例 8 に関して説明された方法に従い、適切な出発材料および試薬を使用して表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.05 (s, 1H, ArH)、7.20 (dd, 1H, ArH)、6.80 (d, 1H, ArH)、6.70 (d, 1H, ArH)、5.31 (s, 2H, ArCH₂)、3.78 (d, 2H, CH₂)、2.55 (s, 3H, CH₃)、2.15 (m, 1H, CH)、1.03 (d, 6H, CH₃)。

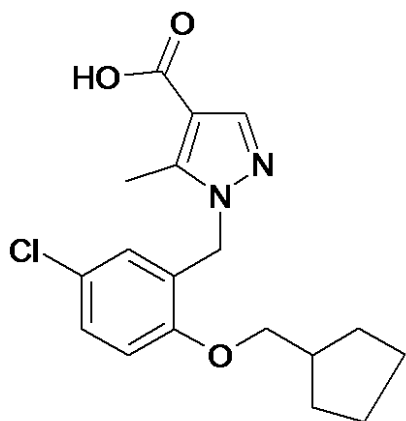
LC-MS: m/z 323 M+H⁺

20

実施例 12

1-(5-クロロ-2-シクロペンチルメトキシベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、30

【化 4 2】



30

【0069】

実施例 8 に関して説明された方法に従い、適切な出発材料および試薬を使用して表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (s, 1H, ArH)、7.33 (dd, 1H, ArH)、7.05 (d, 1H, ArH)、6.80 (m, 1H, ArH)、5.25 (s, 2H, ArCH₂)、3.90 (d, 2H, CH₂)、2.55 (s, 3H, CH₃)、2.27 (m, 1H, CH)、1.75 (m, 2H, CH₂-CH₂)、1.6 (m, 4H, -CH₂-CH₂-)、1.30 (m, 2H, -CH₂-CH₂-)。

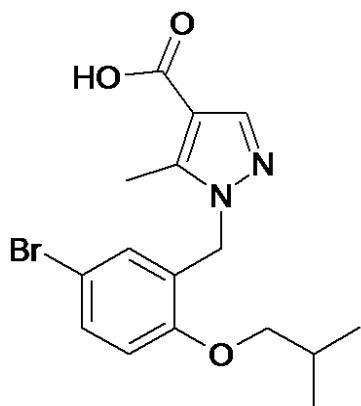
40

LC-MS: m/z 349 M+H⁺

実施例 13

1-(5-ブロモ-2-イソブトキシベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、31。

【化 4 3】



10

【0070】

実施例 8 に関して説明された方法に従い、適切な出発材料および試薬を使用して表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.03 (s, 1H, ArH)、7.35 (dd, 1H, ArH)、6.87 (s, 1H, ArH)、6.75 (d, 1H, ArH)、5.31 (s, 2H, ArCH₂)、3.75 (d, 2H, CH₂)、2.55 (s, 3H, CH₃)、2.15 (m, 1H, CH)、1.03 (d, 6H, CH₃)。

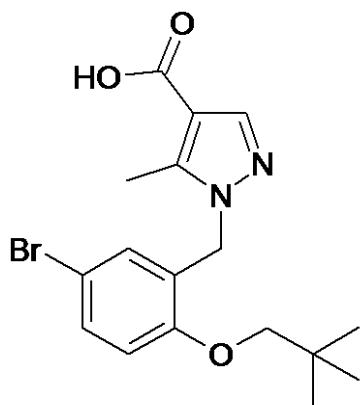
LC-MS: m/z 369 M+H⁺

20

実施例 14

1-[5-ブromo-2-(2,2-ジメチルプロポキシ)ベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、32

【化 4 4】



30

【0071】

実施例 8 に関して説明された方法に従い、適切な出発材料および試薬を使用して表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.05 (s, 1H, ArH)、7.35 (dd, 1H, ArH)、6.80 (s, 1H, ArH)、6.75 (d, 1H, ArH)、5.40 (s, 2H, ArCH₂)、3.65 (s, 2H, CH₂)、2.52 (s, 3H, CH₃)、1.05 (s, 9H, CH₃)。

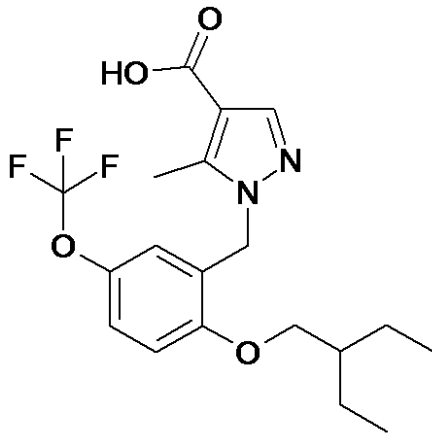
LC-MS: m/z 383 M+H⁺

40

実施例 15

1-[2-(2-エチルブトキシ)-5-トリフルオロメトキシベンジル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、33

【化 4 5】



10

【0072】

実施例 8 に関して説明された方法に従い、適切な出発材料および試薬を使用して表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.05 (s, 1H, ArH)、7.15 (dd, 1H, ArH)、6.90 (d, 1H, ArH)、6.60 (d, 1H, ArH)、5.32 (s, 2H, ArCH₂)、3.95 (d, 2H, CH₂)、2.55 (s, 3H, CH₃)、1.75 (m, 1H, CH)、1.52 (q, 4H, CH₂)、1.00 (t, 6H, CH₃)。

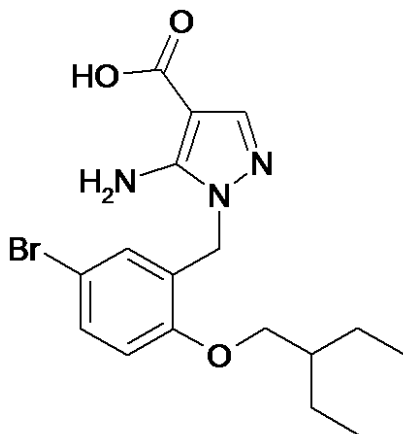
20

LC-MS: m/z 401 $M+H^+$

実施例 16

5-アミノ-1-[5-ブロモ-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、36

【化 4 6】



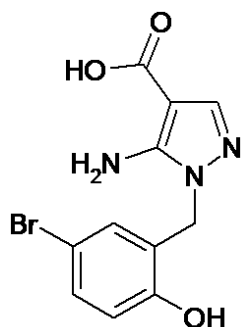
30

ステップ 1

5-アミノ-1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、34。

40

【化 4 7】



10

【0073】

CH₂Cl₂ (8 mL) および TFA (8 mL) の混合物中の N' - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンジル) - ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル 1 (1 g、3.1 mmol) の懸濁液を、RT で 2 時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去した。残渣を、無水 EtOH (15 mL) に溶解し、エチル - 2 - シアノ - 3 - エトキシアクリレート (0.55 g、3.3 mmol) を RT で添加した。得られた混合物を 6 時間還流し、冷却し、RT で 16 時間攪拌した。

【0074】

得られた白色固体残渣を EtOAc (10 mL) で懸濁させ、揮発性物質を真空下で除去した。残った油性残渣をエーテルと摺り混ぜ、回収し、エーテルで 1 回洗浄すると、0.3 g の表題化合物が白色固体として得られた。

20

¹H-NMR (DMSO-D₆, 300 MHz) δ 10.17 (s, 1H, ArOH)、7.53 (s, 1H, ArH)、7.27 (dd, 1H, ArH)、6.80 (d, 1H, ArH)、6.71 (d, 1H, ArH)、6.33 (s, 2H, ArNH₂)、5.05 (s, 2H, ArCH₂)、4.17 (q, 2H, -CH₂CH₃)、1.25 (t, 3H, -CH₂CH₃)。

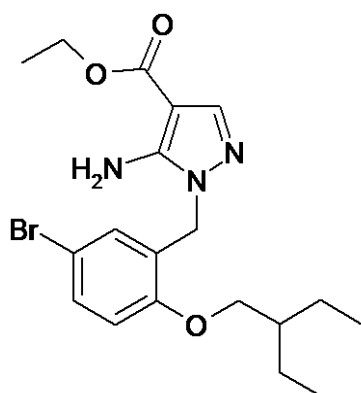
LC-MS: m/z 340, 342 M+H⁺

ステップ 2

5 - アミノ - 1 - [5 - ブロモ - 2 - (2 - エチルブトキシ) - ベンジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル、35

30

【化 4 8】



40

【0075】

実施例 1、ステップ 3 における方法に従い、表題化合物を調製した。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.67 (s, 1H, ArH)、7.39 (dd, 1H, ArH)、7.26 (d, 1H, ArH)、6.82 (d, 1H, ArH)、5.23 (s, 2H, ArNH₂)、5.10 (s, 2H, ArCH₂)、4.28 (q, 2H, -CH₂CH₃)、3.95 (dd, 2H, CH₂)、1.73 (m, 1H, CH)、1.51 (m, 4H, CH₂)、1.35 (t, 3H, -CH₂CH₃)、0.97 (t, 6H, CH₃)。

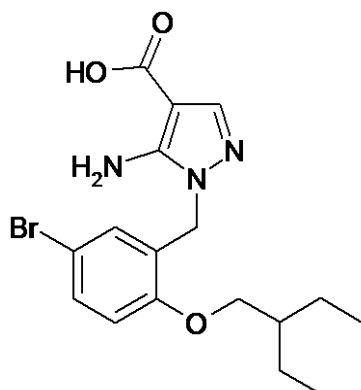
50

LC-MS : m/z 424, 426 $M+H^+$

ステップ3

5-アミノ-1-[5-ブromo-2-(2-エチルブトキシ)-ベンジル]-1h-ピラゾール-4-カルボン酸、36

【化49】



10

【0076】

実施例1、ステップ4における方法に従い、表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72 (s, 1H, ArH)、7.40 (dd, 1H, ArH)、7.32 (d, 1H, ArH)、6.83 (d, 1H, ArH)、5.32 (s, 2H, ArNH₂)、5.11 (s, 2H, ArCH₂)、3.95 (dd, 2H, CH₂)、1.74 (m, 1H, CH)、1.52 (m, 4H, CH₂)、1.35 (t, 3H, -CH₂CH₃)、0.97 (t, 6H, CH₃)。

20

LC-MS : m/z 396, 398 $M+H^+$

【0077】

ヒト組み換えプロスタノイド受容体 (DP₁、EP₁~₄、FP、IPおよびTP) 安定細胞株を使用して、上記化合物を以下のようにPG拮抗薬活性について試験した。

Ca²⁺シグナルとしてのG_sおよびG_i結合プロスタノイド受容体の反応を測定するために、キメラGタンパク質cDNAを使用した。ヒトプロスタノイドDP₁、EP₁~₄、FP、IP、およびTP受容体を過剰発現する安定細胞株を、以下のように樹立した：簡潔に述べると、ヒトプロスタノイドDP₁、EP₂、およびEP₄受容体cDNAを、血球凝集素 (HA) エピトープを含有するキメラG_{q s} cDNAでコトランスフェクトし、ヒトプロスタノイドEP₃受容体を、キメラG_{q i}-HAでコトランスフェクトし、ヒトEP₁、FP、IP、およびTP受容体cDNAを、非外因性G-タンパク質で発現させた。G_{q s}およびG_{q i}キメラcDNA (Molecular Devices、Sunnyvale、CA、U.S.A.)、ならびにプロスタノイド受容体のcDNAを、ハイグロマイシンB選択マーカーと共にpCEP₄ベクターにクローニングした。HEK-293 EBNA (エプスタインバーウイルス核抗原) 細胞へのトランスフェクションは、FuGENE 6トランスフェクション試薬 (Roche Applied Science、Indianapolis、IN、USA) により達成した。安定なトランスフェクタントを、ハイグロマイシン耐性に従い選択した。G_{q s}およびG_{q i}はHAエピトープを含有していたため、G-タンパク質発現は、抗マウスHAモノクローナル抗体およびホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) 複合2次抗体を使用して、ウェスタンブロット解析により検出し、一方、プロスタノイド受容体の機能的発現は、FLIPRスクリーニング (Matias et al., 2004) により検出した。これらの安定細胞株を、標準作動薬の連続希釈物に対して以前に公開された10 μMの拮抗薬を使用して、FLIPR機能アッセイにより、Ca²⁺シグナリングに関して (以下で説明されるように) 検証した。

30

40

【0078】

50

FLIPR TETRAシステム (Molecular Devices、Sunnyvale、CA、USA) を384-形式で使用して、 Ca^{2+} シグナリング試験を行った。これは、GPCRおよびイオンチャネルに関連した Ca^{2+} シグナリングを監視するための、細胞ベースアッセイのハイスループット機器である。BioCoatポリ-D-リシン被覆、黒壁、透明底384ウェルプレート (BD Biosciences、Franklin Lakes、NJ、USA) 内で、 5×10^4 細胞/ウェルの密度で細胞を播種し、インキュベータ内で 37°C で一晩付着させた。次いで、ELx405 Select CW Microplate Washer (BioTek、Winooski、VT、USA) を使用して、HBSS-HEPES緩衝液 (重炭酸塩およびフェノールレッドを含まないHanks平衡塩溶液、20mM HEPES、pH7.4) で細胞を2回洗浄した。 Ca^{2+} -感受性染料Fluo-4 AM (Invitrogen、Carlsbad、CA、USA) を使用した、最終濃度 2×10^{-6} Mでの暗所で60分の染料負荷後、プレートをHBSS-HEPES緩衝液で4回洗浄して過剰の染料を除去し、各ウェルに $50 \mu\text{l}$ の緩衝液を残した。次いで、プレートをFLIPR TETRA機器内に設置し、 37°C で平衡化させた。各ウェルに、AGN-211377を、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.3 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 、 $3 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ 、および $30 \mu\text{M}$ の最終濃度となるように；または、TP受容体を過剰発現する細胞に対して $0.067 \mu\text{M}$ 、 $0.1 \mu\text{M}$ 、 $0.2 \mu\text{M}$ 、 $0.3 \mu\text{M}$ 、 $0.67 \mu\text{M}$ 、および $1 \mu\text{M}$ となるように、 $25 \mu\text{l}$ の体積で添加した。4.5分後、対応する受容体に対する標準作動薬の $25 \mu\text{l}$ 体積の7点連続希釈物を、ヒト組み換えDP₁、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、およびIP受容体を発現する細胞に対して、10倍連続希釈増分で 10^{-11} M~ 10^{-5} Mの最終濃度で注入した。ヒト組み換えTP受容体に対する標準作動薬の用量範囲は、 10^{-12} Mから 10^{-6} Mであった。標準作動薬の陰性対照として、HBSS-HEPES緩衝液を使用した。細胞を、 $470 \sim 495 \text{ nm}$ でのLED (発光ダイオード) 励起で励起し、 $515 \sim 575 \text{ nm}$ の発光フィルタを通して発光を測定した。FLIPR TETRAを使用して、アッセイプレートを3.5分間読み出した。蛍光強度のピーク増加を、各ウェルに対して記録した。各プレート上で、陰性対照、陽性対照の用量反応、および各用量に対する拮抗薬-作動薬の同時処置を、3回行った。標準作動薬は、以下の通りであった：DP=BW 245C、EP₁~EP₄=PGE₂、FP=17-フェニルーPGF_{2α}、IP=シカプロスト、およびTP=U-46619。薬物を含有する各ウェルにおけるピーク蛍光変化は、 10^{-6} Mの標準作動薬を含むビヒクル対照 (陽性対照) に対して示された。濃度-反応曲線を得るために、化合物を各プレートにおいて所望の濃度範囲にわたり3回試験した。

ヒト組み換えプロスタノイド受容体DP₂に対する Ca^{2+} シグナル試験

【0079】

Milliporeにより生成されたChem-5専用宿主細胞株において安定に発現されたヒトDP₂受容体に対する抗喘息活性を監視するために、FLIPR機能アッセイをMilliporeで行った。標準作動薬添加の前に、アッセイウェルにわたり、ビヒクル対照 (HBSS-HEPES緩衝液中の1%エタノール) と共に化合物を $10 \mu\text{M}$ でスポットした。アッセイプレートを室温で10分間暗所でインキュベートした。次いで、 10^{-12} Mから 10^{-5} Mの標準作動薬PGD₂の8点連続希釈用量反応を行った。FLIPR TETRAを使用して、アッセイプレートを90秒間読み出した。蛍光測定値を収集して、IC₅₀値を計算した。 $n=3$ となるようにアッセイを少なくとも3回行った。

データ処理

【0080】

全てのプレートを、適切なベースライン補正に供した。最大蛍光値をエクスポートした。 $n=1$ の生データをまずActivity Baseにより非線形回帰曲線フィッティングを使用して処理し、陽性対照 ($=10^{-6}$ Mの標準作動薬) に対する各データ点のパーセンテージ活性を計算した。次いで、このデータの $n=3$ をGraphPad Pri

10

20

30

40

50

sm 4にエクスポートして、標準作動薬の平均EC₅₀を計算し、非線形回帰曲線フィッティングを使用して、0に等しい下部定数および100に等しい上部定数の制約を用い、IC₅₀（標準作動薬活性の半分を阻害するために必要な拮抗薬の濃度）を計算した。Kb = [拮抗薬濃度] / (IC₅₀ / EC₅₀ - 1) の計算。拮抗が検出されなかった場合、またはKb ≥ 10, 000 nMである場合、拮抗薬は、非活性（NA）と定義される。

【0081】

上記試験の結果を、以下の表1に報告する。

表1

【表1】

実施例	FP	DP	EP1	EP2	EP3	EP4	IP	TP
1	2700	400	170	該当なし	該当なし	100	4800	3
2	80	600	33	該当なし	6100	380	2400	12
3	400	1100	30	該当なし	該当なし	1300	1400	30
4	2000	1400	140	該当なし	該当なし	4800	3100	100
5	700	350	20	該当なし	該当なし	860	600	18
6	該当なし	5600	1500	8600	該当なし	4900	該当なし	500
7	該当なし	該当なし	640	該当なし	該当なし	3300	1800	150
8	200	1400	40	該当なし	該当なし	1600	該当なし	45
9	7200	3900	440	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	440
10	190	940	50	該当なし	3900	500	1300	6
11	500	4550	30	該当なし	該当なし	3300	8300	80
12	110	2500	30	該当なし	該当なし	600	2650	40
13	70	3500	30	該当なし	該当なし	2100	7700	20
14	90	3400	30	該当なし	該当なし	1300	該当なし	20
15	140	780	45	該当なし	該当なし	1500	10000	8
16	200	1600	60	該当なし	該当なし	300	5100	50

【0082】

表1に示されるように、本発明の好ましい化合物は、FP、DP、EP₁、EP₄およびTP受容体において活性を有する汎拮抗薬であるが、IP、EP₂およびEP₃受容体においては不活性である。したがって、これらの化合物は、生物学的選択性プロファイルを有し、これにより、FP、DP、EP₁、EP₄およびTP受容体により媒介される副作用のない、EP₂および／またはEP₃受容体により媒介される疾患および状態の処置に有用となる。

【0083】

本発明に含まれる4-カルボン酸ピラゾールを、3-カルボン酸と比較したが、以下の表2を参照されたい。

表2

【表2】

実施例	FP	DP	EP1	EP2	EP3	EP4	IP	TP
17	300	2300	20	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	30
18	1100	500	60	該当なし	該当なし	5000	該当なし	<1
19	400	2400	20	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	7
20	230	85	<1	該当なし	該当なし	4200	該当なし	<1
21	70	1300	10	該当なし	9100	該当なし	該当なし	1

10

【0084】

表2に示されるように、3-カルボン酸化合物は、FP、EP1およびTP受容体において活性であるが、EP4受容体においては有意な活性を有さない。対照的に、本発明の4-カルボン酸は、FP、EP1、TPおよびEP4受容体において活性である。

【0085】

20

結果として、4-カルボン酸化合物は、EP4受容体を遮断する一方で、EP2、EP3およびIPのこれらの受容体に、内因的に存在するプロスタノイドに応答するその固有の抗炎症および抗増殖機能を維持させることによって、より顕著な治療上の利益を示す。したがって、本発明の化合物は、DP1、FP、EP1、TPおよび／またはEP4受容体媒介疾患または状態を処置するために投与され得る。

【0086】

例えば、前記状態または疾患は、炎症に関連し得、または、前記DP1、FP、EP1、TPおよび／またはEP4受容体媒介状態または疾患は、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、ブドウ膜炎および関連障害、アテローム性動脈硬化、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞腫瘍性形質転換、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺炎症、鬱血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝固の処置を必要とする疾患または状態、骨形成および吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、壊疽、緑内障、超高熱、免疫性および自己免疫性疾患、炎症状態、転移性腫瘍増殖、片頭痛、粘液分泌障害、鼻詰まり、鼻の炎症、血管閉塞性疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗しょう症、関節リウマチ、疼痛、通年性鼻炎、肺鬱血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植およびバイパス手術における拒絶反応、呼吸器疾患、多毛症、鼻漏、ショック、睡眠障害、ならびに睡眠・覚醒周期障害からなる群から選択され得る。

30

【0087】

前記化合物は、白内障手術および人工水晶体挿入、眼科移植手技、光屈折放射状角膜切除術、ならびに他の眼科レーザー手技のための眼科における外科的補助として、または、スポーツにおける怪我ならびに筋肉および関節の一般的な痛みおよび疼痛を処置するための、皮膚切開、疼痛および炎症緩和、ならびに瘢痕形成／ケロイド事後手術を含む手技における外科的補助として投与され得る。

40

【0088】

好ましくは、前記DP1、FP、EP1、TP、および／またはEP4受容体媒介状態または疾患は、EP1および／またはEP4受容体媒介状態または疾患である。

【0089】

好ましくは、前記DP1、FP、EP1、TPおよび／またはEP4受容体媒介条件または疾患は、アレルギー状態、例えば皮膚アレルギー、または眼アレルギー、または呼吸アレルギー、例えば鼻詰まり、鼻炎、および喘息である。

50

【0090】

前記状態または疾患は、疼痛に関連し得る。

【0091】

前記状態または疾患は、関節炎、片頭痛、および頭痛からなる群から選択され得る。

【0092】

前記状態または疾患は、胃腸管に関連し得、前記状態または疾患は、消化性潰瘍、胸焼け、逆流性食道炎、びらん性食道炎、非潰瘍性消化不良、ヘリコバクター・ピロリによる感染、アーリニチス (alr yn i t i s)、および過敏性腸症候群であってもよい。

【0093】

前記状態または疾患は、痛覚過敏および異痛からなる群から選択され得、または、前記状態または疾患は、粘液分泌に関連し得、前記粘液分泌は、胃腸管分泌であるか、または鼻、副鼻腔、喉、もしくは肺内で生じる。

10

【0094】

前記状態または疾患は、腹部痙攣に関連し、例えば、前記状態または疾患は、過敏性腸症候群であってもよい。

【0095】

前記状態または疾患は、出血性障害、または睡眠障害、または肥満細胞症であってもよい。

【0096】

前記状態または疾患は、上昇した体温、または高眼圧症および緑内障、または低眼圧症に関連し得る。

20

【0097】

前記状態は、疼痛、炎症および他の望ましくない後遺症を処置するための外科的手技に関連し得、前記外科的手技は、切開、レーザー手術または移植を含む。

本発明はまた、サイトカインおよび／またはケモカインの分泌により引き起こされる単球浸潤を特徴とする炎症性疾患から生じる炎症を処置する方法であって、前記処置を必要とする患者に本発明の化合物を含む薬学的組成物を投与することにより処置する方法に関する。

【0098】

本発明の化合物がTNFファミリーサイトカイン (TNF α) および従来のインターロイキン-1 (IL-1) ファミリーサイトカインの生成の減衰に効果的であるという現在の所見は、特に重要である。これらのサイトカインは、広範囲の生物学的および病理学的効果を発揮する。それらは、NF κ Bシグナリング経路を介してそれ自体を含む複数の炎症性サイトカインの放出を刺激することにより、炎症およびRA発病機序において重要な役割を担う。患者の50~65%においてRAの症状を軽減するものの、TNF α 抗体は、化学合成された小分子と比較して、使用するには非常に高価であり、通常注射を必要として投与には不便であり、また、結核、リンパ腫、および他の有害作用に関連している。系内の全ての循環TNF α を完全に排除するTNF α 抗体とは異なり、本発明の化合物は、炎症性PG受容体を阻害することによりTNF α の生成を減衰するのみである。したがって、感染およびがんの傾向の増加における、TNF α 抗体に関連した有害作用の可能性は、より低い。

30

40

【0099】

炎症性要素TNF、RANTES、およびMCP-1は、アテローム性動脈硬化の初期および後期における事象のカスケードに関与する。血漿MCP-1レベルは、臨床試験において、心臓血管疾患危険因子に関連している。血小板活性化は、MIP-1 α 、RANTES、およびIL-8の放出をもたらし、これらは白血球を引き付けて、他の血小板をさらに活性化する。これらの証拠は、恒常性、感染、および炎症と、アテローム性動脈硬化の発症との間の直接的な関連を提供する。本発明の化合物は、炎症、血栓症、およびアテローム血栓症の複数のバイオマーカーを同時に標的化することができ、これは、本発明の化合物に、アテローム性動脈硬化およびアテローム血栓症の処置における薬学的可能性

50

を付与し得る。その結果、本発明の化合物は、COXIBの場合のように心臓血管の易罹病性に関連する可能性が低く、逆に、心臓血管機能に対し有益な効果すらもたらし得る。

【0100】

要約すると、いくつかの重要な炎症性サイトカイン／ケモカインIL-8、MCP-1、MDC、RANTES、およびTNF α の合成を抑制する能力により、本発明の化合物は、少なくともRA処置においてCOXIBおよびNSAIDとして効果的であるだけでなく、RA処置においてより安全な治療法である。本発明の化合物はまた、心臓血管疾患の潜在的治療法である。

【0101】

本発明の化合物は、患者を刺激に暴露することから生じるある特定のサイトカインおよび／またはケモカインの分泌量を減少させることにより、少なくとも部分的に炎症を処置または予防する。

10

【0102】

具体的には、VEGF、MIP-1 β 、IL-8、MCP-1、MDC、およびRANTESの分泌が、リポ多糖類(LPS)および／またはTNF α により惹起される場合、前記分泌が低減される。

【0103】

インターロイキン-8(IL-8)は、好中球の有効な化学誘引物質および活性化物質として機能し、IL-8は、IL-1またはTNF α による刺激に応答して生成される。IL-8は、関節リウマチ(RA)滑液における好中球の遊走能のかなりの割合を占めるだけでなく、RA滑膜における有効な血管新生因子である。

20

【0104】

単球化学誘引物質タンパク質-1(MCP-1、またはCCR-2)は、単球浸潤を特徴とする炎症性疾患、例えばRA関節リウマチ、乾癬、およびアテローム性動脈硬化において役割を担うと考えられるだけでなく、他の疾患、例えばアトピー性皮膚炎、腎疾患、胸膜炎、アレルギーおよび喘息、大腸炎、子宮内膜症、多発性筋炎および皮膚筋炎、ブドウ膜炎、再狭窄、脳の炎症、ならびに肥満にも関与する。MCP-1はまた、糖尿病および糖尿病誘発アテローム性動脈硬化に関与する血管細胞における白血球輸送を制御する。MCP-1抗体は、MCP-1/CCR2媒介複数炎症性疾患を処置するための潜在的治療薬剤である。

30

【0105】

腫瘍壊死因子 α (TNF α)は、主にマクロファージにより分泌され、サイトカインカスケードの活性化におけるその重要性が認識されている。TNF α は、炎症性サイトカイン／ケモカイン、コラゲナーゼ、メタロプロテイナーゼ、および他の炎症性メディエータの生成を刺激し、内皮細胞および好中球を活性化し、T細胞およびB細胞増殖を促進すると共に、骨吸収を刺激する。TNF α 抗体インフリキシマブは、局所および全身の炎症性サイトカイン／ケモカインの生成を減少させるだけでなく、血清MMP-3生成、酸化窒素シンターゼ活性、VEGF放出、および炎症関節における血管形成を低減する。

【0106】

マクロファージ由来ケモカイン(MDC)は、単球由来樹枝状細胞、活性化T細胞およびナチュラルキラー(NK)細胞の走化性を誘発する(Ho et al., 2003)。アレルギー性炎症に関与する3つの主要な細胞型：好酸球、好塩基球、およびTh2リンパ球により高度に発現する(Garcia et al., 2005)、ならびにアトピー性皮膚炎において高度に発現する(Pivarcsi et al., 2005)と、MDCは、アレルギー性喘息およびアトピー性皮膚炎等の炎症性疾患において役割を担う(Ho et al., 2003)。アトピー性皮膚炎に罹患した患者のケラチノサイトにおいて著しく促進されると、MDCは、アトピー性皮膚炎等の炎症性皮膚疾患の治療標的候補となり得る(Qi et al., 2009)。MDCはまた、RAの疾患活性に関与する。RA患者における疾患修飾性抗リウマチ薬レフルノミドおよびメトトレキサートとの組み合わせ処置の後、血漿MCP-1およびMDC濃度は著しく低く、また炎症

40

50

部位への炎症細胞の動員も著しく低かった (Ho et al., 2003)。さらに、MDCはまた血小板活性化を増幅し、血栓症を含むアテローム性動脈硬化疾患の発病機序に関連している (Gleissner et al., 2008)。

【0107】

正常T細胞に発現する遺伝子産物 (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted, RANTES) は、血中単球、記憶Tヘルパー細胞および好酸球の化学誘引物質であり、炎症部位への白血球の動員において積極的な役割を担う。RANTESはまた、好塩基球からのヒスタミンの放出を刺激し、好酸球を活性化して低濃度好酸球をもたらすが、これは、喘息およびアレルギー性鼻炎等の疾患に関連する。また、RANTES受容体CCR5は、アテローム性動脈硬化に関与する細胞 (例えば、単球/マクロファージ、Tリンパ球、またはTh1型細胞) 上に発現し、RANTES惹起アテローム性動脈硬化プラーク形成の媒介に特化している (Zernecke et al., 2008)。MCP-1と同様に、RA線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6およびIL-8のRANTESエンハンサー生成による刺激は、軟骨細胞によるMMP-3生成を増加させ、プロテオグリカン合成を阻害し、軟骨細胞からのプロテオグリカン放出を向上させた (Iwamoto et al., 2008)。MCP-1およびRANTESは両方とも、アレルギー性肺疾患、肺白血球浸潤、気管支過敏症、および喘息の発病機序における好酸球の動員において重要な役割を担うことが判明した。 (Conti et al., 2001)。MCP-1と同様に、RANTESはまた、神経系内の炎症反応を向上させ、これは多発性硬化症の発病機序において明らかな役割を担う (Conti et al., 2001)。RANTESの阻害剤は、炎症、CNS障害、寄生虫疾患、がん、自己免疫性および心臓疾患の処置において、臨床的利益を提供し得る (Castellani et al., 2007)。

【0108】

図2から9において、本発明の化合物の使用が、上記サイトカインの分泌を減少させることが示されているが、本発明の化合物は、ENA-7、PAI-1、CD-10、G-CSF、GM-CSF、IL-1 α およびIL-18の分泌もまた減少させるのに効果的である。

【0109】

本発明の化合物はまた、以下で説明されるように、ブドウ膜炎の処置における有効性について試験され得る。

アラキドン酸塩誘発ブドウ膜炎

【0110】

このプロトコルの原理は、アラキドン酸を間接的に放出させるためにリポ多糖類 (LPS) を使用するのとは対照的に、前眼部ブドウ膜炎を直接生成するためにアラキドン酸塩を使用することである。

ブドウ膜炎の誘発：

【0111】

体重2.5～3kgの意識のある雄または雌のダッチベルト染色ウサギを、in vivo細隙灯試験に使用した。試験群当たり4匹の動物を使用した。各動物の右眼は、35 μ lの局所投与試験を受け、各動物の対側の左眼は、35 μ lの局所投与ビヒクルを受け (t=0分)、続いて30分後に、両目の表面が35 μ lの0.5%アラキドン酸ナトリウムで処置された (t=30分)。アラキドン酸ナトリウム負荷後 (t=90分) 1mmおよび5mmの細隙幅を通し、約45°の角度で、白色光および青色光照明下、16×の倍率で両目を細隙灯により60分間試験した。

前房白血球浸潤の測定：

【0112】

数値スコアシステムを使用して、前房白血球浸潤を測定し、5mm細隙幅により画定される領域当たりの細胞数を推定した：0=領域当たりの細胞なし (反応なし)；

1 = 領域当たり 1 ~ 10 細胞 (軽度) ; 2 = 領域当たり 11 ~ 20 細胞 (中程度) ; 3 = 領域当たり 26 ~ 50 細胞 (重度) ; 4 = 領域当たり > 50 細胞 (鮮紅色)。結果は、平均スコア値 ± S. E. M として報告される。

【0113】

本発明の化合物は、「Characterization of Receptor Subtypes Involved in Prostanoid-Induced Conjunctival Pruritis and Their Role in Mediating Conjunctival Itching」, Vol. 279, No. 1, (JPET) 279, 137-142' 1996 に記載の方法に従い、痒みの軽減におけるその有効性について試験した。結果を図 10 および 11 に報告する。両方の実験における結果は、図 3 および 3 (a) の化合物の使用による大幅に低い数の痒み一引っ掻きエピソードを示し、ひいては本発明の化合物がアレルギー性結膜炎の処置に有用であることを示している。

10

【0114】

TA 98 および TA 100 の株を使用したエイムズ試験を用いて、図 3 および 3 (a) の化合物を変異原性について試験した。結果は、両方の化合物に対して陰性であった。

【0115】

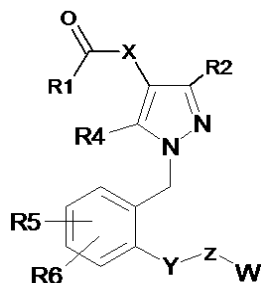
最後に、本発明の化合物により処置可能な前記状態は、疼痛および炎症ならびに術後瘢痕およびケロイド形成に関連し得る。

20

【0116】

本発明の組成物で処置可能な様々な疾患および状態を鑑みて、以下の式：

【化 50】



30

(式中、X は、O、NR₇ または (CH₂)_n (式中、n は、0 または 1 もしくは 2 の整数である) であり；

Y は、(CH₂)_m (式中、m は、0 または 1 から 3 の整数である) であり；

Z は、O、S、SO、SO₂ および (CH₂)_p (式中、p は、0 または 1 から 3 の整数である) からなる群から選択され；

W は、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

R₁ は、OR₇、N(R₇)₂、および N(R₇)SO₂R₇ からなる群から選択され；

R₂ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

40

R₄ は、H、NH₂、アルキル、窒素置換アルキルおよびハロゲン置換アルキルからなる群から選択され；

R₅ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシアノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₆ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびシ

50

アノ置換アルキル、アリール、アルコキシまたはアリールオキシからなる群から選択され；

R₇は、H、ヒドロカルビルおよび置換ヒドロカルビル、例えば炭素環式アリールおよびアルキルからなる群から選択される）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む薬学的製品であって、ブドウ膜炎、アレルギー状態、喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アテローム性動脈硬化、血液凝固障害、骨障害、がん、細胞腫瘍性形質転換、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺炎、症鬱血性心不全、糖尿病性網膜症、抗凝固の処置を必要とする疾患または状態、骨形成および吸収の制御を必要とする疾患、受胎障害、超高熱、壊疽、緑内障、低体温、免疫性および自己免疫性疾患、炎症状態、転移性腫瘍増殖、片頭痛、粘液分泌障害、鼻詰まり、鼻の炎症、血管閉塞性疾患、高眼圧症、低眼圧症、骨粗しょう症、疼痛、通年性鼻炎、肺鬱血、肺性低血圧、レイノー病、臓器移植およびバイパス手術における拒絶反応、呼吸器疾患、関節リウマチ、鼻漏、ショック、睡眠障害、睡眠・覚醒周期障害、スポーツにおける怪我、筋肉痛および疼痛からなる群から選択される疾患または状態の処置または予防、ならびに疼痛、炎症および癒痕／ケロイド形成を最小限化するための外科的補助のために包装およびラベル付けされた薬学的製品が提供される。

10

【0117】

当業者には、本明細書に開示される化合物の投与が、それ自体当該技術分野において周知である薬学的に許容される賦形剤と組み合わせられてもよいことが容易に理解される。具体的には、全身投与される薬物の場合、経口または非経口投与または吸入に好適な、粉末、丸薬、錠剤等、または溶液、エマルジョン、懸濁液、エアロゾル、シロップもしくはエリキシル剤として製剤化され得る。

20

【0118】

固体投薬形態の場合、非毒性固体担体は、医薬品グレードのマニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、ポリアルキレングリコール、滑石粉、セルロース、グルコース、ショ糖および炭酸マグネシウムを含むが、これらに限定されない。固体投薬形態は、コーティングされていなくてもよく、または、胃腸管における分解および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたる持続作用を提供するために、既知の技術によりコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはグリセリルジストカレート等の時間遅延材料が使用され得る。それらはまた、制御放出用の浸透性治療錠剤を形成するために、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第4,256,108号、米国特許第4,166,452号、および米国特許第4,265,874号に記載の技術によりコーティングされてもよい。薬学的に投与可能な液体投薬形態は、例えば、本発明の化合物の1つ以上および任意選択的な薬学的アジュタントの、例えば溶液または懸濁液を形成するための水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等の担体中の溶液または懸濁液を含むことができる。所望により、投与される薬学的組成物はまた、湿潤または乳化剤、pH緩衝剤等の少量の非毒性補助物質を含有してもよい。そのような補助剤の典型例は、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン等である。そのような投薬形態を調製する実際の方法は、当業者に知られているか、または当業者に明らかであり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980を参照されたい。いずれにしても、投与される製剤の組成物は、所望の治療効果を提供するのに効果的な量の、現在有用な化合物の1つ以上をいくらか含有する。

30

40

【0119】

非経口投与は、一般に、皮下、筋肉内または静脈内の注射を特徴とする。注射製剤は、溶液もしくは懸濁液、注射前の懸濁液もしくは溶液に好適な固体形態、または乳液として、従来の形態で調製され得る。好適な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノール等である。さらに、所望により、投与される注射用薬学的

50

組成物はまた、湿潤または乳化剤、pH緩衝剤等の少量の非毒性補助物質を含有してもよい。

【0120】

投与される本発明の現在有用な化合物（複数を含む）の量は、当然ながら、所望の治療効果（複数を含む）、処置されている特定の哺乳動物、哺乳動物の状態の重症度および性質、投与様式、使用される特定の化合物（複数を含む）の効能および薬力学、ならびに処方する医師の判断に依存する。現在有用な化合物（複数を含む）の治療上効果的な用量は、好ましくは、約0.5 ng/kg/日または約1 ng/kg/日から約100 mg/kg/日の範囲内である。

【0121】

眼科用途の場合、生理食塩溶液を主要なビヒクルとして使用して溶液が調製されることが多い。眼科用溶液は、好ましくは、適切な緩衝系を用いて安定したpHで維持されるべきである。製剤はまた、従来の薬学的に許容される保存剤、安定剤および界面活性剤を含有してもよい。

【0122】

本発明の薬学的組成物において使用され得る保存剤は、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀を含むが、これらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、本発明の眼科用調製物において、様々な有用なビヒクルが使用され得る。これらのビヒクルは、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび精製水を含むが、これらに限定されない。

【0123】

必要性または利便性に応じて、等張性調節剤が添加されてもよい。等張性調節剤は、塩、具体的には塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリン、または任意の他の好適な眼科的に許容される等張性調節剤を含むが、これらに限定されない。

【0124】

得られる調製物が眼科的に許容される限り、様々な緩衝剤およびpH調節手段が使用され得る。したがって、緩衝剤は、酢酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤およびホウ酸塩緩衝剤を含む。これらの製剤のpHを必要に応じて調節するために、酸または塩基が使用されてもよい。

【0125】

同様に、本発明における使用のための眼科的に許容される酸化防止剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンを含むが、これらに限定されない。

【0126】

眼科用調製物に含まれ得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤は、エデントート二ナトリウムであるが、他のキレート剤もまたその代わりに、またはそれと併せて使用され得る。

【0127】

局所的使用には、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液または懸濁液等が使用される。局所用製剤は、一般に、薬学的担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系、および皮膚軟化剤を含み得る。

【0128】

本発明の化合物の実際の用量は、特定の化合物、および処置される状態に依存し、適切な用量の選択は、十分当業者の知識の範囲内である。

【0129】

本発明は、例示された実施形態によりその範囲が制限されるべきではなく、実施形態は、本発明の特定の態様の例示のみを意図する。本発明の様々な修正は、本明細書に開示されるものに加えて、出願時の特許請求の範囲を含む明細書を熟読することにより、当業者

10

20

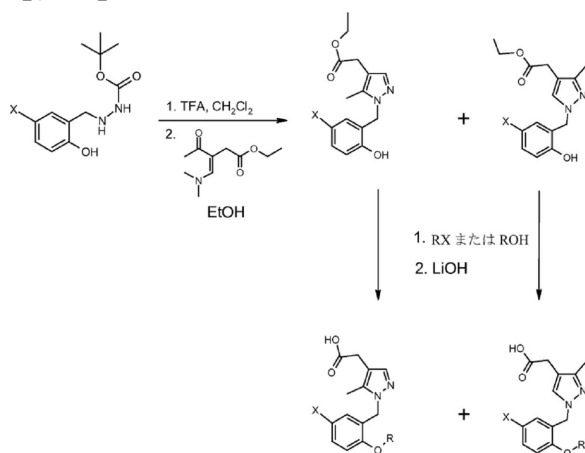
30

40

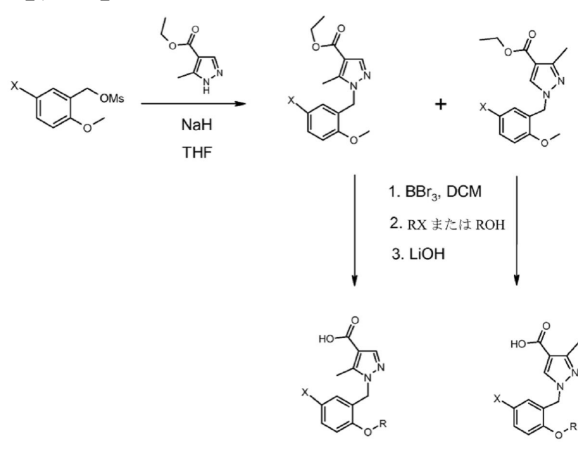
50

に明らかである。全てのそのような修正は、添付の特許請求の範囲内に包含されることが意図される。

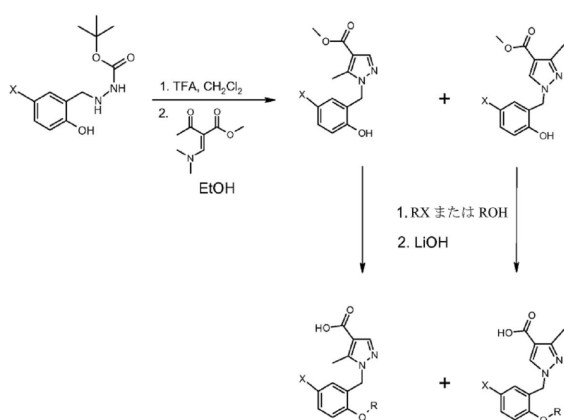
【図 1】



【図 3】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	41/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
			A 6 1 P	41/00	
			A 6 1 P	21/02	

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(72)発明者 カンガスメトサ ユッシ ジェイ

イギリス シービー 1 1 4エルエイ エセックス サフラン ウェンデング アンボ レイルウ
エイ コテージズ 9

(72)発明者 カーリング ウィリアム アール

イギリス シーエム 2 3 4イーユー ハートフォードシャー ビショップス ストートフォード
ヨーマンズ クローズ 2 8

- (72)発明者 マルトス ホセ エル
イギリス エスエス15 5エックスピー エセックス バイシルドン ニューベリー サイド
28
- (72)発明者 ウッドワード デイヴィッド エフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92630 レイク フォレスト イスラメア レーン 2
2736
- (72)発明者 ワン ジェニー ダブリュ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92657 ニューポート コースト ギブリン 2

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表2010-526793 (JP, A)
特表2005-509036 (JP, A)
国際公開第2011/092140 (WO, A1)
特表2014-508787 (JP, A)
国際公開第2012/069175 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY/MARPAT (STN)