(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-509104
(P2007-509104A)
(43)公表日　平成19年4月12日(2007.4.12)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 207/34	(2006.01)	C07D 207/34	CSP	4C063
C07D 231/14	(2006.01)	C07D 231/14		4C069
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12		4C086
C07D 409/04	(2006.01)	C07D 409/04		
A61P 25/04	(2006.01)	A61P 25/04		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 67 頁）　最終頁に続く

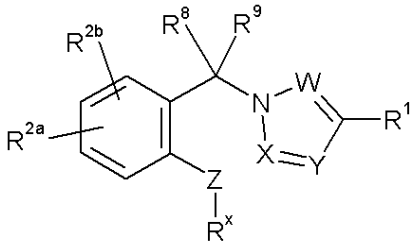
(21)出願番号　特願2006-536056 (P2006-536056)
(86)(22)出願日　平成16年10月21日 (2004.10.21)
(85)翻訳文提出日　平成18年6月23日 (2006.6.23)
(86)国際出願番号　PCT/EP2004/011964
(87)国際公開番号　WO2005/040128
(87)国際公開日　平成17年5月6日 (2005.5.6)
(31)優先権主張番号　0324893.7
(32)優先日　平成15年10月24日 (2003.10.24)
(33)優先権主張国　英国 (GB)
(31)優先権主張番号　0324895.2
(32)優先日　平成15年10月24日 (2003.10.24)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　397009934
グラクソ　グループ　リミテッド
ＧＬＡＸＯ　ＧＲＯＵＰ　ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス　ミドルセックス　ユービー６　０エヌエヌ　グリーンフォード　バークレー　アベニュー　グラクソ　ウェルカム　ハウス　（番地なし）
Ｇｌａｘｏ　Ｗｅｌｌｃｏｍｅ　Ｈｏｕｓｅ，Ｂｅｒｋｅｌｅｙ　Ａｖｅｎｕｅ　Ｇｒｅｅｎｆｏｒｄ，Ｍｉｄｄｌｅｓｅｘ　ＵＢ６　ＯＮＮ，Ｇｒｅａｔ　Ｂｒｉｔａｉｎ
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄

最終頁に続く

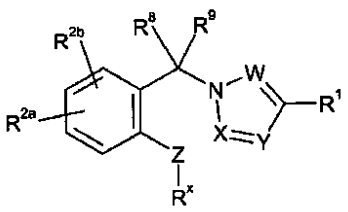
(54)【発明の名称】複素環式化合物

(57)【要約】
式（Ｉ）：



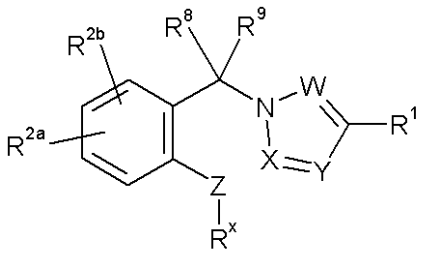
(I)

（式中、Ｗ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、R^1、R^{2a}、R^{2b}、およびR^x、R^8、およびR^9は明細書において定義したとおりである）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体、かかる化合物の調製法、かかる化合物を含む医薬組成物、およびかかる化合物の医薬における使用。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中：
ＷはＮまたはＣＲ^{10}を表し、ここにおいてＲ^{10}は水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
ＸはＮまたはＣＲ^{11}を表し、ここにおいてＲ^{11}は水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
ＹはＮまたはＣＲ^{12}を表し、ここにおいてＲ^{12}は水素、ハロゲン、CH_3またはCF_3を表す；
ＺはＯ、Ｓ、ＳＯまたはSO_2を表す；
Ｒ^{1}はCO_2R^4、ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、CH_2CO_2H、置換されていてもよいSO_2アルキル、$SO_2NR^5R^6$、ＮＲ^{5}ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、２Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチルまたは置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は独立して、水素、ハロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、ＣＮ、SO_2アルキル、ＳＲ^{5}、NO_2、置換されていてもよいアリール、ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}または置換されていてもよいヘテロアリールを表す；
Ｒ^{x}は置換されていてもよいアルキルを表し、ここにおいて非末端炭素原子の１または２個は、ＮＲ^{4}、ＯおよびSO_nから独立して選択される基により任意に置換されていてもよく、ここにおいて、ｎは０、１または２である：またはＲ^{x}は置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}－ヘテロサイクリル、置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}－二環式ヘテロサイクリルまたは置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}－アリールを表す；
Ｒ^{4}は水素または置換されていてもよいアルキルを表す；
Ｒ^{5}は水素または置換されていてもよいアルキルを表す；
Ｒ^{6}は水素または置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいSO_2アリール、置換されていてもよいSO_2アルキル、置換されていてもよいSO_2ヘテロアリール、ＣＮ、置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}アリール、置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}ヘテロアリールまたはＣＯＲ^{7}を表す；
Ｒ^{7}は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールを表す；
Ｒ^{8}およびＲ^{9}は独立して、水素、フッ素またはアルキルから選択されるか、またはＲ^{8}およびＲ^{9}これらが結合している炭素と一緒になって、所望によりＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮ－アルキルから選択される最高１個までの複素原子を含有してもよいシクロアルキル環を形成する；
ここにおいて、Ｑ^{a}およびＱ^{b}は独立して、水素、CH_3およびフッ素から選択される］
で示される化合物またはその誘導体。
【請求項２】
Ｗ、ＸおよびＹを含む５員環が、ピロールまたはピラゾールである請求項１記載の化合物。

【請求項３】
R^1がCO_2Hである請求項１または２記載の化合物。
【請求項４】
実施例１～６１の化合物およびその誘導体から選択される請求項１記載の化合物。
【請求項５】
請求項１～４のいずれか一つに記載の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を医薬担体および／または賦形剤とともに含む医薬組成物。
【請求項６】
活性治療物質として使用される請求項１～４のいずれか１つに記載の化合物またはその医薬的に許容される誘導体。
【請求項７】
EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する状態の治療において用いられる請求項１～４のいずれか１つに記載の化合物またはその医薬的に許容される誘導体。
【請求項８】
EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する状態にかかっているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、有効量の請求項１から４のいずれか１つに記載の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項９】
炎症性疼痛、神経因性疼痛または内臓痛に苦しむヒトまたは動物対象を治療する方法であって、有効量の請求項１～４のいずれか１つに記載の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項１０】
EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する状態の治療において用いられる医薬を製造するための、請求項１～４のいずれか１つに記載の化合物またはその医薬的に許容される誘導体の使用。
【請求項１１】
炎症性疼痛、神経因性疼痛または内臓痛の治療または予防用医薬を製造するために用いられる請求項１～４のいずれか１つに記載の化合物またはその医薬的に許容される誘導体の使用。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
（技術分野）
本発明は複素環式化合物、その調製法、これを含有する医薬組成物およびその医薬における使用、特にEP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する状態およびＴＰレセプターに対するトロンボキサンの作用が介在する状態の治療における使用に関する。本発明はさらに、EP_1およびＴＰレセプターの両方での活性を有する化合物にも関する。
【０００２】
（従来技術）
EP_1レセプターは７－膜貫通レセプターであり、その天然のリガンドはプロスタグランジンPGE_2である。PGE_2は他のＥＰレセプター（EP_2、EP_3およびEP_4型）に対しても親和性を有する。EP_1レセプターは平滑筋収縮、疼痛（特に炎症性疼痛、神経因性疼痛および内臓痛）、炎症、アレルギー活性、腎臓調節および胃または腸粘液分泌と関連する。本発明者らは、EP_1レセプターに対して高い親和力で結合する新規化合物群を見いだした。
【０００３】
プロスタノイドレセプターならびに最も一般的に用いられる選択的作用物質および拮抗物質のキャラクタライゼーションおよび治療関連性が多くの総論に記載されている：Ｅｉｃｏｓａｎｏｉｄｓ；Ｆｒｏｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｔｏ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｆｏｌｃｏ，Ｓａｍｕｅｌｓｓｏｎ，Ｍａｃｌｏｕ

f，およびＶｅｌｏ編、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９６、第１４章、１３７－１５４およびＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｉｐｉｄ Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ，１９９６、１４、８３－８７およびＰｒｏｓｔａｎｏｉｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ，Ｓ Ｎａｒｕｍｉｙａら、Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ １９９９，７９（４）、１１９３－１２６。Ｔｈｅ Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，１９９４、１１２、７３５－７４０からの記事は、プロスタグランジンE_2（PGE_2）は、マウス脊髄においてEP_1レセプターサブタイプにより異痛に、そしてEP_2およびEP_3レセプターにより痛覚過敏に作用することを示唆している。さらに、Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ、２００１、１０７（３）、３２５からの記事は、EP_1ノックアウトマウスにおいて痛覚感受性応答は約５０％減少することを示している。Ａｎｅｓｔｈｅｓｉａ ａｎｄ Ａｎａｌｇｅｓｉａからの２つの論文は、EP_1レセプター拮抗物質（ＯＮＯ－８７１１）は慢性狭窄損傷のラットモデルにおいて痛覚過敏および異痛を軽減し（２００１、９３、１０１２－７）、同拮抗物質は手術後痛の齧歯類モデルにおける機械的痛覚過敏を抑制する（２００１、９２、２３３－２３８）ことを示している。Ｓ．Ｓａｒｋａｒらは、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、２００３、１２４（１）、１８－２５において、痛覚過敏のヒトモデルにおける内臓痛の治療におけるEP_1レセプター拮抗物質の有効性を証明している。かくして、どのプロスタグランジンＥレセプターサブタイプを考慮するかによって、選択的プロスタグランジンリガンド、作用物質または拮抗物質は、通常の非ステロイド系抗炎症薬と類似した抗炎症性、解熱性、および鎮痛性を有し、加えて、ホルモンにより誘発される子宮収縮を阻害し、抗癌効果を有する。これらの化合物は、無差別のシクロオキシゲナーゼ阻害剤であるＮＳＡＩＤのメカニズムに基づく副作用のいくつかを誘発する能力が低下している。特に、化合物は胃腸毒性の可能性が減少し、腎臓副作用の可能性が減少し、出血時間に対する効果が減少し、アスピリン感受性喘息患者において喘息発作を誘発する能力が低下している。さらに、潜在的に有用なプロスタグランジン経路を使うことにより、これらの薬剤はＮＳＡＩＤおよび／またはＣＯＸ－２阻害剤よりも有効性が向上し得る。

【０００４】

本発明のある化合物はＴＰレセプターでも拮抗作用を示す。

ＴＰ（TxA_2とも称する）レセプターは、内因性メディエータートロンボキサンにより刺激されたプロスタノイドレセプターサブタイプである。このレセプターの活性化の結果、血小板の凝集および平滑筋の収縮効果により主に起こり、従ってプロスタサイクリンレセプターの活性化に対抗する様々な生理学的作用が起こる。

ＴＰレセプターは、糸球体および糸球体外血管組織におけるヒト腎臓において同定されている（Ｇ．Ｐ．Ｂｒｏｗｎら、Ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎｓ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｌｉｐｉｄ ｍｅｄｉａｔｏｒｓ，１９９９、５７，１７９－１８８）。ＴＰレセプターの活性化は、糸球体毛管を収縮させ、糸球体濾過速度を抑制し（Ｍ．Ｄ．Ｂｒｅｙｅｒら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ ＮｅｐｈｒｏｌｏｇｙおよびＨｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ、２０００、９、２３－２９）、このことはＴＰレセプター拮抗作用が糸球体腎炎における腎機能障害、真性糖尿病および敗血症に有用であることを示す。

【０００５】

ＴＰレセプターの活性化は、気管支喘息の典型的な特徴である、気管支収縮、微小血管浸透性の増大、粘膜水腫の形成および粘液分泌を誘発する（Ｔ．Ｏｂａｔａら、Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ａｌｌｅｒｇｙ、１９９４、１２（１）、７９－９３）。ＴＰ拮抗物質は、有効な喘息治療として調査されており、その結果、例えば経口的に活性なセラトロダスト（Ｓｅｒａｔｒｏｄａｓｔ）（ＡＡ－２４１４）が得られた（Ｓ．Ｔｅｒａｏら、Ｙａｋｕｇａｋｕ Ｚａｓｓｈｉ、１９９９、１１９（５）、３７７－３９０）。ラマトロバン（Ｒａｍａｔｒｏｂａｎ）は、現在、抗喘息化合物としてＩＩＩ期臨床試験を受けているもう一つ別のＴＰレセプター拮抗物質である。

【０００６】
ＴＰレセプターでの拮抗物質は、胃保護効果を有することが証明されている。ラットにおいて、ＳＱ３３９６１およびＢＭ１３５０５はタウロコール酸、アスピリンまたはインドメタシンにより誘発される胃の病変を阻害することが証明されている（Ｅ．Ｈ．Ｏｇｌｅｔｒｅｅら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ＰｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙおよびＥｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、１９２、２６３（１）、３７４－３８０）。
Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９９４、２６７、Ｒ２８９－Ｒ－２９４）において、研究により、ラットにおけるＰＧＥ$_2$誘発性過温症は主にＥＰ$_1$レセプターにより媒介されることが示唆される。
ＷＯ９６／０６８２２（１９９６年3月7日）、ＷＯ９６／１１９０２（１９９６年４月２５日）、ＥＰ７５２４２１－Ａ１（１９９７年1月8日）、ＷＯ０１／１９８１４（２００１年3月２２日）、ＷＯ０３／０８４９１７（２００３年１０月１６日）、ＷＯ０３／１０１９５９（２００３年１２月１１日）、ＷＯ２００４／０３９７５３（２００４年5月１３日）およびＷＯ２００４／０８３１８５（２００４年9月３０日）は、プロスタグランジンによる疾患の治療において有用である化合物を開示している。
【０００７】
Ｐ．Ｌａｃｏｍｂｅら、（第２２０回米国化学会全国会議（２２０ｔｈ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ）、ＵＳＡ、ワシントンＤＣ、２０００年8月２０日～２４日）は、ヒトＥＰ$_1$プロスタノイドレセプターのリガンドとしての２，３－ジアリールチオフェンを開示している。Ｙ．　Ｄｕｃｈａｒｍｅら、（第１８回医化学に関する国際シンポジウム（１８ｔｈ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ ｏｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；デンマーク、コペンハーゲンおよびスウェーデン、マルモ；２００４年9月１５日～１９日）は、ＥＰ$_1$レセプター拮抗物質としての２，３－ジアリールチオフェンを開示している。
【特許文献１】ＷＯ９６／０６８２２
【特許文献２】ＷＯ９６／１１９０２
【特許文献３】ＥＰ７５２４２１－Ａ１
【特許文献４】ＷＯ０１／１９８１４
【特許文献５】ＷＯ０３／０８４９１７
【特許文献６】ＷＯ０３／１０１９５９
【特許文献７】ＷＯ２００４／０３９７５３
【特許文献８】ＷＯ２００４／０８３１８５
【非特許文献１】Ｅｉｃｏｓａｎｏｉｄｓ；Ｆｒｏｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｔｏ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｆｏｌｃｏ，Ｓａｍｕｅｌｓｓｏｎ，Ｍａｃｌｏｕｆ，およびＶｅｌｏ編、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９６、第１４章、１３７－１５４
【非特許文献２】Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｉｐｉｄ Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ，１９９６、１４、８３－８７
【非特許文献３】Ｐｒｏｓｔａｎｏｉｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ，Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ，Ｓ Ｎａｒｕｍｉｙａら、Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ １９９９，７９（４）、１１９３－１２６
【非特許文献４】Ｔｈｅ Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，１９９４、１１２、７３５－７４０
【非特許文献５】Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ、２００１、１０７（３）、３２５
【非特許文献６】Ａｎｅｓｔｈｅｓｉａ ａｎｄ Ａｎａｌｇｅｓｉａ、２００１、９３、１０１２－７
【非特許文献７】Ａｎｅｓｔｈｅｓｉａ ａｎｄ Ａｎａｌｇｅｓｉａ、２００１、９２、２３３－２３８

【非特許文献８】Ｓ．Ｓａｒｋａｒら、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、２００３、１２４（１）、１８－２５
【非特許文献９】Ｇ．Ｐ．Ｂｒｏｗｎら、Ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎｓ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｌｉｐｉｄ ｍｅｄｉａｔｏｒｓ，１９９９、５７，１７９－１８８
【非特許文献１０】Ｍ．Ｄ．Ｂｒｅｙｅｒら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ、２０００、９、２３－２９
【非特許文献１１】Ｔ．Ｏｂａｔａら、Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ａｌｌｅｒｇｙ、１９９４、１２（１）、７９－９３
【非特許文献１２】Ｓ．Ｔｅｒａｏら、Ｙａｋｕｇａｋｕ Ｚａｓｓｈｉ、１９９９、１１９（５）、３７７－３９０
【非特許文献１３】Ｅ．Ｈ．Ｏｇｌｅｔｒｅｅら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙおよびｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、１９２、２６３（１）、３７４－３８０
【非特許文献１４】Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９９４、２６７、Ｒ２８９－Ｒ－２９４）
【非特許文献１５】Ｐ．Ｌａｃｏｍｂｅら、第２２０回米国化学会全国会議（２２０ｔｈ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ）、ＵＳＡ、ワシントンＤＣ、２０００年８月２０日～２４日
【非特許文献１６】Ｄｕｃｈａｒｍｅら、第１８回医化学に関する国際シンポジウム（１８ｔｈ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ ｏｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；デンマーク、コペンハーゲンおよびスウェーデン、マルモ；２００４年９月１５日～１９日

【０００８】

（発明の開示）

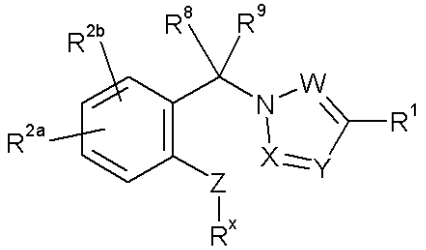
新種のピラゾール誘導体は意外にもＥＰ$_3$レセプターよりもＥＰ$_1$レセプターについて選択性であることが示唆され、従って、ＥＰ$_1$レセプターでのＰＧＥ$_2$の作用により媒介される症状の治療において有用であることが示唆される。このような症状としては、疼痛、または炎症性障害、免疫性障害、骨障害、神経変性障害または腎障害が挙げられる。

この新種のピラゾール誘導体はＴＰレセプターでの拮抗物質であり、従って、ＴＰレセプターでのトロンボキサンの作用により媒介される症状の治療において有用であることが示される。かかる症状としては、ＷＯ２００４／０３９８０７（Ｍｅｒｃｋ Ｆｒｏｓｓｔ Ｃａｎａｄａ ＆ Ｃｏ）（本発明の一部として参照される）において開示されているものが挙げられ、呼吸器疾患、例えば、喘息、アレルギー性疾患、男性勃起不全、血栓症、腎障害および胃病巣が挙げられる。

【０００９】

従って、本発明は式（Ｉ）：

【化１】



(I)

（式中：
ＷはＮまたはＣＲ^{10}でを表し、ここにおいてＲ^{10}は水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
ＸはＮまたはＣＲ^{11}を表し、ここにおいてＲ^{11}は水素、ハロゲン、任意に置換されて

いてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
YはNまたはCR^{12}を表し、ここにおいてR^{12}は水素、ハロゲン、CH_3またはCF_3を表す；
ZはO、S、SOまたはSO_2を表す；
R^{1}はCO_2R^4、$CONR^5R^6$、CH_2CO_2H、任意に置換されていてもよいSO_2アルキル、$SO_2NR^5R^6$、$NR^5CONR^5R^6$、2H－テトラゾール－5－イル－メチルまたは任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
R^{2a}およびR^{2b}は独立して、水素、ハロ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、CN、SO_2アルキル、SR^5、NO_2、任意に置換されていてもよいアリール、$CONR^5R^6$または任意に置換されていてもよいヘテロアリールを表す；
R^{x}は任意に置換されていてもよいアルキルを表し、ここにおいて非末端炭素原子の1または2個は、NR^4、OおよびSO$_n$から独立して選択される基により任意に置換されていてもよく、ここにおいて、nは0、1または2である：またはR^{x}は任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－ヘテロサイクリル、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－二環式ヘテロサイクリルまたは任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－アリールを表す；
R^{4}は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
R^{5}は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
R^{6}は水素または任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいSO_2アリール、任意に置換されていてもよいSO_2アルキル、任意に置換されていてもよいSO_2ヘテロアリール、CN、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^bアリール、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^bヘテロアリールまたはCOR^7を表す；
R^{7}は水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリールまたは任意に置換されていてもよいアリールを表す；
R^{8}およびR^{9}は独立して、水素、フッ素またはアルキルから選択されるか、またはR^{8}およびR^{9}これらが結合している炭素と一緒になって、所望によりO、S、NHまたはN－アルキルから選択される最高1個までの複素原子を含有してもよいシクロアルキル環を形成する；
ここにおいて、Q^{a}およびQ^{b}は独立して、水素、CH_3およびフッ素から選択される）の化合物またはその誘導体を提供する。

【００１０】

好適には、W、XおよびYを含む5員環はピロールおよびピラゾールである。
好適には、WはCHまたはNである。一態様において、WはNである。
好適には、XCCH_3、CHおよびC－チエニルを包含する。
好適には、YはCHおよびCFを包含する。
好適には、R^{1}はCO_2R^4を表す。一態様において、R^{1}はCO_2Hを表す。
Zの特定の例はOである。
R^{x}が任意に置換されていてもよいアルキルを表す場合、この基は好ましくは、C_{1-8}アルキル、例えば、ブチルまたはイソブチルである。
R^{x}が任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－ヘテロサイクリル、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－二環式ヘテロサイクリルまたは任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－アリールを表す場合、好適には、R^{x}は任意に置換されていてもよいCH_2－ヘテロサイクリル、例えば、CH_2－ピリジル、任意に置換されていてもよいCH_2－二環式ヘテロサイクリルまたは任意に置換されていてもよいCH_2－アリール、例えば、任意に置換されていてもよいCH_2－フェニルを包含する。CH_2－フェニルの任意の置換基は、Cl、Br、F、CF_3、NO_2、C_{1-4}アルキルおよびOC_{1-4}アルキルから選択される1、2または3、好ましくは1または2個の置換基を包含する。

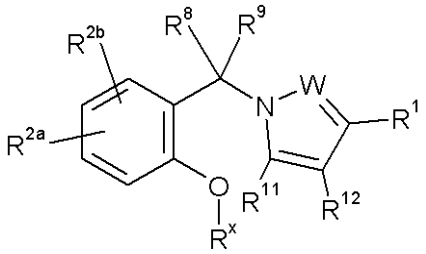
【００１１】

好適には、R^4は水素およびC_{1-6}アルキルを包含する。
好適には、R^5は水素およびC_{1-6}アルキルを包含する。
好適には、R^6は水素およびC_{1-6}アルキルを包含する。
好適には、R^7は水素およびC_{1-6}アルキルを包含する。
好適には、R^8は水素を包含する。
好適には、R^9はCH_3および水素を包含する。
好適には、R^{10}は水素を包含する。
好適には、R^{11}は水素、CH_3およびヘテロサイクリル、例えばチエニルを包含する。
好適には、R^{12}は水素およびハロ、例えばフッ素を包含する。
好適には、Q^aは水素である。
好適には、Q^bは水素である。

【００１２】

一態様において、式（Ｉ）の化合物は式（Ｉａ）：

【化２】



(Ia)

（式中：
WはNまたはCR^{10}である；
R^1はCO_2Hである；
R^{2a}およびR^{2b}は、独立して、水素、ハロ、任意に置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、例えば、C_{1-4}アルキルおよびCF_3、およびOC_{1-6}アルキルから選択される；
R^xは、CH_2－ピリジル、C_{1-6}アルキルまたはCH_2Ph（ここにおいて、PhはR^{3a}、R^{3b}およびR^{3c}により置換されている）から選択される；
R^{3a}、R^{3b}およびR^{3c}は、独立して、水素、ハロ、NO_2、任意に置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、例えば、OCH_3および任意に置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、例えば、CH_3およびCF_3から選択される；
R^8およびR^9は、独立して、水素、フッ素またはC_{1-3}アルキルから選択されるか、またはR^8およびR^9はこれらが結合している炭素と一緒になって、所望により、O、S、NHまたはN－C_{1-6}アルキルから選択される１個までの複素原子を含有してもよいC_{3-6}シクロアルキル環を形成する；
R^{10}は、水素、ハロゲン、および任意に置換されていてもよいC_{1-8}アルキル、例えば、CH_3およびCF_3から選択される；
R^{11}は、水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいC_{1-8}アルキル、例えば、MeおよびCF_3およびヘテロサイクリル、例えばチエニルから選択される；
R^{12}は、水素、ハロゲン、例えばフッ素、および任意に置換されていてもよいアルキル、例えばCH_3およびCF_3から選択される）
の化合物またはその誘導体を包含する。

式（Ｉ）の化合物は、実施例１～６１の化合物およびその誘導体を包含する。

本発明の化合物はEP_3よりもEP_1について選択性である。好ましい化合物はEP_3よりもEP_1について１００倍選択性である。

式（Ｉ）の化合物の誘導体は、医薬的に許容される誘導体を包含する。

【００１３】

特に記載しない限り、本発明は次の定義を用いて記載される。

「医薬的に許容される誘導体」とは、式（Ｉ）の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物、エステル、あるいは塩またはエステルの溶媒和物、あるいは受容者に投与されると式（Ｉ）の化合物を（直接または間接的に）提供できる任意の他の化合物を意味する。

医薬用途に関して、前記の塩は医薬的に許容される塩であるが、他の塩も、例えば式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される塩の調製において使用できる。

【００１４】

医薬的に許容される塩は、Ｂｅｒｇｅ、ＢｉｇｈｌｅｙおよびＭｏｎｋｈｏｕｓｅ、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．、１９７７、６６、１－１９により記載されているものを包含する。「医薬的に許容される塩」なる用語は、無機塩基および有機塩基を包含する医薬的に許容される塩基から調製される塩を意味する。無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄（ＩＩＩ）、鉄（ＩＩ）、リチウム、マグネシウム、マンガン（ＩＩＩ）塩、マンガン（ＩＩ）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。医薬的に許容される有機塩基から誘導される塩は、第一、第二、および第三アミン；天然に存在する置換アミンを包含する置換アミン；および環状アミンの塩を包含する。医薬的に許容される有機塩基としては、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチル－モルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。塩は、塩基性イオン交換樹脂、例えばポリアミン樹脂からも形成することができる。本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機酸および有機酸を包含する医薬的に許容される酸から調製することができる。このような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸などが挙げられる。

【００１５】

式（Ｉ）の化合物は、結晶形態または非結晶形態で調製することができ、結晶ならば任意に水和または溶媒和することができる。本発明は、化学量論的水和物ならびに様々な量の水を含有する化合物もその範囲内に含む。

好適な溶媒和物は医薬的に許容される溶媒和物、例えば水和物を包含する。

溶媒和物は化学量論的溶媒和物および非科学量論的溶媒和物を包含する。

「ハロゲン」または「ハロ」なる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表すために用いられる。

ある基またはある基の一部としての「アルキル」なる用語は、直鎖、分岐鎖または環状アルキル基またはその組み合わせを意味する。本明細書において特に定義しない限り、アルキルの例は、C_{1-8}アルキル、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、１，１－ジメチルエチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルまたはその組み合わせ、例えば、シクロヘキシルメチルおよびシクロペンチルメチルを包含する。

【００１６】

ある基またはある基の一部としての「アルコキシ」なる用語は、直鎖、分岐鎖または環状アルコキシ基を意味する。本明細書において特に定義しない限り、「アルコキシ」は、C_{1-8}アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ、ヘキ

シルオキシ、シクロペントキシまたはシクロヘキシルオキシを包含する。一態様において、「アルコキシ」はC_{1-6}アルコキシである。

ある基またはある基の一部としての「ヘテロサイクリル」なる用語は、芳香族または非芳香族５または６員環であって、窒素、酸素または硫黄から選択される１～４個の複素原子を含有し、置換されていないかまたは例えば、最高３個、好ましくは１または２個の置換基で置換されているものを意味する。５員ヘテロサイクリル基の例としては、フリル、ジオキサラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリルまたはテトラゾリルが挙げられる。６員ヘテロサイクリル基の例は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルまたはテトラジニルである。

【００１７】

ある基またはある基の一部としての「アリール」なる用語は、５または６員芳香環、例えば、フェニル、または環の少なくとも１つが芳香族である７～１２員二環式環系、例えば、ナフチルを意味する。アリール基は１以上の置換基、例えば最高４、３または２個までの置換基で置換されていてもよい。好ましくは、アリール基はフェニルである。

ある基またはある基の一部としての「ヘテロアリール」なる用語は、単環式５または６員芳香環、あるいは２つのかかる単環式５または６員芳香環を含む縮合二環式芳香環系を意味する。これらのヘテロアリール環は、窒素、酸素または硫黄から選択される１以上の複素原子を含有し、ここにおいてＮ－オキシド、酸化硫黄および二酸化硫黄が許容される複素原子置換である。ヘテロアリール基は１以上の置換基、例えば、３個または最高２個までの置換基により任意に置換されていてもよい。「ヘテロアリール」の例としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、およびインダゾリルが挙げられる。

【００１８】

「二環式ヘテロサイクリル」なる用語は、本明細書において用いられる場合、最高４個まで、好ましくは１または２個の、それぞれ、酸素、窒素および硫黄から選択される複素原子を含む縮合二環式芳香族または非芳香族二環式ヘテロサイクリル環系を意味する。各環は、４～７、好ましくは５または６個の環原子を含むことができる。二環式複素芳香族環系は、炭素環式環を有し得る。二環式ヘテロサイクリル基の例としては、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリル、ベンズトリアゾリルまたはナフチリジニルが挙げられる。

複素原子窒素はアルキル基における炭素原子と置換するか、または窒素がヘテロアリール、ヘテロサイクリルまたは二環式ヘテロサイクリル基において存在する場合、窒素原子は、適当ならば、水素およびC_{1-8}アルキル、好ましくは水素およびC_{1-6}アルキル、さらに好ましくは水素から選択される１または２個の置換基により置換される。

【００１９】

アルキル基の任意の置換基には、特に前記で規定しない限り、ＯＨ、CO_2H、CO_2C_{1-6}アルキル、NHC_{1-6}アルキル、NH_2、（Ｏ）、OC_{1-6}アルキル、フェニルまたはハロ、例えば、Ｃｌ、ＢｒまたはＦが含まれる。アルキル基は、１以上の任意の置換基、例えば、最高で５、４、３、２または１までの任意の置換基で置換することができる。一態様において、置換アルキル基としては、１以上のフッ素原子により置換され、過フッ素化までのもの、例えば、CF_3が挙げられる。

アルコキシ基の任意の置換基は、前記で特に規定しない限り、ＯＨ、およびハロ、例えば、Ｃｌ、ＢｒまたはＦを包含する。アルコキシ基は、１以上の任意の置換基、例えば最高で５、４、３、または２までの任意の置換基で置換することができる。

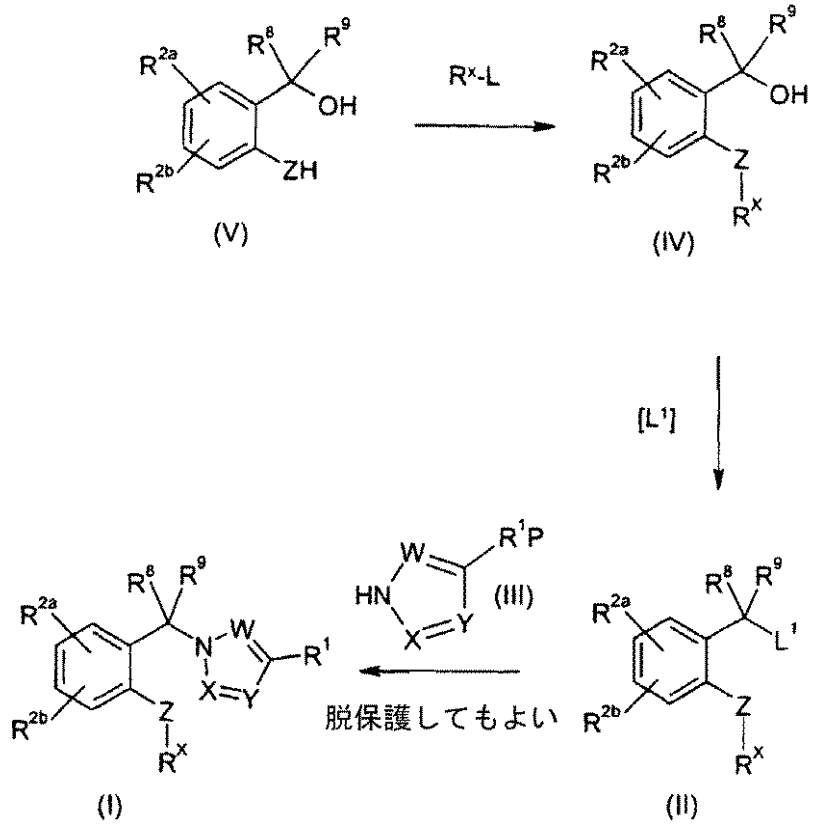
特に規定しない限り、ある基またはある基の一部としての、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリル部分の任意の置換基は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびハロゲンから選択される。

【００２０】

式（Ｉ）の化合物は以下のスキームおよび実施例に記載するようにして調製することができる。以下の方法は本発明のもう一つ別の態様を形成する。

例えば、式（Ｉ）の化合物は、以下の一般的経路により調製することができる：

【化３】



（式中、L^1およびL^2はそれぞれ脱離基、例えば、ハロ、例えばブロモである；W、X、Y、Z、R^{2a}、R^{2b}、R^1、R^8、R^9、およびR^xは式（Ｉ）の化合物について定義したとおりである；Ｐは任意の保護基である）。当業者には、保護基の使用が必要であることは理解されるであろう。R^1がCO_2Hである場合、R^1 Ｐは好適には、CO_2C_{1-4}アルキルまたは任意に置換されていてもよいベンジルである。

【００２１】

式（ＩＩＩ）のアゾールと式（ＩＩ）の化合物を反応させて式（Ｉ）の化合物を得るための好適な反応条件は、溶媒、たとえばエタノール中、塩基、例えばカリウムｔ－ブトキシドの存在下で加熱することを含む。

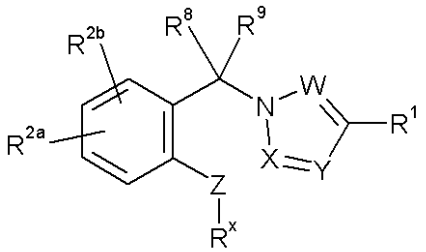
式（ＩＩ）の化合物を調製するための好適な反応条件は、式（ＩＶ）の化合物のヒドロキシ基を脱離基に変換するための従来法を含み、例えば、L^1がＢｒである場合、式（ＩＶ）の化合物は、溶媒、たとえばジクロロメタン中、低温、例えば－１０℃未満で三臭化リンと反応させることができる。

式（Ｖ）の化合物を化合物R^x－Ｌと反応させて、式（ＩＶ）の化合物を得るための好適な反応条件は当業者には公知であり、溶媒、例えばC_{1-4}アルコール、例えば、メタノールまたはエタノールを、塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下で使用することを含む。当業者は、ＺがＳＯまたはSO_2である場合、アルキル化工程が行われ、ＺがＳである場合、硫黄が次いで合成中の適当な段階で通常の手段により必要な酸化状態に酸化されることを理解するであろう。

【００２２】

従って、本発明は式（Ｉ）：

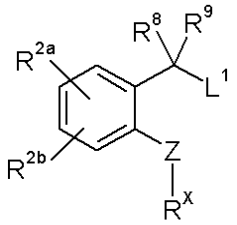
【化４】



(I)

（式中：
ＷはＮまたはＣＲ^{10}を表し、ここにおいてＲ^{10}は水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
ＸはＮまたはＣＲ^{11}を表し、ここにおいてＲ^{11}は水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
ＹはＮまたはＣＲ^{12}を表し、ここにおいてＲ^{12}は水素、ハロゲン、CH_3またはCF_3を表す；
ＺはＯ、Ｓ、ＳＯまたはSO_2を表す；
Ｒ^{1}はCO_2R^4、ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、CH_2CO_2H、任意に置換されていてもよいSO_2アルキル、$SO_2NR^5R^6$、ＮＲ^{5}ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}、２Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチルまたは任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は独立して、水素、ハロ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、ＣＮ、SO_2アルキル、ＳＲ^{5}、NO_2、任意に置換されていてもよいアリール、ＣＯＮＲ^{5}Ｒ^{6}または任意に置換されていてもよいヘテロアリールを表す；
Ｒ^{x}は任意に置換されていてもよいアルキルを表し、ここにおいて非末端炭素原子の１または２個は、ＮＲ^{4}、ＯおよびＳＯ$_n$から独立して選択される基により任意に置換されていてもよく、ここにおいて、ｎは０、１または２である：またはＲ^{x}は任意に置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}－ヘテロサイクリル、任意に置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}－二環式ヘテロサイクリルまたは任意に置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}－アリールを表す；
Ｒ^{4}は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
Ｒ^{5}は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
Ｒ^{6}は水素または任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいSO_2アリール、任意に置換されていてもよいSO_2アルキル、任意に置換されていてもよいSO_2ヘテロアリール、ＣＮ、任意に置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}アリール、任意に置換されていてもよいＣＱ^{a}Ｑ^{b}ヘテロアリールまたはＣＯＲ^{7}を表す；
Ｒ^{7}は水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリールまたは任意に置換されていてもよいアリールを表す；
Ｒ^{8}およびＲ^{9}は独立して、水素、フッ素またはアルキルから選択されるか、またはＲ^{8}およびＲ^{9}これらが結合している炭素と一緒になって、所望によりＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮ－アルキルから選択される最高１個までの複素原子を含有してもよいシクロアルキル環を形成する；
ここにおいて、Ｑ^{a}およびＱ^{b}は独立して、水素、CH_3およびフッ素から選択される）の化合物またはその誘導体の調製法であって：
式（ＩＩ）：

【化５】

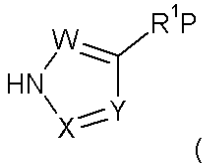


(II)

（式中、Ｌ１は脱離基であり、Ｚ、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、およびＲ^{x}は式（Ｉ）の化合物について前記定義のとおりである）

の化合物を式（ＩＩＩ）：

【化６】



(III)

（式中、Ｗ、Ｘ、Ｙ、およびＲ^{1}は式（Ｉ）の化合物について前記定義のとおりであり、Ｐは任意の保護基である）

の化合物と反応させ；

必要ならば、任意の順序で：

置換基を別の置換基に相互変換する；および／または

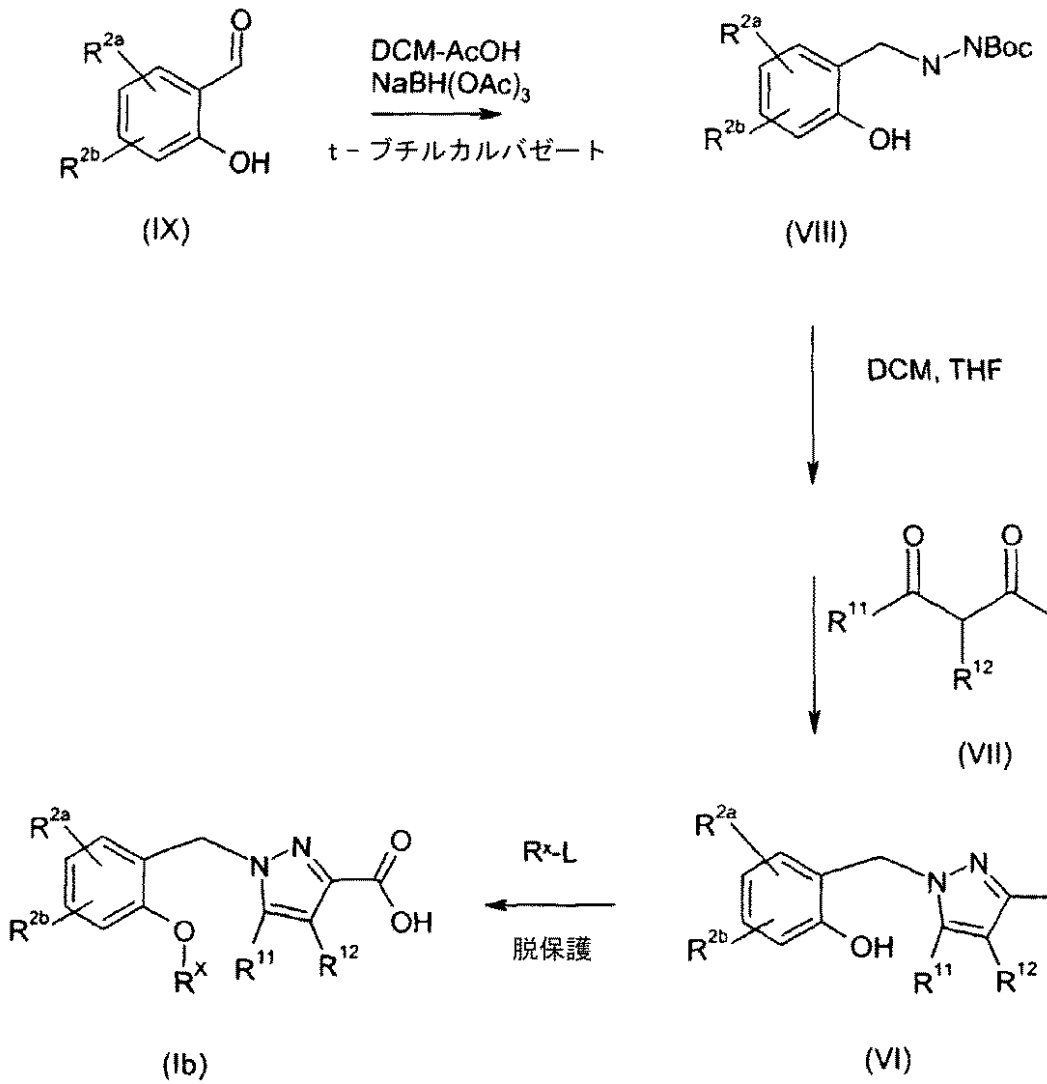
必要ならば、任意の置換基を除去する；および／または

その誘導体を形成することを含む方法も提供する。

【００２３】

ＷがＮであり、ＸがＣＲ^{11}であり、ＹがＣＲ^{12}であり、Ｒ^{1}がＣＯＯＨである式（Ｉ）の化合物は、以下の一般的経路により調製することができる：

【化７】

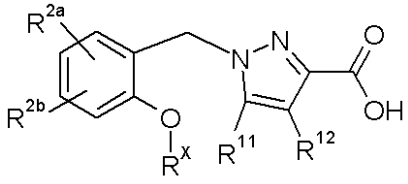


（式中、Ｌは脱離基、例えば、ハロ、例えばブロモであり；Ｐは保護基、例えば、$Ｃ_{1-4}$アルキル、例えば、メチルまたはエチルであり；$Ｒ^{2a}$、$Ｒ^{2b}$、$Ｒ^{11}$、$Ｒ^{12}$および$Ｒ^{x}$は式（Ｉａ）の化合物について定義したとおりである）。

【００２４】

従って、本発明は、式（Ｉｂ）：

【化８】



(Ib)

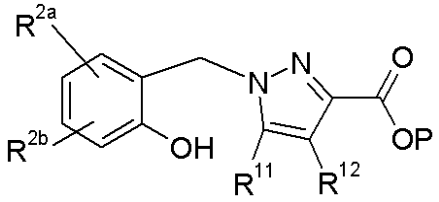
（式中：

$Ｒ^{2a}$および$Ｒ^{2b}$は独立して、水素、ハロ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、ＣＮ、$ＳＯ_2$アルキル、$ＳＲ^5$、$ＮＯ_2$、任意に置換されていてもよいアリール、$ＣＯＮＲ^5Ｒ^6$または任意に置換されていてもよいヘテロアリールを表す；

$Ｒ^{x}$は任意に置換されていてもよいアルキルを表し、ここにおいて非末端炭素原子の１または２個は$ＮＲ^4$、Ｏおよび$ＳＯ_n$から独立して選択される基により任意に置換されてい

てもよく、ここにおいてｎは０、１または２である：またはR^xは任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－ヘテロサイクリル、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－二環式ヘテロサイクリルまたは任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－アリールであってもよい；
R^4は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
R^5は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
R^6は水素または任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいSO_2アリール、任意に置換されていてもよいSO_2アルキル、任意に置換されていてもよいSO_2ヘテロアリール、ＣＮ、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^bアリール、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^bヘテロアリールまたはCOR^7を表す；
R^7は水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリールまたは任意に置換されていてもよいアリールを表す；
R^{11}は水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
R^{12}は水素、ハロゲン、CH_3またはCF_3を表す；
ここにおいて、Q^aおよびQ^bはそれぞれ独立して、水素、CH_3およびフッ素から選択される）
の化合物またはその誘導体の調製法であって：
式（ＶＩ）：

【化９】



(VI)

（式中、R^{2a}、R^{2b}、R^{11}およびR^{12}は式（Ｉｂ）の化合物について前記定義のとおりであり、Ｐは保護基である）
の化合物を、R^x－Ｌ（式中、Ｒｘは式（Ｉ）の化合物について前記定義のとおりであり、Ｌは脱離基である）と反応させ；
必要ならば、任意の順序で：
一つの置換基を別の置換基に相互変換する；および／または
保護基を除去する；および／または
その誘導体を形成することを含む方法も提供する。
R^{11}およびR^{12}の一方または両方がハロゲンである場合、好ましくは、ハロゲン基は、式（ＶＩＩ）および（ＶＩＩＩ）の化合物の環形成反応後に導入される。

【００２５】

好適なフッ素化条件は、Ｋ．Ｍａｋｉｎｏら、Ｊ．Ｆｌｕｏｒ．Ｃｈｅｍ、１９８８、３９、４３５－４４０に記載されている。ハロゲン化条件は、例えば、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｔｈｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ ｕｓｅｓ ｏｆ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、Ａ．Ｒ．ＫａｔｒｉｔｚｋｙおよびＣ．Ｗ．Ｒｅｅｓ（編）、第１－８巻、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ、１９８４；Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ ｏｒｇａｎｉｃ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＩＩ．Ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｔｈｅ ｌｉｔｅｒａｔｕｒｅ １９８２－１９９５、Ａ．Ｒ．Ｋａｔｒｉｔｚｋｙ、Ｃ．Ｗ．Ｒｅｅｓ、およびＥ．Ｆ．Ｖ．Ｓｃｒｉｖｅｎ（編）、第１－１１巻、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ、１９９６、ならびにＨｅｔｅｒｏｃ

ｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第４版、Ｊ．Ａ．ＪｏｕｌｅおよびＫ．Ｍｉｌｌｓ、Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ、２０００においても検討されている。

式（ＩＶ）の化合物の化合物R^x－Ｌとの反応の好適な反応条件は当業者には公知であり、溶媒、例えばC_{1-4}アルコール、例えばメタノールまたはエタノールを、塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下で使用することを含む。エステルを脱保護して、対応するカルボン酸を得るための好適な条件は当業者には公知である。

【００２６】

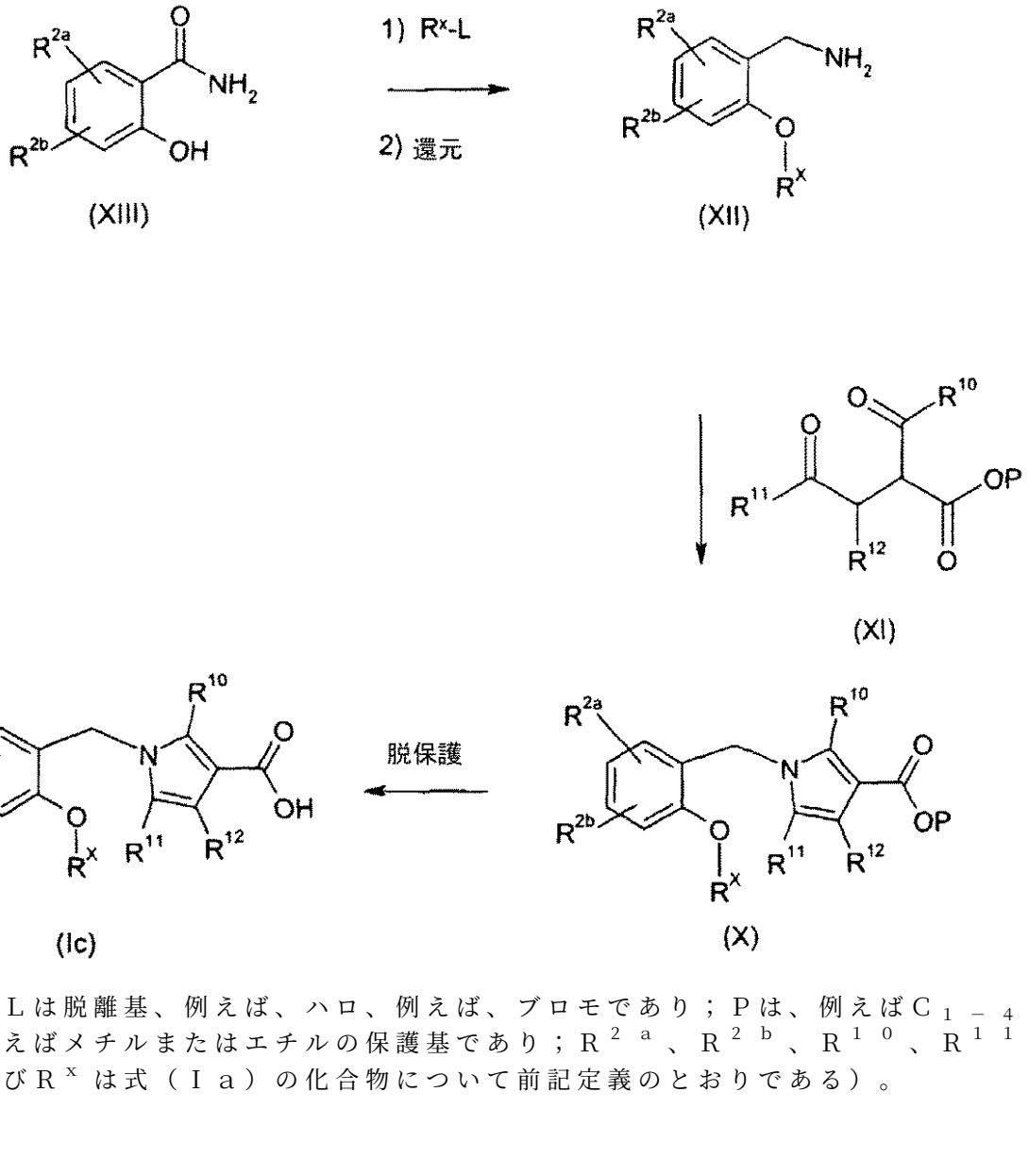
式（ＶＩＩ）の化合物を式（ＶＩＩＩ）の化合物と反応させて、式（ＶＩ）のピラゾールを得るための好適な反応条件は当業者には明らかであり、溶媒、例えばジクロロメタン中、室温で、トリフルオロ酢酸で処理して、式（ＶＩＩＩ）の化合物の保護基を除去し、続いて式（ＶＩＩ）を溶媒、例えば、酢酸またはアルコール、例えばメタノール中縮合することを含む。

式（ＩＸ）のサリチルアルデヒドの式（ＶＩＩＩ）の化合物への変換のための好適な反応条件は、サリチルアルデヒドを、ｔｅｒｔ－ブチルカルバゼートと酢酸およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリドの存在下、溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させることを含む。

【００２７】

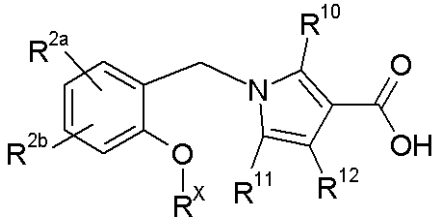
ＺがＯであり、ＷがＣＲ^{10}であり、ＸがＣＲ^{11}であり、ＹがＣＲ^{12}であり、Ｒ^{1}がＣＯＯＨである式（Ｉ）の化合物は、以下の一般的経路により調製することができる：

【化１０】



（式中、Ｌは脱離基、例えば、ハロ、例えば、ブロモであり；Ｐは、例えばC_{1-4}アルキル、例えばメチルまたはエチルの保護基であり；R^{2a}、R^{2b}、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^xは式（Ｉａ）の化合物について前記定義のとおりである）。

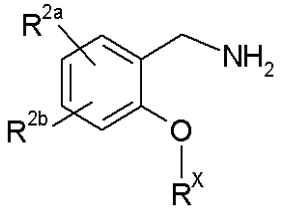
【００２８】
当業者は、例えば実施例の方法において記載されているような通常の手段により、合成中の適当な時点で、一つの置換基R^xを異なる置換基R^xに変換できることを理解するであろう。
式（ＸＩＩＩ）の化合物の化合物R^x－Ｌとの反応の好適な反応条件は、当業者に公知であり、溶媒、例えばアセトンを、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で使用することを含む。
第一アミドを還元して式（ＸＩＩＩ）のアミンを得るための好適な条件は周知であり、例えば、ＴＨＦ中水素化リチウムアルミニウムを含む。
（ＸＩ）および（ＸＩＩ）を縮合して式（Ｘ）のピロールを得るための好適な反応条件は当業者には公知であり、周囲温度で酢酸エチル／酢酸を含む。
エステル（Ｘ）を脱保護して、式（１ｃ）の対応するカルボン酸を得るための好適な条件は当業者には公知である。
【００２９】
従って、本発明は式（Ｉｃ）：
【化１１】



(Ic)

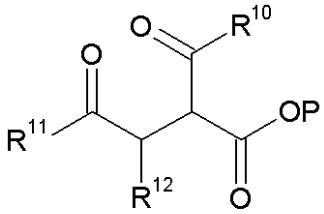
（式中：
R^{2a}およびR^{2b}は独立して、水素、ハロ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルコキシ、ＣＮ、SO_2アルキル、SR^5、NO_2、任意に置換されていてもよいアリール、$CONR^5R^6$または任意に置換されていてもよいヘテロアリールを表す；
R^xは任意に置換されていてもよいアルキルを表し、ここにおいて非末端炭素原子の１または２個はNR^4、ＯおよびSO_nから独立して選択される基により任意に置換されていてもよく、ここにおいてｎは０、１または２である：またはR^xは任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－ヘテロサイクリル、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－二環式ヘテロサイクリルまたは任意に置換されていてもよいCQ^aQ^b－アリールであってもよい；
R^4は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
R^5は水素または任意に置換されていてもよいアルキルを表す；
R^6は水素または任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいSO_2アリール、任意に置換されていてもよいSO_2アルキル、任意に置換されていてもよいSO_2ヘテロアリール、ＣＮ、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^bアリール、任意に置換されていてもよいCQ^aQ^bヘテロアリールまたはCOR^7を表す；
R^7は水素、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリールまたは任意に置換されていてもよいアリールを表す；
R^{10}は水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
R^{11}は水素、ハロゲン、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、または任意に置換されていてもよいヘテロサイクリルを表す；
R^{12}は水素、ハロゲン、CH_3またはCF_3を表す；
ここにおいて、Q^aおよびQ^bはそれぞれ独立して、水素、CH_3およびフッ素から選択

される）
の化合物またはその誘導体の調製法であって：
式（ＸＩＩ）：
【化１２】



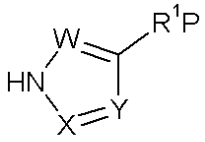
(XII)

（式中、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、およびＲ^{x}は式（Ｉｂ）の化合物について前記定義のとおりである）
の化合物を、式（ＸＩ）：
【化１３】



(XI)

（式中、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびＲ^{12}は式（Ｉ）の化合物について定義したとおりであり、Ｐは保護基である）
の化合物と反応させ；
保護基を除去し；
必要ならばその誘導体を形成することを含む方法も提供する。
【００３０】
化合物Ｒ^{x}－Ｌおよび式（ＩＩＩ）、（Ｖ）、（ＶＩＩ）、（ＩＸ）の化合物およびｔ－ブチルカルバゼートは商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法により商業的に入手可能な中間体から容易に調製することができる。
Ｌが前記定義のとおりであり、Ｒ^{x}が式（Ｉ）について定義したとおりである式Ｒ^{x}－Ｌの化合物は、商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な化合物の公知変換により容易に調製することができる。
【００３１】
式（ＩＩＩ）：
【化１４】



(III)

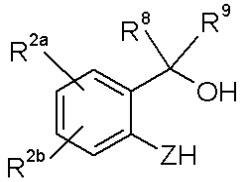
（式中、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＲ^{1}は式（Ｉ）について定義したとおりであり、Ｐは任意の保護基である）の化合物は、商業的に入手可能であるか、またはピロール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾールを調製するための従来法により調製することができる。ピロール、ピラゾール、テトラゾールおよびトリアゾールの調製は、例えば、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．Ｔｈｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、ｓｙｎｔｈｅｓｉｓおよびｕｓｅｓ ｏｆ ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、Ａ．Ｒ．ＫａｔｒｉｔｚｋｙおよびＣ．Ｗ．Ｒｅ

ｅｓ（編）、第１～８巻、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ、１９８４；Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ ｏｒｇａｎｉｃ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＩＩ．Ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｔｈｅ ｌｉｔｅｒａｔｕｒｅ １９８２－１９９５、Ａ．Ｒ．Ｋａｔｒｉｔｚｋｙ、Ｃ．Ｗ．Ｒｅｅｓ、ａｎｄ Ｅ．Ｆ．Ｖ．Ｓｃｒｉｖｅｎ（編）、第１～１１巻、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ、１９９６、およびＨｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第４版、Ｊ．Ａ．ＪｏｕｌｅおよびＫ．Ｍｉｌｌｓ、Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ、２０００において検討されている。

【００３２】

式（Ｖ）：

【化１５】



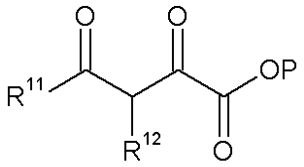
(V)

（式中、Ｚ、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は式（Ｉ）の化合物について定義したとおりである）の化合物は商業的に入手可能であるか、または従来法により商業的に入手可能な中間体から調製することができる。例えば、２－（ヒドロキシメチル）フェノールの調製法は、Ｗ．Ａ．Ｓｈｅｐｐａｒｄ、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、１９６８、３３、３２９７－３３０６に記載されている。

【００３３】

式（ＶＩＩ）：

【化１６】



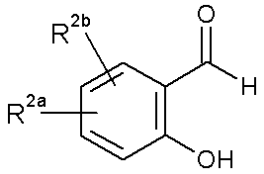
(VII)

（式中、Ｒ^{11}およびＲ^{12}は式（Ｉａ）の化合物について定義したとおりであり、ＰはC_{1-4}アルキル、例えば、メチルまたはエチルである）の中間体は、商業的に入手可能であるか、または、例えば、Ｊ．Ｒｏｙａｌｓ、Ｊ．Ａｍｅｒ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４５、６７、１５０８などの１，３－ジケトンの公知調製法により商業的に入手可能な中間体から調製することができる。

【００３４】

式（ＩＸ）：

【化１７】



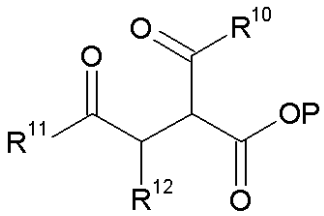
（式中、Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は式（Ｉ）の化合物について定義したとおりである）の中間体は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法により、例えば適当な商業的に入手可能な出発物質から実施例に記載されている方法を用いて、容易に調製することができる。アルデヒドの調製法は、Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｃａｒｂｏｎｙｌ Ｇｒｏｕｐ、Ｓ．Ｐａｔａｉ（編）、Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、Ｎｅｗ

Ｙｏｒｋ、１９６６において検討されている。

【００３５】

式（ＸＩ）：

【化１８】



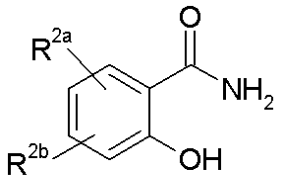
(XI)

（式中、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}およびＲ^{12}は式（Ｉ）の化合物について定義したとおりである）の中間体は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法により、適当な商業的に入手可能な出発物質から、実施例に記載されている方法を用いて、容易に調製することができる。

【００３６】

式（ＸＩＩＩ）：

【化１９】



(XIII)

（式中、Ｒ^{2a}およびＲ^{2b}は式（Ｉ）の化合物について定義したとおりである）の中間体は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法により、例えば、適当な商業的に入手可能な出発物質から容易に調製することができる。ベンズアミドの調製法は、Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｉｄｅｓ、Ｚａｂｉｃｋｙ（編）、Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９７０（本明細書において参照される）において検討されている。

【００３７】

反応中間体および式（Ｉ）の化合物における置換基は、当業者に公知の通常の方法により他の置換基に変換することができる。かかる変換の例は、アミノ基を得るためのニトロ基の還元；アミノ基のアルキル化およびアミド化；エステルの加水分解、ヒドロキシおよびアミノ基のアルキル化；ならびにカルボン酸のアミド化およびエステル化を包含する。かかる変換は当業者に周知であり、例えば、Ｒｉｃｈａｒｄ Ｌａｒｏｃｋ、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、第２版、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、ＩＳＢＮ ０－４７１－１９０３１－４に記載されている。ピラゾールのフッ素化は、例えば、Ｋ．Ｍａｋｉｎｏら、Ｊ．Ｆｌｕｏｒ．Ｃｈｅｍ、１９８８、３９、４３５－４４０に記載されている。Ｒ^{10}がアルキルである場合、Ｒ^{10}基は、例えば、Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第４版、Ｊ．Ａ．ＪｏｕｌｅおよびＫ．Ｍｉｌｌｓ、Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ、２０００に記載されているようなＣ－金属化およびアルキル化により組み入れることができる。

【００３８】

例えば、Ｒ^{x}がｐ－メトキシベンジルである場合、フェノールを得るためのエーテルの開裂は、例えば、ＨＣｌ／ジオキサンなどの酸を使用するか、またはメタンチオール酸ナトリウムを用いて行われる。別のＲ^{x}基、例えば置換ベンジル基への変換は、フェノールの適当な置換臭化ベンジルとの反応により行うことができる。当業者は、使用される反応

条件下で、保護基Ｐの別の保護基Ｐへの変換も起こり得ることを理解するであろう。R^xがベンジルである場合、フェノールを得るためのエーテルの開裂は、例えばH_2－Ｐｄ／ＣまたはNH_4 CO_2H－Ｐｄ／Ｃなどの公知方法に従った水素化により行うことができる。結果として得られるフェノールを次いで前記のように別のR^x基に変換することができる。

【００３９】

当業者には、前記手順の間にある反応性置換基を保護する必要があることを理解するであろう。当業者は、保護基が必要な場合を認識するであろう。標準的保護および脱保護技術、例えば、Ｇｒｅｅｎｅ Ｔ．Ｗ．‘Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ ｏｒｇａｎｉｃ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ’、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｗｉｌｅｙ（１９８１）に記載されているものを使用することができる。例えば、カルボン酸基はエステルとして保護することができる。かかる基の保護および脱保護は、当該分野において公知の通常の手段を用いて行われる。保護基は通常の手段により相互変換することができることは理解されるであろう。

【００４０】

本発明は、あらゆる幾何形態、互変異性形態、および光学形態、ならびにその混合物（例えばラセミ混合物）を包含する式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される誘導体のあらゆる異性体を包含すると理解される。式（Ｉ）の化合物においてさらなるキラル中心が存在する場合、本発明はその混合物を包含するあらゆる可能なジアステレオ異性体をその範囲内に含む。異なる異性体は、従来法により互いに分離または分割することができるか、または通常の合成法あるいは立体特異的または不斉合成により所定の異性体を得ることができる。

【００４１】

本発明の化合物はEP_1レセプターと結合し、従って、EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する症状の治療に有用であると考えられる。

EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する症状としては、疼痛；熱；炎症；免疫障害；異常血小板機能障害；性的不能または勃起不全；骨疾患；非ステロイド系抗炎症剤の血流学的副作用；心血管障害；神経変性疾患および神経変性；外傷後神経変性；耳鳴；依存症誘発性薬剤への依存症；Ｉ型糖尿病の合併症；および腎不全が挙げられる。

式（Ｉ）の化合物は鎮痛剤として有用であると考えられる。従ってこれらは疼痛の治療または予防に有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は、急性痛、慢性痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌に伴う疼痛および線維筋痛、偏頭痛に伴う疼痛、緊張性頭痛および群発頭痛、および機能性腸障害に伴う疼痛、非心臓性胸痛および非潰瘍性消化不良を治療するための鎮痛剤として有用であると考えられる。

【００４２】

式（Ｉ）の化合物は、疾患変異性および関節構造保存を包含する慢性関節痛（例えば、慢性関節リウマチ、骨関節症、リウマチ性脊髄炎、痛風性関節炎、および若年性関節炎）；骨格筋痛；下背部痛および頸痛；捻挫および挫傷；神経因性疼痛；交感神経依存性疼痛；筋痛；癌に伴う疼痛および線維筋痛；偏頭痛に伴う疼痛；インフルエンザまたは他のウイルス性感染症、例えば風邪に伴う疼痛；リウマチ熱；機能性腸障害、例えば非潰瘍性消化不良、非心臓性胸痛および過敏性腸症候群に伴う疼痛；心筋虚血に関連する疼痛；術後疼痛；頭痛；歯痛；および月経困難症の治療に有用であると考えられる。本発明の化合物は内臓痛の治療においても有用であると考えられる。

【００４３】

本発明の化合物は神経因性疼痛の治療において特に有用であると考えられる。神経因性疼痛症候群は、ニューロン損傷後に発生し得、結果としての疼痛は数ヶ月または数年間、さらにはもとの傷害が治癒した後までも持続し得る。ニューロン損傷は、末梢神経、背根、脊髄または脳におけるある領域において起こり得る。神経因性疼痛症候群は伝統的に疾患またはこれを促進する事象によって分類される。神経因性症候群には：糖尿病性神経障

害；坐骨神経痛；非特異性下背部痛；多発性硬化症痛；結合組織炎；ＨＩＶ関連神経障害；ヘルペス後神経痛；三叉神経痛；および外傷、切断、癌、毒素または慢性炎症状態から起こる疼痛が含まれる。これらの症状は治療が困難であり、いくつかの医薬が限定された有効性を有することが知られているが、完全な疼痛の制御はほとんど達成されない。神経因性疼痛の症状は雑多であり、自発的電撃痛および切痛、または継続性、激痛として記載されることが多い。加えて、通常の非疼痛性感覚、例えば「ピン・アンド・ニードル」（錯感覚および異常錯感覚）、接触に対する感受性亢進（知覚過敏）、無害な刺激後の痛覚（動的、静的または熱的異痛）、有害な刺激に対する感受性亢進（熱、寒冷、機械的知覚過敏）、刺激を除去した後の継続する疼痛（痛覚過敏）または選択的感覚系伝導路における欠如または欠損（痛覚鈍麻）に関連する疼痛もある。

【００４４】

式（Ｉ）の化合物は熱の治療にも有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は、炎症の治療、例えば、皮膚状態（例えば、日焼け、熱傷、湿疹、皮膚炎、乾癬）；眼病、例えば、緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎および眼組織への急性損傷（例えば、結膜炎）；肺障害（例えば、喘息、気管支炎、気腫、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、愛鳩家病、農夫肺、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）；胃腸管障害（例えば、アフタ性潰瘍、クローン病、アトピー性胃炎、痘瘡状胃炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、限局性回腸炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、胃腸逆流性疾患）；臓器移植；血管疾患、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強皮症、重症筋無力症、多発性軟化症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、歯肉炎、心筋虚血、発熱、全身性紅斑性狼瘡、多発性筋炎、腱炎、滑液包炎、およびシェーグレン症候群などの他の状態の治療においても有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は、免疫疾患、例えば、自己免疫疾患、免疫不全疾患または臓器移植の治療において有用であると考えられる。式（Ｉ）の化合物はＨＩＶ感染症の潜伏期の増大にも有効である。

【００４５】

式（Ｉ）の化合物は、異常な血小板機能に関連する疾患（例えば、閉塞性血管障害）の治療においても有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は利尿作用を有する医薬の調製にも有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は性的不能または勃起不全の治療においても有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は、異常な骨代謝または再吸収により特徴づけられる骨疾患、例えば、骨粗鬆症（特に、閉経後骨粗鬆症）、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、パジェット骨疾患、骨軟化、骨転移を伴うかまたは伴わない悪性の高カルシウム血症、慢性関節リウマチ、歯周炎、骨関節炎、骨痛、オステオペニア、癌カヘキシー、結石症、結石症（特に尿石症）、充実性癌腫、痛風および強直性脊椎炎、腱炎および滑液包炎の治療においても有用であると考えられる。

【００４６】

式（Ｉ）の化合物は、非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）およびシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害剤の血流力学的副作用を軽減するのにも有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は、心血管疾患、例えば高血圧または心筋虚血；機能性または臓器静脈不全；静脈瘤療法；痔核；および動脈圧の著しい降下を伴うショック状態（例えば、敗血症性ショック）の治療においても有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は、神経変性疾患および神経変性、例えば痴呆、特に退行性痴呆（老年痴呆、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病およびクロイツフェルト・ヤコブ病、ＡＬＳ、運動ニューロン疾患を包含する）；血管痴呆（多発性梗塞性痴呆を包含する）；ならびに頭蓋内空間を占める病巣に関連する痴呆；外傷；感染および関連する状態（ＨＩＶ感染症を包含する）；代謝；毒素；無酸素症およびビタミン欠乏症；および老化に伴う軽度の認識障害、特に老化に伴う記憶障害の治療においても有

用であると考えられる。

【００４７】

式（Ｉ）の化合物は、神経防護作用の治療、および卒中、心停止、肺バイパス、外傷性脳損傷、脊髄損傷などの外傷後の神経変性の治療においても有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は耳鳴りの治療においても有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物は、依存症誘発剤に対する依存性の予防または軽減、あるいは耐性または逆耐性の予防または軽減においても有用であると考えられる。依存症誘発剤の例には、オピオイド（例えばモルヒネ）、ＣＮＳ抑制剤（例えば、エタノール）、神経興奮剤（例えば、コカイン）およびニコチンが含まれる。

式（Ｉ）の化合物は、１型糖尿病の合併症（例えば、糖尿病性細小血管障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、黄斑変性、緑内障）、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、ブドウ膜炎、川崎病およびサルコイドーシスの治療においても有用であると考えられる。

【００４８】

式（Ｉ）の化合物は腎不全（腎炎、特にメサンギウム増殖性糸球体腎炎、腎炎症候群）、肝機能障害（肝炎、硬変）、胃腸機能不全（下痢）および結腸癌の治療においても有用であると考えられる。

式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される誘導体は過活動膀胱および急迫性尿失禁の治療においても有用であると考えられる。

治療についての言及は、特に明記しない限り、確立された症状の治療および予防的治療の両方を包含すると理解すべきである。

本発明のさらにもう一つの態様に従って、本発明者らはヒトまたは獣医学的医薬において用いられる式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を提供する。

本発明のさらにもう一つの態様に従って、本発明者らは、EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する状態の治療において用いられる式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を提供する。

【００４９】

本発明のさらにもう一つの態様に従って、本発明者らは、EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する疾患にかかっているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、前記対象に有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

本発明のさらにもう一つの態様に従って、本発明者らは疼痛、炎症性障害、免疫障害、骨障害、神経変性障害または腎障害にかかっているヒトまたは動物対象の治療法であって、前記対象に有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

本発明のさらにもう一つの態様に従って、本発明者らは、炎症性疼痛、神経因性疼痛または内臓痛に苦しんでいるヒトまたは動物対象を治療する方法であって、前記対象に有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【００５０】

本発明のもう一つ別の態様に従って、本発明者らは、EP_1レセプターでのPGE_2の作用が介在する状態の治療用医薬を製造するための式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体の使用を提供する。

本発明のもう一つ別の態様に従って、本発明者らは、疼痛、または炎症性障害、免疫障害、骨障害、神経変性障害または腎障害などの状態の治療または予防用医薬を製造するための式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体の使用を提供する。

本発明のもう一つ別の態様に従って、本発明者らは、炎症性疼痛、神経因性疼痛または内臓痛などの状態の治療または予防用医薬を製造するための式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体の使用を提供する。

【００５１】

式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される誘導体は、医薬組成物の形態において

都合良く投与される。かかる組成物は、１以上の生理学的に許容される担体または賦形剤との混合物において通常の方法で使用するために都合良く提供することができる。

従って、本発明のもう一つ別の態様において、本発明者らは、ヒトまたは獣医学的医薬において用いられる式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を含む医薬組成物を提供する。

式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される誘導体は、任意の好適な方法で投与するために処方できる。これらは、吸入または経口、局所、経皮または非経口投与により投与するために処方できる。医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される誘導体の制御放出を行うことができるような形態であってよい。

経口投与に関して、医薬組成物は、例えば、許容される賦形剤を用いて、通常の手段により調製される錠剤（舌下錠を包含する）、カプセル、散剤、溶液剤、シロップまたは懸濁剤の形態をとることができる。

【００５２】

経皮投与に関して、医薬組成物は経皮貼付剤、例えば、経皮イオノフォアパッチの形態にすることができる。

非経口投与に関して、医薬組成物は注射または連続注入（例えば、静脈内、血管内または皮下）として投与することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中懸濁剤、溶液剤または乳剤などの形態をとることができ、処方剤、例えば、懸濁化剤、安定剤、および／または分散剤を含有することができる。注射による投与に関して、これらは保存剤を加えた単位投与形態または多剤形態の形態をとることができる。あるいは、非経口投与に関して、活性成分は、好適なビヒクルで復元される粉末形態であってよい。

本発明の化合物はデポー製剤としても処方することができる。このような長時間作用する処方は、埋込（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与することができる。従って、例えば、本発明の化合物は好適なポリマーまたは疎水性物質（例えば、許容される油中エマルジョンとして）またはイオン交換樹脂、または難溶性誘導体として、例えば難溶性塩として処方することができる。

【００５３】

本発明において用いられるEP_1レセプター化合物は、他の治療薬、例えば、ＣＯＸ－２阻害剤、例えば、セレコキシブ、デラコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブまたはＣＯＸ－１８９；５－リポキシゲナーゼ阻害剤；ＮＳＡＩＤ、例えば、ジクロフェナク、インドメタシン、ナブメトンまたはイブプロフェン；ロイコトリエンレセプター拮抗物質；ＤＭＡＲＤ、例えばメトトレキサート；アデノシンＡ１レセプター作用物質；ナトリウムチャンネルブロッカー、例えば、ラモトリジン；ＮＭＤＡレセプターモジュレーター、例えば、グリシンレセプター拮抗物質；ガバペンチンおよび関連する化合物；三環式抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン；ニューロン安定化抗てんかん薬；モノアミン作用性吸収阻害剤、例えば、ベンラファキシン；オピオイド鎮痛薬；局所麻酔薬；$5HT_1$作用物質、例えば、トリプタン、例えば、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、アルモトリプタンまたはリザトリプタン；ニコチン性アセチルコリン（ｎＡＣｈ）レセプターモジュレーター；グルタメートレセプターモジュレーター、例えば、ＮＲ２Ｂサブタイプのモジュレーター；EP_4レセプターリガンド；EP_2レセプターリガンド；EP_3レセプターリガンド；EP_4作用物質およびEP_2作用物質；EP_4拮抗物質；EP_2拮抗物質およびEP_3拮抗物質；カンナバノイドレセプターリガンド；ブラジキニンレセプターリガンドおよびバニロイドレセプターリガンドとの組み合わせにおいて用いることができる。化合物が他の治療薬との組み合わせにおいて用いられる場合、化合物は任意の都合良い経路により連続的または同時のいずれかで投与することができる。

【００５４】

さらなるＣＯＸ－２阻害剤は、米国特許第５，４７４，９９５号、第５，６３３，２７２号；第５，４６６，８２３号、第６，３１０，０９９号および第６，２９１，５２３；号およびＷＯ９６／２５４０５、ＷＯ９７／３８９８６、ＷＯ９８／０３４８４、ＷＯ９

７／１４６９１、ＷＯ９９／１２９３０、ＷＯ００／２６２１６、ＷＯ００／５２００８、ＷＯ００／３８３１１、ＷＯ０１／５８８８１およびＷＯ０２／１８３７４に開示されている。

本発明は従って、さらにもう一つの態様において、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体をさらに別の治療剤と合わせて含む組み合わせを提供する。

ＥＰ$_1$レセプターでの活性に加えて、本発明の化合物およびその医薬的に許容される誘導体はＴＰレセプターの拮抗作用を示し、従って、ＴＰレセプターでのトロンボキサンの作用により媒介される症状の治療において有用であることが示される。

ＴＰレセプターの拮抗作用の点で、本発明の化合物およびその医薬的に許容される誘導体は腎障害、喘息、または胃病巣の治療において有用であることが示されている。

【００５５】

本発明のある化合物は、ＥＰ$_1$およびＴＰレセプターの等しい効力を有する拮抗物質である。

本発明は従って、ＴＰレセプターおよびＥＰ$_1$レセプターの等しい効力を有する拮抗物質である化合物も提供する。

本発明のもう一つ別の態様に従って、本発明者らは、ＴＰレセプターでのトロンボキサンの作用により媒介される症状の治療において用いられる式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を提供する。

さらに別の態様にしたがって、本発明者らは、ＴＰレセプターでのトロンボキサンの作用により媒介される症状にかかっているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、前記対象に有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【００５６】

本発明のさらに別の態様に従って、本発明者らは、腎障害、喘息、または胃病巣にかかっているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、前記対象に有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

本発明の別の態様に従って、本発明者らは、ＴＰレセプターでのトロンボキサンの作用により媒介される症状の治療用医薬を製造するための式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体の使用を提供する。

本発明のもう一つ別の態様に従って、本発明者らは、腎障害、喘息、胃損傷などの症状の治療または予防用医薬を製造するための式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体の使用を提供する。

【００５７】

ある状況において、ＴＰレセプターの拮抗作用を示す化合物をＥＰ$_1$レセプターの拮抗作用を示す化合物と組み合わせて投与することは有利であると考えられる。

本発明は従って、ＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体およびＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体を含む医薬組成物も提供する。

本発明のさらに別の態様にしたがって、本発明者らは、ＥＰ$_1$レセプターでのＰＧＥ$_2$の作用により媒介される症状の治療において用いられるＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体およびＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体を含む組み合わせを提供する。

【００５８】

本発明はさらに、疼痛、または炎症性障害、免疫障害、骨障害、神経変性障害または腎障害の治療において用いられるＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体およびＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体を含む組み合わせも提供する。

本発明はさらに、炎症性疼痛、神経因性疼痛または内臓痛の治療において用いられるＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体およびＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体を含む組み合わせも提供する。

【００５９】

本発明のさらに別の態様にしたがって、本発明者らは、疼痛、または炎症性障害、免疫

障害、骨障害、神経変性障害または腎障害にかかっているヒトまたは動物対象の治療法であって、前記対象に、有効量のＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体および有効量のＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体を含む組み合わせを投与することを含む方法を提供する。

本発明のさらに別の態様にしたがって、本発明者らは、炎症性疼痛、神経因性疼痛または内臓痛に苦しむヒトまたは動物対象を治療する方法であって、前記対象に、有効量の、ＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体および有効量のＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体を含む組み合わせを投与することを含む方法を提供する。

【００６０】

本発明のもう一つ別の態様にしたがって、本発明者らは、ＥＰ$_1$レセプターでのＰＧＥ$_2$の作用により媒介される症状の治療用医薬を製造するための、ＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体の、ＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体との組み合わせにおける使用を提供する。

本発明のさらに別の態様に従って、本発明者らは、疼痛、または炎症性障害、免疫障害、骨障害、神経変性障害または腎障害などの症状の治療または予防用医薬を製造するための、ＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体の、ＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体との組み合わせにおける使用を提供する。

本発明のさらに別の態様に従って、本発明者らは、炎症性疼痛、神経因性疼痛または内臓痛などの症状の治療または予防用医薬を製造するための、ＥＰ$_1$拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体の、ＴＰ拮抗物質またはその医薬的に許容される誘導体との組み合わせにおける使用を提供する。

【００６１】

前記の組み合わせは、医薬処方の形態において用いるために都合良く提供することができ、したがって前記定義の組み合わせを医薬的に許容される担体または賦形剤と合わせて含む医薬処方は、本発明のさらに別の態様を構成する。かかる組み合わせの各成分は、別個または組み合わせた医薬処方において連続して、または同時のいずれかで投与することができる。

式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体が、同じ疾患状態に対して活性である第二の治療薬との組み合わせにおいて用いられる場合、各化合物の用量は、前記化合物が単独で用いられる場合と異なり得る。適当な用量は当業者には容易に理解されるであろう。

【００６２】

式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される誘導体のヒトを治療するための提案される日用量は、一日につき体重１ｋｇあたり０．０１～３０ｍｇ、さらに詳細には、０．１～１０ｍｇであり、これは単一量または分割量として、例えば一日に１～４回投与することができる。成人についての投与量範囲は、一般に、８～２０００ｍｇ／日、例えば、２０～１０００ｍｇ／日、好ましくは３５～２００ｍｇ／日である。

宿主、特にヒト患者に投与される式（Ｉ）の化合物の正確な量は、診察する医師の責任である。しかしながら、用いられる用量は、患者の年齢および性別、治療される状態およびその重度、ならびに投与経路をはじめとする多くの因子に依存する。

本発明に従って投与された場合、本発明の化合物に関して許容できない毒性は予想されない。

本明細書において記載した特許および特許出願を包含するが、これらに限定されない全ての刊行物はそれぞれの開示が具体的および個別に記載されているように本発明の一部として参照される。

以下の非制限的実施例は、本発明の薬理学的に活性な化合物の調製法を説明する。

【実施例】

【００６３】

略号：

Ｂｎ（ベンジル）、Ｂｕ、Ｐｒ、Ｍｅ、Ｅｔ（ブチル、プロピル、メチル、エチル）、Ｄ

ＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、ＤＣＭ（ジクロロメタン）、ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）、ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）、ＥｔＯＨ（エタノール）、ＨＰＬＣ（高圧液体クロマトグラフィー）、ＬＣＭＳ（液体クロマトグラフィー／質量分析）、ＭＤＡＰ（質量管理精製）、ＭｅＣＮ（アセトニトリル）、ＭｅＯＨ（メタノール）、ＮＭＲ（核磁気共鳴（スペクトル））、Ｐｈ（フェニル）、ＳＰＥ（固相抽出）、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、ｓ、ｄ、ｔ、ｑ、ｍ、ｂｒ（一重項、二重項、三重項、四重項、多重項、ブロード）。

ＬＣＭＳ

カラム：３．３ｃｍｘ４．６ｍｍ　ＩＤ、３ｕｍ　ＡＢＺ＋ＰＬＵＳ

流量：３ｍｌ／分

注入体積：５μｌ

温度：室温

【００６４】

【表１】

ＵＶ検出範囲：２１５～３３０ｎｍ

溶媒：　Ａ：０．１％　ギ酸＋１０ミリモル　酢酸アンモニウム

Ｂ：９５％　アセトニトリル＋０．０５％ギ酸

【００６５】

【表２】

勾配：

時間	Ａ％	Ｂ％
０．００	１００	０
０．７０	１００	０
４．２０	０	１００
５．３０	０	１００
５．５０	１００	０

【００６６】

質量管理自動調製

ハードウェア：

Ｗａｔｅｒｓ　６００勾配ポンプ

Ｗａｔｅｒｓ　２７６７注入／採集器

Ｗａｔｅｒｓ　Ｒｅａｇｅｎｔ　Ｍａｎａｇｅｒ

Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＭＤ質量分析計

Ｇｉｌｓｏｎ　Ａｓｐｅｃ廃棄物収集器

Ｇｉｌｓｏｎ　１１５フラクション後ＵＶ検出器

ソフトウェア：

Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｍａｓｓｌｙｎｘ　ｖｅｒｓｉｏｎ　４．０

カラム

使用されるカラムは典型的にはその寸法が内径２０ｍｍ×長さ１００ｍｍであるＳｕｐｅｌｃｏ　ＬＣＡＢＺ＋＋カラムである。固定相粒子サイズは５μｍである。

溶媒：

Ａ：水性溶媒＝水＋０．１％ギ酸

Ｂ：有機溶媒＝ＭｅＣＮ：水９５：５＋０．０５％ギ酸

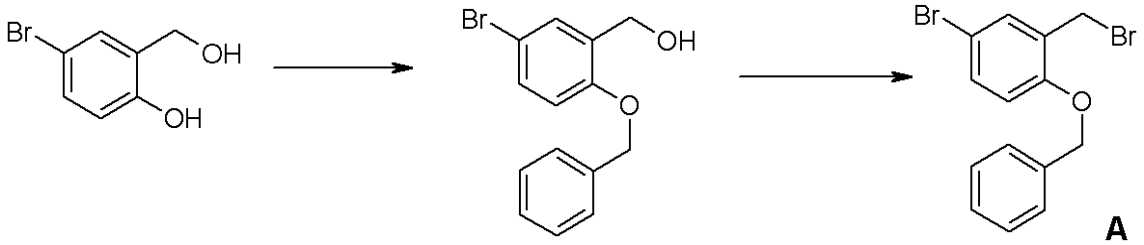
構成溶媒＝ＭｅＯＨ：水８０：２０＋５０ｍＭ酢酸アンモニウム

注射針リンス溶媒＝ＭｅＯＨ：水：ＤＭＳＯ　８０：１０：１０

【００６７】

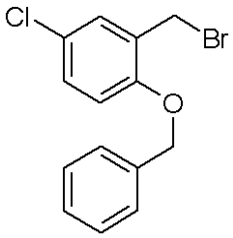
使用される方法は、興味のある化合物の分析保持時間に依存する。１０分の勾配とそれ

に続くカラムフラッシュおよび再平衡工程を含む１５分実行時間である。
ＭＤＰ　１．５－２．２＝０－３０％Ｂ
ＭＤＰ　２．０－２．８＝５－３０％Ｂ
ＭＤＰ　２．５－３．０＝１５－５５％Ｂ
ＭＤＰ　２．８－４．０＝３０－８０％Ｂ
ＭＤＰ　３．８－５．５＝５０－９０％Ｂ
流量：
流量　２０ｍｌ／分
【００６８】
一般法
４－ブロモ－２－（ブロモメチル）フェニルフェニルメチルエーテル（中間体Ａ）の調製
【化２０】



ａ）｛５－ブロモ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メタノール
４－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）フェノール（１０．１５ｇ、５０ミリモル）をエタノール（１００ｍｌ）および２Ｍ水酸化ナトリウム（２７．５ｍｌ、５５ミリモル）中に溶解させた。結果として得られる溶液を１０分間撹拌した。臭化ベンジル（５．９５ｍｌ、５０ミリモル）のエタノール（１００ｍｌ）中溶液をゆっくりと添加し、結果として得られる溶液を室温で一夜撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合した有機層を連続して、$NaHCO_3$の飽和溶液および水で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、蒸発乾固させた。ジクロロメタンを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、無色油状物として標記化合物を得た（１３．８ｇ、９４％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１９（１Ｈ、ｔ）、４．７１（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ）、５．１０（２Ｈ、ｓ）、６．８２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ）、７．３４－７．４７（７Ｈ、ｍ）。
ｂ）４－ブロモ－２－（ブロモメチル）フェニルフェニルメチルエーテル（中間体Ａ）
｛５－ブロモ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メタノール（５．４１ｇ、１８．４４ミリモル）のジクロロメタン（３０ｍｌ）中溶液を窒素下で撹拌し、－１０℃に冷却した（氷／アセトン）。三臭化リン（４．９９ｇ、１．７５ｍｌ、１８．４４ミリモル）のジクロロメタン（１５ｍｌ）中溶液をゆっくりと－１０℃で添加し、混合物を－７℃に温め、１５分間撹拌した。反応を次いで室温に温め、窒素下で一夜撹拌した。反応混合物を冷却し（氷／水浴）、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１５．５ｍｌ）を次いでゆっくりと添加し、混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。有機相を分離し、水で洗浄し、次いで乾燥し（Na_2SO_4）、蒸発乾固させた。ジエチルエーテルを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製して、白色固体として標記化合物を得た（５．５３ｇ、８４％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：４．５４（２Ｈ、ｓ）、５．１５（２Ｈ、ｓ）、６．８１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．３３－７．４８（７Ｈ、ｍ）。
次の実施例を、一般法１（ｂ）を用いて、｛５－クロロ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メタノールから調製した。
４－クロロ－２－（ブロモメチル）フェニル　フェニルメチルエーテル

【化２１】



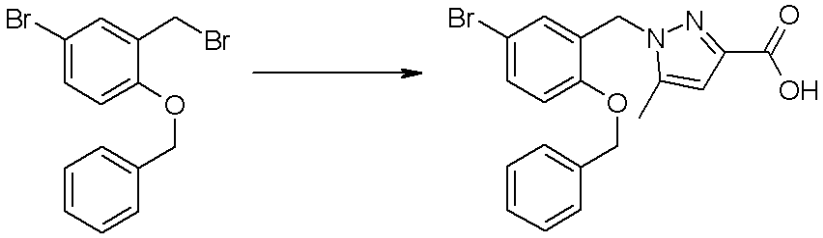
ｔ＝３．２７、イオンは観察されない。

【００６９】

一般法２

実施例１：１－（｛５－ブロモ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸

【化２２】



１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸メチル（１２．６１ｍｇ、０．１ミリモル）をカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのエタノール中０．１０５Ｍ溶液（１ｍｌ、１１．７８ｍｇ、０．１０５ミリモル）中に溶解させた。室温で５分間撹拌後、４－ブロモ－２－（ブロモメチル）フェニルフェニルメチルエーテルのエタノール中０．１Ｍ溶液（１ｍｌ、３５．６ｍｇ、０．１ミリモル）を添加し、結果として得られる溶液を撹拌し、窒素下、６０℃で４時間加熱した。冷却後、混合物をエタノール（１ｍｌ）で希釈し、水酸化リチウムの水中０．５Ｍ溶液（１ｍｌ、１１．９７ｍｇ、０．５ミリモル）を添加した。混合物を４０℃で一夜撹拌した。冷却後、２Ｍ塩酸（０．３ｍｌ、０．６ミリモル）を添加し、混合物を水で希釈した。ジクロロメタンを添加し、混合物を激しく撹拌した。有機層を分離し、溶媒を真空中で除去した。残留物を質量管理自動精製により精製して、標記化合物を得た。

１－（｛５－ブロモ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸：

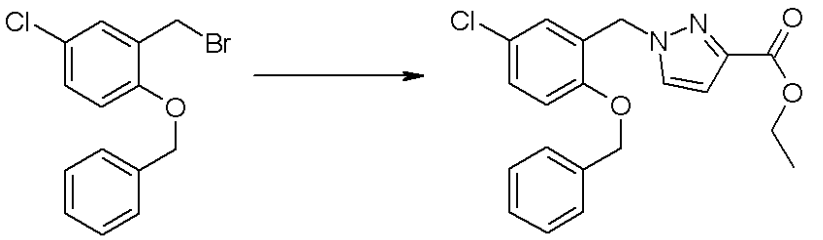
（１０．７ｍｇ、２７．６％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：５．０８（２Ｈ、ｓ）、５．３４（２Ｈ、ｓ）、６．７２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ）、６．９２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）、７．３０－７．３９（６Ｈ、ｍ）、７．４５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）。

ｔ＝３．３８、［ＭＨ＋］３８７、３８９［ＭＨ－］３８５、３８７。

１－（｛５－クロロ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル

【化２３】



１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル（１３．０ｇ、９３ミリモル）をジ

メチルホルムアミド（２００ｍｌ）中に溶解させた。炭酸カリウム（３２ｇ、２３２ミリモル）を溶液に添加し、続いて４－クロロ－２－（ブロモメチル）フェニルフェニルメチルエーテル（２９ｇ、９３ミリモル）を添加し、反応混合物をアルゴン下、室温で一夜撹拌した。水および酢酸エチルを添加し、層を分離した。水性相を酢酸エチルで再抽出した。有機相を合し、水、続いて食塩水で洗浄した。抽出物を乾燥し（Na_2SO_4）、蒸発させた。残留物をバイオテージ（１５～２５％酢酸エチル：ヘキサン）上で精製して、標記化合物を得た

１－（｛５－クロロ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル：

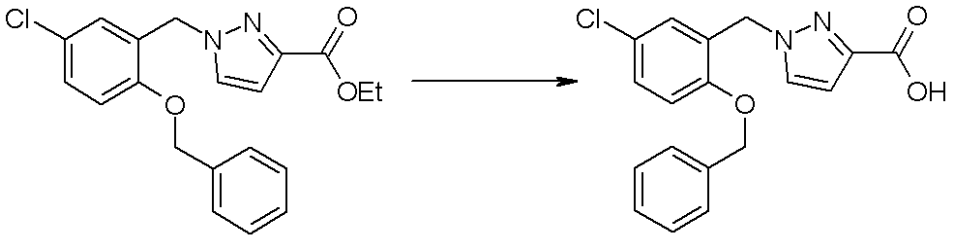
（１３．９０ｇ、４０％）。

ｔ＝３．４０、イオンは観察されない。

【００７０】

実施例２：１－（｛５－クロロ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸

【化２４】



１－（｛５－クロロ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル（１３．９ｇ、３７．５ミリモル）をエタノール（１５０ｍｌ）および２Ｍ水酸化ナトリウム（４５ｍｌ、９０ミリモル）中に溶解させた。この混合物を還流温度で４時間撹拌した。エタノールを蒸発させ、混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。これを２Ｍ塩酸で酸性にし、相を分離した。水性相を酢酸エチルで再抽出し、有機層を合し、乾燥し（Na_2SO_4）、蒸発乾固させて、白色固体として標記化合物を得た（１２．０９ｇ、９４％）。

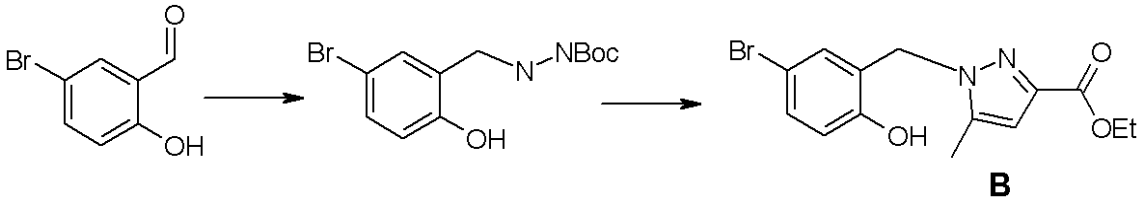
ｔ＝２．９８、［ＭＨ－］３４１。

【００７１】

一般法３

１－［（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（中間体Ｂ）の調製

【化２５】



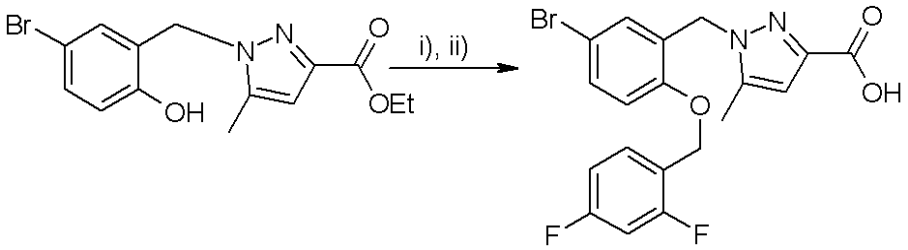
B

ａ）２－［（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］ヒドラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル

５－ブロモ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（４．０２ｇ、２０ミリモル）をジクロロメタン（１００ｍｌ）中に溶解させた。Ｔｅｒｔ－ブチルカルバゼート（２．６４ｇ、２０ミリモル）および酢酸（１．１４ｍｌ、１．２ｇ、２０ミリモル）を添加し、混合物を窒素下、３０分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２．７２ｇ、６０ミリモル）を数回に分けて添加し、結果として得られた懸濁物を次いで窒素下で一夜撹拌した。２Ｍ塩酸（３０ｍｌ、６０ミリモル）を添加し、結果として得られた溶液をジクロロメタンおよび水で希釈した。有機相を分離し、連続して食塩水および水で洗浄し、

次いで乾燥し（Na_2SO_4）、蒸発乾固させて、白色固体として標記化合物を得た（６．０１ｇ、９４．７％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：１．４８（９Ｈ、ｓ）、４．１３（２Ｈ、ｓ）、４．４０（１Ｈ、ｂｒ　ｓ）、６．１５（１Ｈ、ｂｒ　ｓ）、６．７８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．１６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．２６Ｈｚ）、７．２９－７．３２（１Ｈ、ｍ）、９．２８（１Ｈ、ｂｒ　ｓ）。
ｔ＝３．１１、［ＭＨ＋］３１７、３１９［ＭＨ－］３１５、３１７。
【００７２】
ｂ）１－［（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（中間体Ｂ）

トリフルオロ酢酸（２０ｍｌ）を、ジクロロメタン（４０ｍｌ）中２－［（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］ヒドラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（３．２ｇ、１０ミリモル）に添加し、反応混合物を、窒素下、室温で一夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた残留物を酢酸（２０ｍｌ）中に再溶解させた。得られた溶液を、２，４－ジオキソペンタン酸エチル（１．４０ｍｌ、１．５８ｇ、１０ミリモル）の酢酸（１０ｍｌ）中溶液に滴下し、反応混合物を窒素下、還流温度で１時間加熱した。冷却により結晶化した標記化合物を濾過し、酢酸で洗浄し、真空下で乾燥して、白色結晶として標記化合物を得た（１．８５ｇ、５４．７％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：１．３９（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．１５Ｈｚ）、２．４１（３Ｈ、ｓ）、４．３４－４．４０（２Ｈ、ｑ）、５．１８（２Ｈ、ｓ）、６．５８（１Ｈ、ｓ）、６．８８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ）、７．２４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ）、７．３３（１Ｈ、ｍ）、９．５６（１Ｈ、ｂｒ　ｓ）。
ｔ＝３．１７、［ＭＨ＋］３３９、３４１［ＭＨ－］３３７、３３９。
【００７３】
一般法４
実施例３：１－［（５－ブロモ－２－｛［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
【化２６】

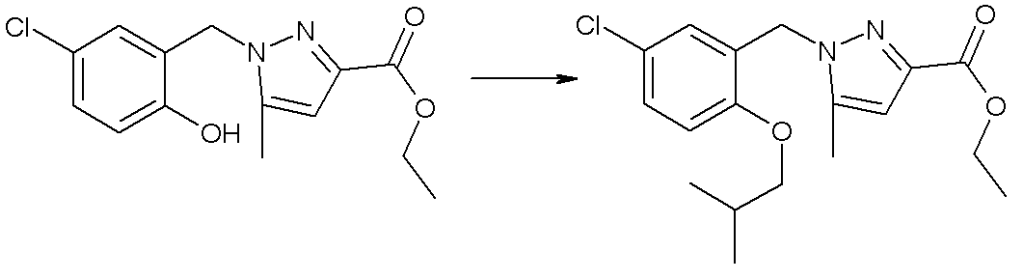


１－［（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（１６．９５ｍｇ、０．０５ミリモル）をエタノール（０．５ｍｌ）および２Ｍ水酸化ナトリウム（０．０２７５ｍｌ、０．０５５ミリモル）中に溶解させ、室温で５分間撹拌した。１－（ブロモメチル）－２，４－ジフルオロベンゼン（１０．３５ｍｇ、０．０５ミリモル）のエタノール（０．５ｍｌ）中溶液を添加し、反応混合物を窒素下、７０℃で一夜加熱した。冷却後、混合物をエタノール（０．５ｍｌ）で希釈し、水酸化リチウムの水中０．５Ｍ溶液（０．５ｍｌ、５．９９ｍｇ、０．２５ミリモル）を添加した。混合物を４０℃で３時間撹拌した。冷却後、２Ｍ塩酸（０．１５ｍｌ、０．３ミリモル）を添加し、混合物を水で希釈した。ジクロロメタンを添加し、混合物を激しく撹拌した。有機層を分離し、溶媒を真空中で除去した。残留物を質量管理自動精製により精製して、標記化合物を得た（１８．４ｍｇ、８４．２％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１３（３Ｈ、ｓ）、５．１０（２Ｈ、ｓ）、５．２７（２Ｈ、ｓ）、６．５５（１Ｈ、ｓ）、６．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）、６．８９－６．９７（３Ｈ、ｍ）、７．３６－７．４６（２Ｈ、ｍ）。
ｔ＝３．４８、［ＭＨ＋］４３７、４３９［ＭＨ－］４３５、４３７

【００７４】

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

【化２７】

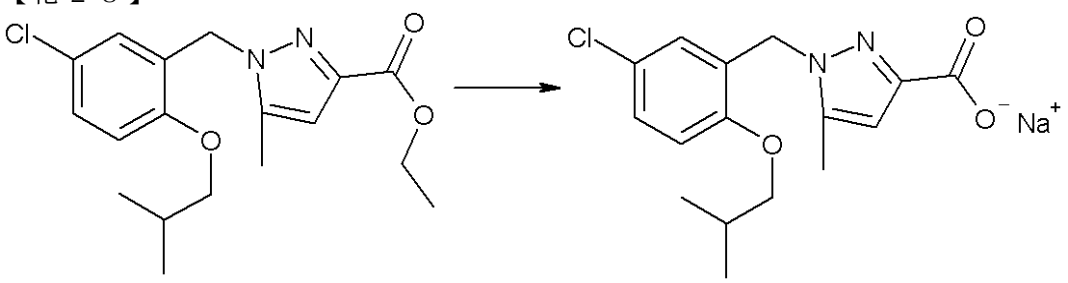


１－［（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（２５．８２ｇ、０．０８８モル）、炭酸カリウム（０．１７６モル、２４．３ｇ）、臭化イソブチル（０．１３２モル、１４．２ｍｌ）の混合物をジメチルホルムアミド（１７５ｍｌ）中、１１６℃で１６時間撹拌した。この後、さらに臭化イソブチル（０．０４４モル、４．７ｍｌ）を添加し、反応を２時間続けた。これを蒸発させて固体を得、次いで酢酸エチル（５００ｍｌ）および水（２００ｍｌ）間で分配した。水性物を留去し、有機物を、２回水（１００ｍｌ）で、１回食塩水（５０ｍｌ）で洗浄し、その後、蒸発させて固体を得、ヘキサン／酢酸エチル（４／１）を用いてこれをフラッシュクロマトグラフィーにかけて、標記化合物を得た（２９．１２ｇ）　ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　３５１および３５３、Ｒｔ＝３．４７分。

【００７５】

実施例４：１－（｛５－クロロ－２－［（２－メチルプロピル）オキシ］フェニル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸ナトリウム

【化２８】



１－（｛５－クロロ－２－［（２－メチルプロピル）オキシ］フェニル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（０．０８３モル、２９．１２ｇ）をエタノール（３３０ｍｌ）および２Ｎ　水酸化ナトリウム（１００ｍｌ）中、９５℃で１．５時間撹拌した。これを室温に冷却し、蒸発させて固体を得た。これをＥｔＯＡｃ（５００ｍｌ）および水（２００ｍｌ）間で分配した。酢酸エチル層の一部（５ｍｌ）をとり、食塩水（２ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させて、標記化合物（０．２２５ｇ）を得た。ＬＣ／ＭＳ［Ｍ＋Ｎａ］３４５および３４７、Ｒｔ＝２．分。

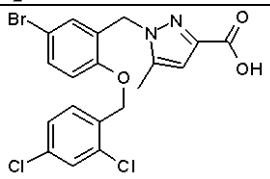
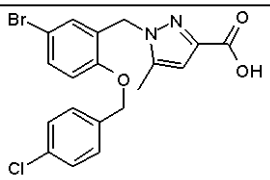
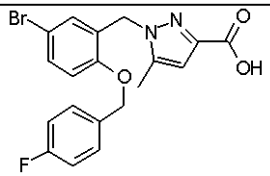
【００７６】

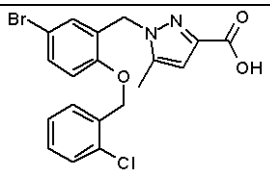
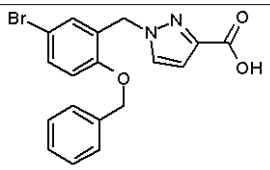
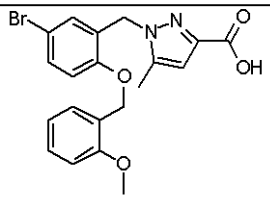
位置異性体：位置異性体を形成することができる（一般法２および３）単離された構造の解明を、ＮＭＢＣ（異核多結合関係）；ｎＯｅ（核オーバーハウザー効果）ＮＭＲ技術のいずれかを用いることにより決定した。

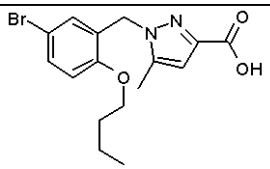
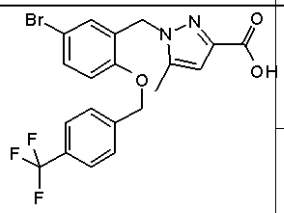
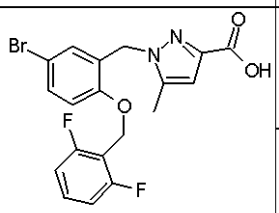
【００７７】

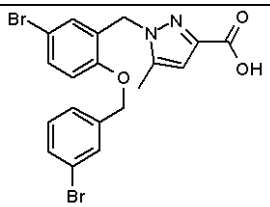
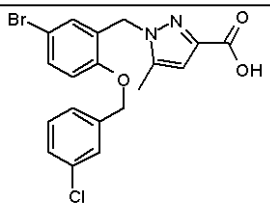
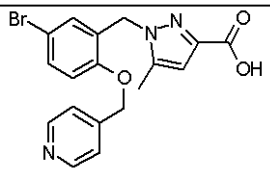
次の実施例は、中間体Ａまたは中間体Ｂのいずれか、および方法２または４、および他の適当な出発物質から調製した。

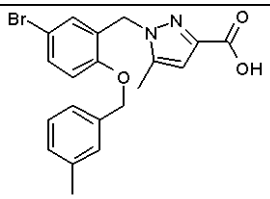
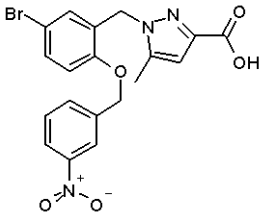
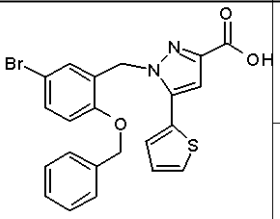
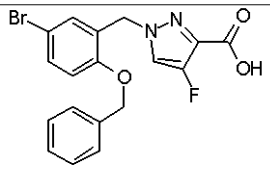
【表３】

5		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（２，４－ジクロロベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１５（３Ｈ、ｓ）、５．１３（２Ｈ、ｓ）、５．３１（２Ｈ、ｓ）、６．５７（１Ｈ、ｓ）、６．８０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、６．８６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２８（１Ｈ、ｍ）、７．３５（１Ｈ、ｍ）、７．３９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．４３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．８４、［ＭＨ＋］４６７、４６９、４７１［ＭＨ－］４６９、４７１、４７３
		方法	Ｂおよび方法４
6		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（４－クロロベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１６（３Ｈ、ｓ）、５．１０（２Ｈ、ｓ）、５．３２（２Ｈ、ｓ）、６．５７（１Ｈ、ｓ）、６．９１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ）、６．９９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．３８－７．４０（５Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．６０、［ＭＨ＋］４３５、４３７　［ＭＨ－］４３３、４３５
		方法	Ｂおよび方法４
7		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（４－フルオロベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１４（３Ｈ、ｓ）、５．０９（２Ｈ、ｓ）、５．３０（２Ｈ、ｓ）、６．５７（１Ｈ、ｓ）、６．９２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）、７．００（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．１０（２Ｈ、ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．３８－７．４４（３Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．４４、［ＭＨ＋］４１９、４２１［ＭＨ－］４１７、４１９
		方法	Ｂおよび方法４

8		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（２－クロロベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１３（３Ｈ、ｓ）、５．１７（２Ｈ、ｓ）、５．３２（２Ｈ、ｓ）、６．５６（１Ｈ、ｓ）、６．８０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ）、６．８８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２５－７．４３（５Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．６６、［ＭＨ＋］４３５、４３７［ＭＨ－］４３３、４３５
		方法	Ｂおよび一般法４
9		名称	１－［２－（ベンジルオキシ）－５－ブロモベンジル］－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：５．０８（２Ｈ、ｓ）、５．３４（２Ｈ、ｓ）、６．７２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ）、６．９２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）、７．３０－７．３９（６Ｈ、ｍ）、７．４５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３８、［ＭＨ＋］４８７、４８９［ＭＨ－］４８５、４８７
		方法	Ａおよび方法２
10		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（２－メトキシベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１２（３Ｈ、ｓ）、３．８３（３Ｈ、ｓ）、５．１０（２Ｈ、ｓ）、５．２８（２Ｈ、ｓ）、６．５４（１Ｈ、ｓ）、６．８５（１Ｈ、ｄ）、６．９１－６．９６（３Ｈ、ｍ）、７．２８－７．３５（３Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５２、［ＭＨ＋］４３１、４３３［ＭＨ－］４２９、４３１
		方法	Ｂおよび方法４

11		名称	１－（５－ブロモ－２－ブトキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：０．９６（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ）、１．４３－１．５２（２Ｈ、ｍ）、１．７３－１．８０（２Ｈ、ｍ）、２．２１（３Ｈ、ｓ）、３．９９（２Ｈ、ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ）、５．２８（２Ｈ、ｓ）、６．５８（１Ｈ、ｓ）、６．７０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ）、６．７８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２９－７．３２（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５５、［ＭＨ＋］３６７、３６９［ＭＨ－］３６５、３６７
		方法	Ｂおよび方法４
12		名称	１－（５－ブロモ－２－｛［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］オキシ｝ベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：２．１８（３Ｈ、ｓ）、５．２３（２Ｈ、ｓ）、５．３６（２Ｈ、ｓ）、６．５８（１Ｈ、ｓ）、６．９１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ）、７．００（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．３８－７．４１（１Ｈ、ｍ）、７．５９（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．６８（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．６１、［ＭＨ＋］４６９、４７１［ＭＨ－］４６７、４６９
		方法	Ｂおよび方法４
13		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（２，６－ジフルオロベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：２．０８（３Ｈ、ｓ）、５．１８（２Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、６．５０（１Ｈ、ｓ）、６．９４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）、７．０４（２Ｈ、ｔ、Ｊ＝８Ｈｚ）、７．１４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．４３－７．５０（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．４３、［ＭＨ＋］４３７、４３９［ＭＨ－］４３５、４３７
		方法	Ｂおよび方法４

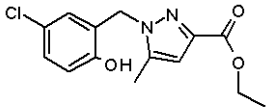
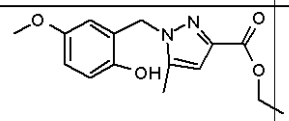
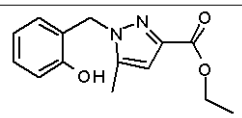
14		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（３－ブロモベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１６（３Ｈ、ｓ）、５．０８（２Ｈ、ｓ）、５．３１（２Ｈ、ｓ）、６．５８（１Ｈ、ｓ）、６．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２４－７．５０（５Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．６４、［ＭＨ＋］４７９、４８１、４８３［ＭＨ－］４７７、４７９、４８１
		方法	Ｂおよび方法４
15		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（３－クロロベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１６（３Ｈ、ｓ）、５．０８（２Ｈ、ｓ）、５．３１（２Ｈ、ｓ）、６．５８（１Ｈ、ｓ）、６．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２７－７．３６（５Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５９、［ＭＨ＋］４３５、４３７［ＭＨ－］４３３、４３５
		方法	Ｂおよび方法４
16		名称	１－［５－ブロモ－２－（ピリジン－４－イルメトキシ）ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．２３（３Ｈ、ｓ）、５．２２（２Ｈ、ｓ）、５．４０（２Ｈ、ｓ）、６．６１（１Ｈ、ｓ）、６．８７－６．８９（２Ｈ、ｍ）、７．３５－７．３８（１Ｈ、ｍ）、７．５１（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝５．２７Ｈｚ）、８．５３（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝４．５２Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝２．５８、［ＭＨ＋］４０２、４０４［ＭＨ－］４００、４０２
		方法	Ｂおよび方法４

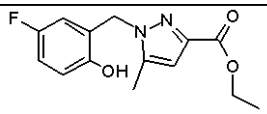
17		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（３－メチルベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１２（３Ｈ、ｓ）、２．３３（３Ｈ、ｓ）、５．０３（２Ｈ、ｓ）、５．２９（２Ｈ、ｓ）、６．５６（１Ｈ、ｓ）、６．８０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ）、６．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．１１－７．２５（４Ｈ、ｍ）、７．３０－７．３３（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５８、［ＭＨ＋］４１５、４１７［ＭＨ－］４１３、４１５
		方法	Ｂおよび方法４
18		名称	１－｛５－ブロモ－２－［（３－ニトロベンジル）オキシ］ベンジル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３９、［ＭＨ＋］４４６、４４８［ＭＨ－］４４４、４４６
		方法	Ｂおよび方法４
19		名称	１－［２－（ベンジルオキシ）－５－ブロモベンジル］－５－チエン－２－イル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：５．０６（２Ｈ、ｓ）、５．５０（２Ｈ、ｓ）、６．７４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ）、６．８８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、６．９５（１Ｈ、ｓ）、７．００－７．０２（２Ｈ、ｍ）、７．２７－７．３４（６Ｈ、ｍ）、７．４３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．８３、［ＭＨ＋］４６９、４７１［ＭＨ－］４６７、４６９
		方法	Ａおよび方法２
20		名称	１－［２－（ベンジルオキシ）－５－ブロモベンジル］－４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：５．０７（２Ｈ、ｓ）、５．２３（２Ｈ、ｓ）、６．９０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２９－７．４０（８Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．４８、［ＭＨ＋］４０５、４０７［ＭＨ－］４０３、４０５
		方法	Ａおよび方法２

【００７８】

次の中間体を方法３に従って適当な出発物質から調製した。

【表４】

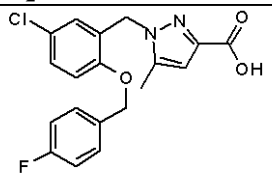
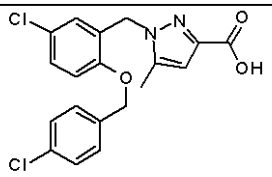
C		名称	１－［（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：１．２６（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）、２．２７（３Ｈ、ｓ）、４．２４（２Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）、５．２３（２Ｈ、ｓ）、６．５８（１Ｈ、ｓ）、６．６４（１Ｈ、ｓ）、６．８６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ）、７．１７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ）、１０．１８（１Ｈ、ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．１０、［ＭＨ＋］２９５、２９７、［ＭＨ－］２９５、２９３
		方法	方法３
D		名称	１－｛［２－ヒドロキシ－５－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：１．３９（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、２．４０（３Ｈ、ｓ）、３．７５（３Ｈ、ｓ）、４．３７（２Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、６．５７（１Ｈ、ｓ）、６．７０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ）、６．８１（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝３．０および８．９Ｈｚ）、７．９３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ）、８．６５－８．７８（１Ｈ、ｂｒ　ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝２．８３、［ＭＨ＋］２９１、［ＭＨ－］２８９
		方法	方法３
E		名称	１－［（２－ヒドロキシフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：１．３９（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、２．４０（３Ｈ、ｓ）、４．３７（２Ｈ、ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、５．２５（２Ｈ、ｓ）、６．５７（１Ｈ、ｓ）、６．８５－６．８９（１Ｈ、ｍ）、６．９９（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝７．３および１．０Ｈｚ）、７．１４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝７．５および１．５Ｈｚ）、７．２４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝１．８および８．０Ｈｚ）、９．２２（１Ｈ、ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝２．８５、［ＭＨ＋］２６１
		方法	方法３

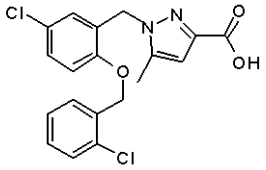
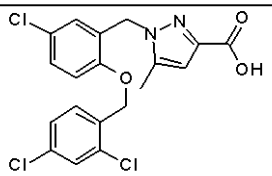
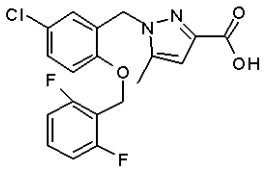
F		名称	１－［（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：１．３９（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、２．４０（３Ｈ、ｓ）、４．３７（２Ｈ、ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、５．２０（２Ｈ、ｓ）、６．５９（１Ｈ、ｓ）、６．８２（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．０および７．５Ｈｚ）、６．９３（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝２．９２、［ＭＨ＋］２７９、２８０
		方法	方法３

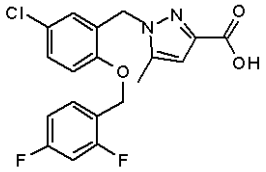
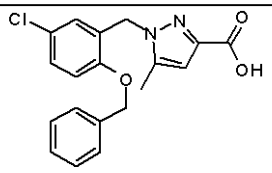
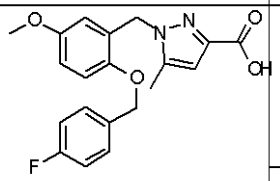
【００７９】

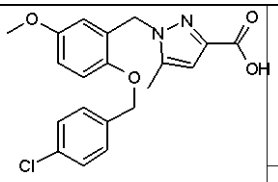
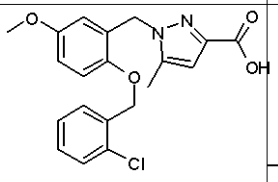
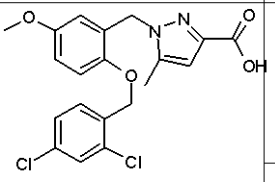
次の例を方法４に従って、中間体Ｃ、Ｄ、ＥまたはＦのいずれかから調製した。

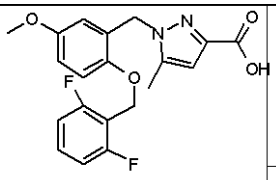
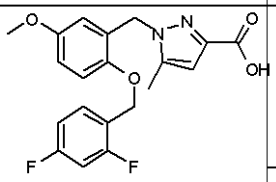
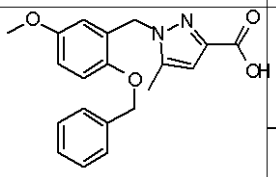
【表５】

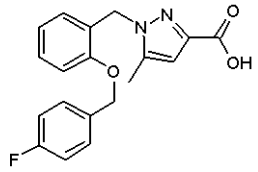
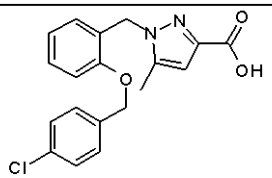
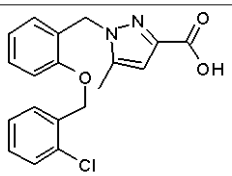
21		名称	１－［（５－クロロ－２－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：２．１６（３Ｈ、ｓ）、５．０４（２Ｈ、ｓ）、５．３３（２Ｈ、ｓ）、６．６７（１Ｈ、ｓ）、６．７１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．１０（２Ｈ、ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２２（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．５Ｈｚ）、７．３６（２Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝５．３および３．０Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３７、［ＭＨ＋］３７５、３７７、［ＭＨ－］３７３、３７５
		方法	Ｃおよび方法４
22		名称	１－［（５－クロロ－２－｛［（４－クロロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：２．１５（３Ｈ、ｓ）、５．１０（２Ｈ、ｓ）、５．３１（２Ｈ、ｓ）、６．５７（１Ｈ、ｓ）、６．７６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、７．０３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．５Ｈｚ）、７．３５－７．４０（４Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５１、［ＭＨ＋］３９１、３９３、［ＭＨ－］３８９、３９１
		方法	Ｃおよび方法４

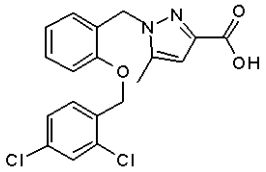
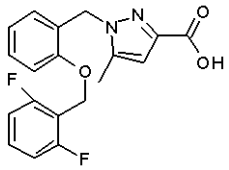
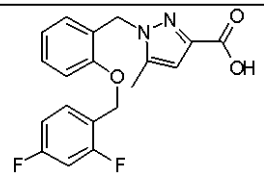
23		名称	１－［（５－クロロ－２－｛［（２－クロロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１９（３Ｈ、ｓ）、５．１９（２Ｈ、ｓ）、５．４０（２Ｈ，ｓ）、６．６７（１Ｈ、ｓ）、６．７９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２２（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．３Ｈｚ）、７．３０－７．３２（２Ｈ、ｍ）、７．４３－７．４５（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５３、［ＭＨ＋］３９１、３９３、［ＭＨ－］３８９、３９１
		方法	Ｃおよび方法４
24		名称	１－［（５－クロロ－２－｛［（２，４－ジクロロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１３（３Ｈ、ｓ）、５．２０（２Ｈ、ｓ）、５．２７（２Ｈ、ｓ）、６．４８（１Ｈ，ｓ）、６．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、７．１６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．３８（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．５Ｈｚ）、７．４５（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．３および２．０Ｈｚ）、７．６２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．７１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．７５、［ＭＨ＋］４２５、４２７、４２９、［ＭＨ－］４２３、４２５、４２７
		方法	Ｃおよび方法４
25		名称	１－［（５－クロロ－２－｛［（２，６－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１３（３Ｈ、ｓ）、５．１７（２Ｈ、ｓ）、５．２７（２Ｈ、ｓ）、６．６３（１Ｈ，ｓ）、６．７３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ），６．９５－７．０２（３Ｈ、ｍ）、７．２５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、７．３４－７．４１（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３６、［ＭＨ＋］３９３，３９５、［ＭＨ－］３９１、３９３
		方法	Ｃおよび方法４

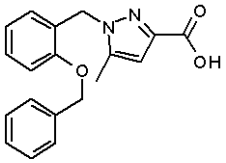
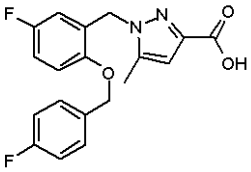
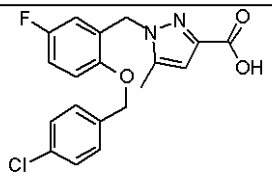
26		名称	１－［（５－クロロ－２－｛［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１７（３Ｈ、ｓ）、５．０９（２Ｈ、ｓ）、５．３３（２Ｈ、ｓ）、６．６６（１Ｈ，ｓ）、６．７１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、６．８６－６．９４（３Ｈ、ｍ）、７．２４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．５Ｈｚ）、７．３６－７．４２（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３９、［ＭＨ＋］３９３，３９５、［ＭＨ－］３９１、３９３
		方法	Ｃおよび方法４
27		名称	１－（｛５－クロロ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１６　（３Ｈ、ｓ）、５．０９（２Ｈ、ｓ）、５．３６（２Ｈ、ｓ）、６．６７（１Ｈ，ｓ）、６．７１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２１（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．５Ｈｚ）、７．３６－７．４３（５Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３５、［ＭＨ＋］３５７、３５９、［ＭＨ－］、３５５、３５７
		方法	Ｃおよび方法４
28		方法	１－｛［２－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］オキシ｝－５－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１５（３Ｈ、ｓ）、３．６８（３Ｈ、ｓ）、５．０１（２Ｈ、ｓ）、５．３６（２Ｈ、ｓ）、６．３４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ）、６．６５（１Ｈ、ｓ）、６．７７（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および３．０Ｈｚ）、６．８７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．０６－７．１１（２Ｈ、ｍ）、７．３５－７．３９（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２０、［ＭＨ＋］３７１、［ＭＨ－］３６９
		方法	Ｄおよび方法４

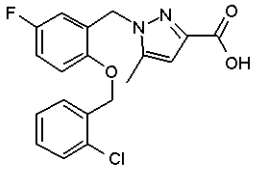
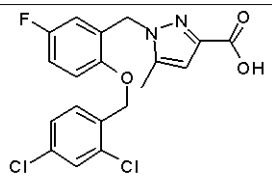
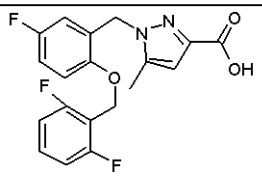
29		名称	１－｛［２－｛［（４－クロロフェニル）メチル］オキシ｝－５－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１７（３Ｈ、ｓ）、３．６８（３Ｈ、ｓ）、５．０２（２Ｈ、ｓ）、５．３７（２Ｈ、ｓ）、６．３３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ）、６．６６（１Ｈ、ｓ）、６．７６（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および３．０Ｈｚ）、６．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ）、７．３２－７．３８（４Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３６、［ＭＨ＋］３８７、３８９、［ＭＨ－］３８５、３８７
		方法	Ｄおよび方法４
30		名称	１－｛［２－｛［（２－クロロフェニル）メチル］オキシ｝－５－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１８（３Ｈ、ｓ）、３．６８（３Ｈ、ｓ）、５．１６（２Ｈ、ｓ）、５．４２（２Ｈ、ｓ）、６．３３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ）、６．６５（１Ｈ、ｓ）、６．７８（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および３．０Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ）、７．２９－７．３１（２Ｈ、ｍ）、７．４２－７．４４（１Ｈ、ｍ）、７．４７－７．４９（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３６、［ＭＨ＋］３８７、３８９、［ＭＨ－］３８５、３８７
		方法	Ｄおよび方法４
31		名称	１－｛［２－｛［（２，４－ジクロロフェニル）メチル］オキシ｝－５－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１３（３Ｈ、ｓ）、３．６４（３Ｈ、ｓ）、５．１２（２Ｈ、ｓ）、５．２７（２Ｈ、ｓ）、６．３３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ）、６．４６（１Ｈ、ｓ）、６．８６（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝９．０および３．３Ｈｚ）、７．０４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．４４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．３および２．０Ｈｚ）、７．６３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３）、７．６８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ）

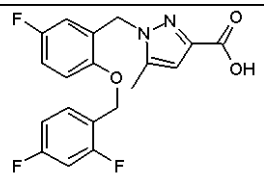
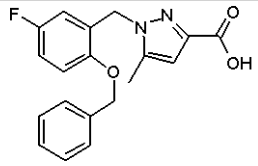
32		名称	１－｛［２－｛［（２，６－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝－５－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１２（３Ｈ、ｓ）、３．６８（３Ｈ、ｓ）、５．１３（２Ｈ、ｓ）、５．３０（２Ｈ、ｓ）、６．３４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ）、６．６１（１Ｈ、ｓ）、６．８０（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および３．０Ｈｚ）、６．９３－７．０３（３Ｈ、ｍ）、７．３２－７．３９（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２０、［ＭＨ＋］３８９、［ＭＨ－］３８７
		方法	Ｉ２および方法４
33		名称	１－｛［２－｛［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝－５－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１０（３Ｈ、ｓ）、３．６４（３Ｈ、ｓ）、５．０８（２Ｈ、ｓ）、５．２０（２Ｈ、ｓ）、６．３３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ）、６．４６（１Ｈ、ｓ）、６．８５（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝９．０および３．３Ｈｚ）、７．０５－７．０９（２Ｈ、ｍ）、７．２１－７．２７（１Ｈ、ｍ）、７．５６－７．６２（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２３、［ＭＨ＋］３８９、［ＭＨ－］３８７
		方法	Ｄおよび方法４
34		名称	５－メチル－１－（｛５－（メチルオキシ）－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１４（３Ｈ、ｓ）、３．６８（３Ｈ，ｓ）、５．０６（２Ｈ、ｓ）、５．３８（２Ｈ、ｓ）、６．３４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ）、６．６５（１Ｈ、ｓ）、６．７７（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝９．０および３．０Ｈｚ）、６．８９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ）、７．３５－７．４１（５Ｈ，ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．１８，　［ＭＨ＋］　３５３，　［ＭＨ－］　３５１
		方法	Ｄおよび方法４

35		名称	１－［（２－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１５（３Ｈ、ｓ）、５．１５（２Ｈ、ｓ）、５．２８（２Ｈ、ｓ）、６．４８（１Ｈ、ｓ）、６．７６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ）、６．８９－６．９２（１Ｈ、ｍ）、７．１１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ）、７．１８－７．２３（１Ｈ、ｍ）、７．２５－７．２９（１Ｈ、ｍ）、７．４８－７．５２（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２１、［ＭＨ＋］３４１、［ＭＨ－］３３９
		方法	Ｅおよび方法４
36		名称	１－［（２－｛［（４－クロロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１７（３Ｈ、ｓ）、５．０８（２Ｈ、ｓ）、５．３９（２Ｈ、ｓ）、６．６６（１Ｈ、ｓ）、６．７７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ）、６．９０－６．９３（２Ｈ、ｍ）、７．２４－７．２６（２Ｈ、ｍ）、７．３３－７．３９（４Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３８、［ＭＨ＋］３５７、３５９、［ＭＨ－］３５５、３５７
		方法	Ｅおよび方法４
37		名称	１－［（２－｛［（２－クロロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１８（３Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、５．４４（２Ｈ、ｓ）、６．６５（１Ｈ、ｓ）、６．７７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ）、６．９１－６．９８（２Ｈ、ｍ）、７．２６－７．３２（３Ｈ、ｍ）、７．４３－７．４９（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３８、［ＭＨ＋］　３５７、３５９、［ＭＨ－］　３５５、３５７
		方法	Ｅおよび方法４

38		名称	１－［（２－｛［（２，４－ジクロロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１９（３Ｈ、ｓ）、５．１７（２Ｈ、ｓ）、５．４４（２Ｈ、ｓ）、６．６６（１Ｈ、ｓ）、６．７６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ）、６．９１－６．９５（２Ｈ、ｍ）、７．２５－７．３１（２Ｈ、ｍ）、７．４２－７．４６（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５８、［ＭＨ＋］３９１、３９３、［ＭＨ－］３８９、３９１
		方法	Ｅおよび方法４
39		名称	１－［（２－｛［（２，６－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１２（３Ｈ、ｓ）、５．１８（２Ｈ、ｓ）、５．３２（２Ｈ、ｓ）、６．６１（１Ｈ、ｓ）、６．８０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ）、６．９１－６．９９（３Ｈ、ｍ）、７．０８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．２９－７．３９（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．１８、［ＭＨ＋］３５９、［ＭＨ－］３５７
		方法	Ｅおよび方法４
40		名称	１－［（２－｛［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１０（３Ｈ、ｓ）、５．１６（２Ｈ、ｓ）、５．２３（２Ｈ、ｓ）、６．４６（１Ｈ、ｓ）、６．７９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ）、６．９２－６．９５（１Ｈ、ｍ）、７．０９－７．１８（２Ｈ、ｍ）、７．２９－７．３４（２Ｈ、ｍ）、７．６１－７．６７（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２５、［ＭＨ＋］３５９、［ＭＨ－］３５７
		方法	Ｅおよび方法４

41		名称	５－メチル－１－（｛２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１５（３Ｈ、ｓ）、５．１１（２Ｈ、ｓ）、５．４１（２Ｈ、ｓ）、６．６５（１Ｈ、ｓ）、６．７８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ）、６．８９－６．９３（１Ｈ、ｍ）、６．９７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．２４－７．２８（１Ｈ、ｍ）、７．３６－７．４２（５Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．１９、［ＭＨ＋］３２３、［ＭＨ－］３２１
		方法	Ｅおよび方法４
42		名称	１－［（５－フルオロ－２－｛［（４－フルオロフェニル）メチル］オキシ｝フェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１７（３Ｈ、ｓ）、５．０４（２Ｈ、ｓ）、５．３４（２Ｈ、ｓ）、６．４６（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚおよび８．８Ｈｚ）、６．６７（１Ｈ、ｓ）、６．７１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ）、６．８７－６．９０（１Ｈ、ｍ）、６．９３－６．９８（１Ｈ、ｍ）、７．０８－７．１２（２Ｈ、ｍ）、７．３５－７．３９（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２３、［ＭＨ＋］３５９、［ＭＨ－］３５７
		方法	Ｆおよび方法４
43		名称	１－［（２－｛［（４－クロロフェニル）メチル］オキシ｝－５－フルオロフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１８（３Ｈ、ｓ）、５．０５（２Ｈ、ｓ）、５．３７（２Ｈ、ｓ）、６．４２（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝３．０および８．５Ｈｚ）、６．６７（１Ｈ、ｓ）、６．８３－６．８７（１Ｈ、ｍ）、６．９０－６．９５（１Ｈ、ｍ）、７．３２－７．３９（４Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３８、［ＭＨ＋］３７５、３７７、［ＭＨ－］３７３、３７５
		方法	Ｆおよび方法４

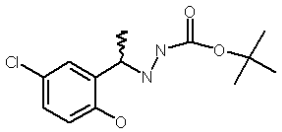
44		名称	１－［（２－｛［（２－クロロフェニル）メチル］オキシ｝－５－フルオロフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１４（３Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、５．３４（２Ｈ、ｓ）、６．４９（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝２．８および８．８Ｈｚ）、６．５６（１Ｈ、ｓ）、６．９８－７．０８（２Ｈ、ｍ）、７．３１－７．３６（２Ｈ、ｍ）、７．４４－７．４７（１Ｈ、ｍ）、７．４９－７．５１（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．３９、［ＭＨ＋］３７５、３７７、［ＭＨ－］３７３、３７５
		方法	Ｆおよび方法４
45		名称	１－［（２－｛［（２，４－ジクロロフェニル）メチル］オキシ｝－５－フルオロフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１３（３Ｈ、ｓ）、５．１８（２Ｈ、ｓ）、５．２８（２Ｈ、ｓ）、６．４８（１Ｈ、ｓ）、６．５９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．１６（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ）、７．４６（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．３および２．０Ｈｚ）、７．６４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）、７．７１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５９、［ＭＨ＋］４０９、４１１、［ＭＨ－］４０７、４０９
		方法	Ｆおよび方法４
46		名称	１－［（２－｛［（２，６－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝－５－フルオロフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１３（３Ｈ、ｓ）、５．１６（２Ｈ、ｓ）、５．３０（２Ｈ、ｓ）、６．４６（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および３．０Ｈｚ）、６．６４（１Ｈ、ｓ）、６．９５－７．０４（４Ｈ、ｍ）、７．３４－７．４１（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２１、［ＭＨ＋］３７７、［ＭＨ－］３７５
		方法	Ｆおよび方法４

47		名称	１－［（２－｛［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］オキシ｝－５－フルオロフェニル）メチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１８（３Ｈ、ｓ）、５．０９（２Ｈ、ｓ）、５．３５（２Ｈ、ｓ）、６．４５（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．８Ｈｚ）、６．６７（１Ｈ、ｓ）、６．８６－６．９８（４Ｈ、ｍ）、７．３８－７．４４（１Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２７、［ＭＨ＋］３７７、［ＭＨ－］３７５
		方法	Ｆおよび方法４
48		名称	１－（｛５－フルオロ－２－［（フェニルメチル）オキシ］フェニル｝メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		ＮＭＲ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：２．１７（３Ｈ、ｓ）、５．０８（２Ｈ、ｓ）、５．３７（２Ｈ、ｓ）、６．４４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．８および２．８Ｈｚ）、６．６７（１Ｈ、ｓ）、６．８７－６．９６（２Ｈ、ｍ）、７．３４－７．４３（５Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．２２、［ＭＨ＋］３４１、［ＭＨ－］３３９
		方法	Ｆおよび方法４

【００８０】

中間体２－［（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）エチル］－ヒドラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを方法３にしたがって適当なケトンから調製した。

【化２９】

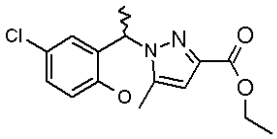


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４１（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、１．４８（９Ｈ、ｓ）、４．２１－４．２５（１Ｈ、ｍ）、６．２３（１Ｈ、ｂｒ　ｓ）、６．７７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ）、６．９６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ）、７．１１（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．６　Ｊ＝２．３Ｈｚ）

【００８１】

中間体１－［１－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－エチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル（Ｇ）を２－［（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）エチル］ヒドラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルから方法３にしたがって調製した。

【化３０】



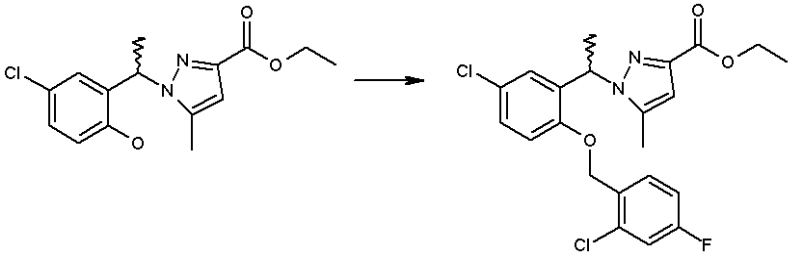
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２８（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ）、１．７１（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、２．２０（３Ｈ、ｓ）、４．２５（２Ｈ、ｄｑ、Ｊ＝２．０８　Ｊ＝７．１Ｈｚ）、５．８１（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．５６（１Ｈ、ｓ）、６．７７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、６．８４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ）、７．１４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝２．６　Ｊ＝８．６Ｈｚ）、１０．１５（１Ｈ、ｓ）。

【００８２】

一般法５

１－｛１－［５－クロロ－２－（２－クロロ－４－フルオロ－ベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル

【化３１】



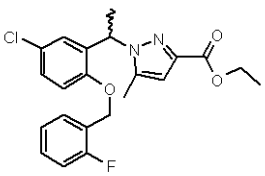
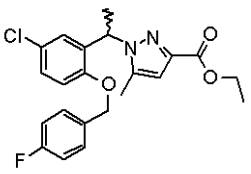
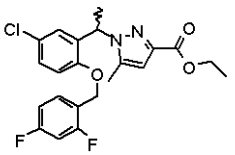
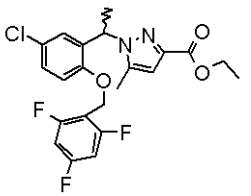
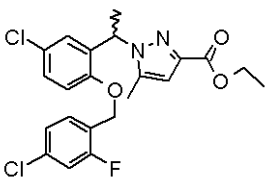
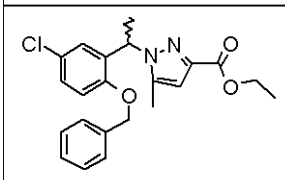
１－［１－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－エチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル（１００ｍｇ、０．３２ミリモル）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１１２ｍｇ、０．８１ミリモル）および２－クロロ－４－フルオロベンジルブロミド（７９ｍｇ、０．３６ミリモル）のアセトン（３ｍｌ）中混合物を窒素下で一夜還流させた。冷却後、固体を濾過し、溶媒を真空中で除去した。酢酸エチルの勾配（５～１０％）を含有するイソヘキサンを用いてＳＰＥ上、精製を行い、標記化合物を得た（１２０ｍｇ、７４％）。

ｔ＝３．９５、［ＭＨ＋］４５１，４５４。

【００８３】

次の１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エステルをＧから方法５に従って調製した。

【表６】

	名称	１－｛５－クロロ－２－［（２－フルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．７８、［ＭＨ＋］４１７、４１９
	方法	Ｇおよび方法５
	名称	１－｛５－クロロ－２－［（４－フルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．７７、［ＭＨ＋］４１７、４１９
	方法	Ｇおよび方法５
	名称	１－｛５－クロロ－２－［（２，４－ジフルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．８０、［ＭＨ＋］４３５、４３７［ＭＨ－］４３３
	方法	Ｇおよび方法５
	名称	１－｛５－クロロ－２－［（２，４，６－トリフルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５８、［ＭＨ＋］４５３、４５５
	方法	Ｇおよび方法５
	名称	１－｛５－クロロ－２－［（４－クロロ－２－フルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．９６、［ＭＨ＋］４５１、４５４
	方法	Ｇおよび方法５
	名称	１－｛５－クロロ－２－［（ベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．７７、［ＭＨ＋］３９９，４０１
	方法	Ｇおよび方法５

【００８４】

１－［１－（５－クロロ－２－イソブトキシ－フェニル）－エチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステルの調製

１－［１－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）－エチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル（１００ｍｇ、０．３２ミリモル）、K_2CO_3（１１２ｍｇ、０．８１ミリモル）および１－ブロモ－２－メチルプロパン（０．０

３８ｍｌ、０．３６ミリモル）のＤＭＦ（３ｍｌ）中混合物を窒素下、８０℃で２時間加熱した。冷却後、溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した（３ｘ１０ｍｌ）。合した抽出物を乾燥し（$MgSO_4$）、蒸発させた。ＳＰＥ上で精製を行い（２０％酢酸エチル：イソヘキサン）、標記化合物を得た。

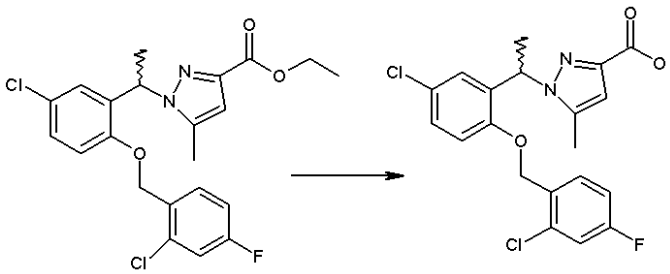
ｔ＝３．８８、［ＭＨ＋］３６５、３６７

【００８５】

一般法６

実施例４９：１－｛１－［５－クロロ－２－（２－クロロ－４－フルオロ－ベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸

【化３２】



１－｛１－［５－クロロ－２－（２－クロロ－４－フルオロ－ベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルエステル（１２０ｍｇ、０．２６ミリモル）の３ｍｌのエタノールおよび１ｍｌの水中溶液に、ＮａＯＨ（４２ｍｇ、１．０６ミリモル）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌し、溶液を水で希釈し、酢酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を$MgSO_4$上で乾燥し、蒸発させて、標記化合物を得た（１１２ｍｇ、９９％）。

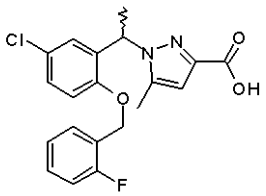
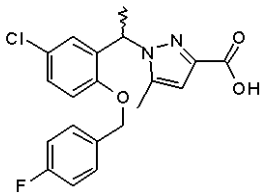
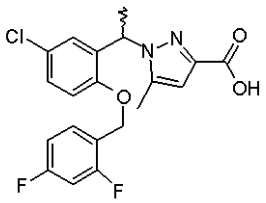
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：１．６７（３Ｈ、ｂｓ）、１．９４（３Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、５．６６（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．１２（１Ｈ、ｓ）、６．８２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、７．１８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．１９－７．３１（２Ｈ、ｍ）、７．５６（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝２．６Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．６４（１Ｈ、ｍ）。

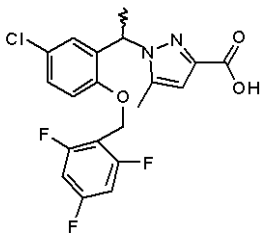
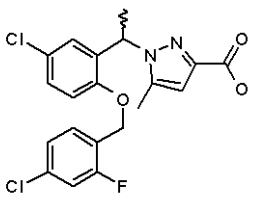
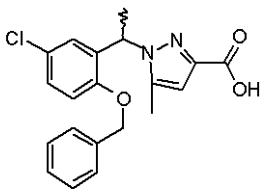
ｔ＝３．７６、［ＭＨ－］４２１、４２４

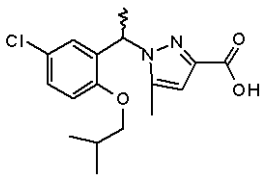
【００８６】

次の例を適当なエステル中間体から方法６に従って調製した。

【表７】

50		名称	１－｛５－クロロ－２－［（２－フルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：（DMSO）１．６８（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、２．０１（３Ｈ、ｓ）、５．１７－５．２４（２Ｈ、ｍ）、５．７７（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．４３（１Ｈ、ｓ）、６．９３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、７．２－７．５（６Ｈ、ｍ）、１２．６（１Ｈ、ｂｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５９、［ＭＨ＋］３８９［ＭＨ－］３８７、３８９
		方法	方法６
51		名称	１－｛５－クロロ－２－［（４－フルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：（DMSO）１．６８（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、２．０（３Ｈ、ｓ）、５．１７（２Ｈ、ｓ）、５．７３（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．２６（１Ｈ、ｓ）、６．８８（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、７．１３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．１２－７．３２（３Ｈ、ｍ）、７．４６－７．５（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５６、［ＭＨ＋］３．８９［ＭＨ－］３８７、３８９
		方法	方法６
52		名称	１－｛５－クロロ－２－［（２，４－ジフルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR　δ：（DMSO）１．６６（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ）、２．０（３Ｈ、ｓ）、５．２（２Ｈ、ｓ）、５．６３（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．１４（１Ｈ、ｓ）、６．８２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、７．１２－７．２１（２Ｈ、ｍ）、７．２８－７．３７（２Ｈ、ｍ）、７．６０（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）．
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．６１、［ＭＨ＋］４０７、４０９［ＭＨ－］４０５、４０７
		方法	方法６

53		名称	１－｛５－クロロ－２－［（２，４，６－トリフルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：（ＤＭＳＯ）１．６３（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ）、１．９６（３Ｈ、ｓ）、５．１４（２Ｈ、ｑ、Ｊ＝１１Ｈｚ）、５．６５（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．３７（１Ｈ、ｓ）、６．９６（１Ｈ、ｓ）、７．２５－７．３９（４Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５８、［ＭＨ＋］４２５、４２７［ＭＨ－］４２３、４２５
		方法	方法６
54		名称	１－｛５－クロロ－２－［（４－クロロ－２－フルオロベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：（ＤＭＳＯ）１．６８（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、１．９７（３Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、５．６７（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．１８（１Ｈ、ｓ）、６．８２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、７．１７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２４－７．３８（２Ｈ、ｍ）、７．５０－７．６２（２Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．８３、［ＭＨ－］４２１
		方法	方法６
55		名称	１－｛５－クロロ－２－［（ベンジルオキシ）－フェニル］－エチル｝－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：（ＤＭＳＯ）１．６８（３Ｈ、ｂｓ）、２．１（３Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、５．７５（１Ｈ、ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、６．２（１Ｈ、ｓ）、６．８２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、７．１５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２１－７．５（６Ｈ、ｍ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５８、［ＭＨ＋］３７１
		方法	方法６

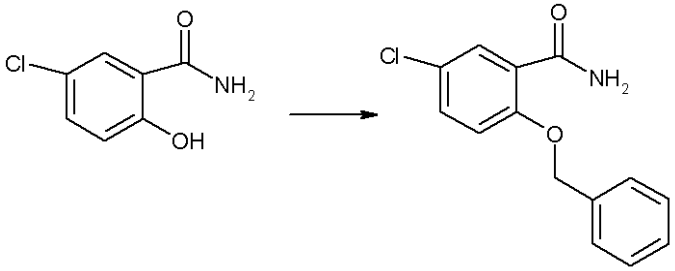
56		名称	１－［１－（５－クロロ－２－イソブトキシ－フェニル）－エチル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：（ＤＭＳＯ）０．９８（６Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．０８Ｈｚ）、１．７１（３Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８８Ｈｚ）、２．０２－２．０６（１Ｈ、ｍ）、２．１８（３Ｈ、ｓ）、３．８０（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．３６Ｈｚ）、５．８３－５．８７（１Ｈ、ｍ）、６．５２（１Ｈ、ｓ）、６．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、７．０４（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．３（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．７、Ｊ＝２．６Ｈｚ）、１２．６（１Ｈ、ｂｓ）．
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．６５、［ＭＨ＋］３３７
		方法	方法６

【００８７】

１－（５－クロロ－２－ヒドロキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステル（Ｈ）の調製

２－ベンジルオキシ－５－クロロ－ベンズアミドの調製

【化３３】



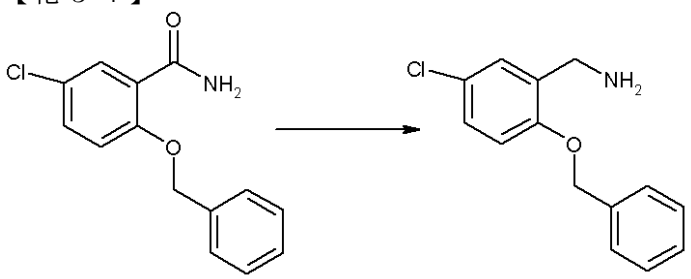
５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアミド（８ｇ、０．０４６モル）、K_2CO_3（７．７２ｇ、０．０５６モル）および臭化ベンジル（６．１ｍｌ、０．０５１モル）のアセトン（５０ｍｌ）中混合物を一夜、窒素下で還流させた。冷却後、固体を濾過し、濾液を冷却して（冷蔵庫内）、結晶化を行った。得られた固体を集めて、９．９ｇ（８１％）の無色固体を得た。

ｔ＝２．９０、［ＭＨ＋］２６２、２６４

【００８８】

２－ベンジルオキシ－５－クロロ－ベンジルアミンの調製

【化３４】



２０ｍｌのテトラヒドロフラン中２－ベンジルオキシ－５－クロロ－ベンズアミド（７

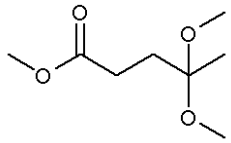
．９ｇ、０．０３０モル）を、窒素下で、ＬｉＡｌＨ$_4$（４５ｍｌ）のテトラヒドロフラン中１Ｍ溶液に０℃でゆっくりと添加した。反応混合物を次いで７０℃で１時間加熱した。冷却後、反応混合物を水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した（３ｘ４０ｍｌ）。合した抽出物を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、蒸発させて、黄色油状物として標記化合物を得た（７ｇ、９４％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：１．６６（２Ｈ、ｂｓ）、３．８４（２Ｈ、ｓ）、５．０７（２Ｈ、ｓ）、６．８３（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ）、７．１５（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝８．６および２．６Ｈｚ）、７．２４－７．４２（６Ｈ、ｍ）

【００８９】

４，４－ジメトキシ－ペンタン酸メチルエステルの調製

【化３５】



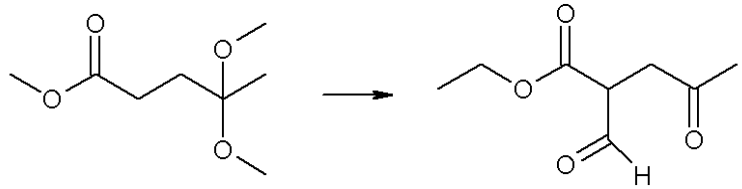
レブリン酸エチル（２０ｇ、０．１３８モル）、オルトギ酸トリメチル（１５．３ｇ、０．１４４モル）および触媒量のｐ－トルエンスルホン酸一水和物の６ｍｌのメタノール中溶液を１週間にわたり還流させた。冷却後、混合物を真空度低下させ、残留物をさらに精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：１．２５（３Ｈ、ｂｓ）、１．９４－１．９８（２Ｈ、ｍ）、２．３２－２．３７（２Ｈ、ｍ）、３．１７（６Ｈ、ｓ）、３．６８（３Ｈ、ｓ）

【００９０】

２－ホルミル－４－オキソ－ペンタン酸エチルエステルの調製

【化３６】



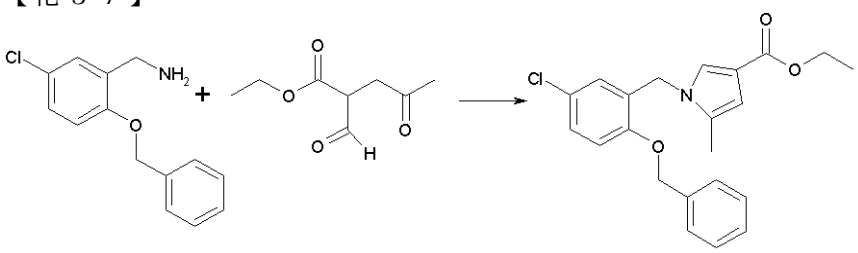
４，４－ジメトキシ－ペンタン酸メチルエステル（２５ｇ、０．１３モル）およびギ酸エチル（２１ｍｌ、０．２６モル）の混合物を、ＮａＨ（５．７８ｇ、０．１４４モル）のＴＨＦ（５０ｍｌ）中溶液に～１０℃で添加した。反応混合物を３時間撹拌し、次いで一夜静置した。水（１００ｍｌ）およびエーテル（６０ｍｌ）を添加し、混合物を５分間撹拌した。有機相を次いで分離し、水で洗浄した。合した水層を酸性化してｐＨ２にし、酢酸エチルで抽出した（３ｘ５０ｍｌ）。合した抽出物を乾燥し（ＭｇＳＯ$_4$）、蒸発させた。残留物を次いで蒸留し、沸点１１０～１２０℃のフラクションが所望の化合物であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：１．２７－１．３２（３Ｈ、ｍ）、２．２３（３Ｈ、ｓ）、２．６３（１Ｈ、ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ）、２．７６（１Ｈ、ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ）、３．７８－３．８１（１Ｈ、ｍ）、４．１９－４．２８（２Ｈ、ｍ）、９．９３（１Ｈ、ｓ）

【００９１】

１－（２－ベンジルオキシ－５－クロロ－ベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステルの調製

【化３７】



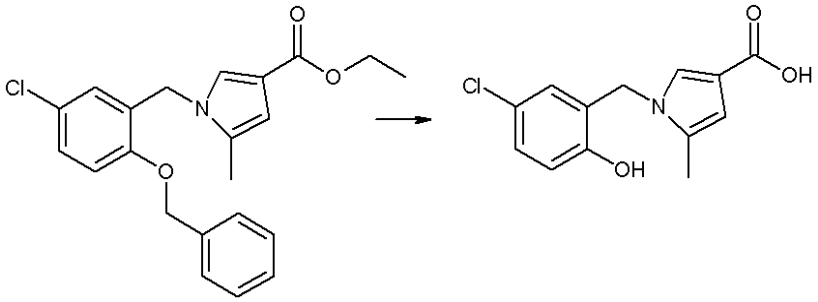
２－ホルミル－４－オキソ－ペンタン酸エチルエステル（２．５ｇ、０．０１６モル）および２－ベンジルオキシ－５－クロロ－ベンジルアミン（４．７ｇ、０．０１９モル）の混合物に、CH_3COOH（～３ｍｌ）を添加した。反応混合物を２時間撹拌し、次いで水上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した（３ｘ４０ｍｌ）。合した抽出物を乾燥し（$MgSO_4$）、蒸発させた。残留物をバイオテージ（Ｂｉｏｔａｇｅ）上で精製して（１５％酢酸エチル：イソヘキサン）、黄色固体として標記化合物を得た（２．８ｇ、４５％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ：１．３２（３Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ）、２．０８（３Ｈ、ｓ）、４．２５（２Ｈ、ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ）、４．９８（２Ｈ、ｓ）、５．０７（２Ｈ、ｓ）、６．３５（１Ｈ、ｓ）、６．６１（１Ｈ、ｓ）、６．８７（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．１８－７．２１（２Ｈ、ｍ）、７．３３－７．４１（５Ｈ、ｍ）

【００９２】

１－（５－クロロ－２－ヒドロキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の調製

【化３８】



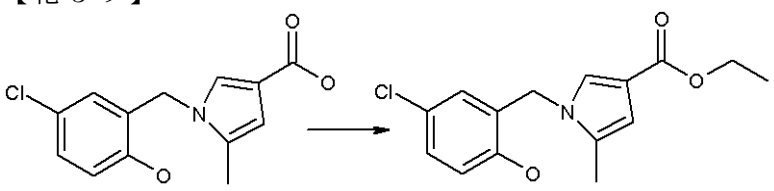
メタンチオール酸ナトリウム（１．１６ｇ，１６．５ミリモル）および１－（２－ベンジルオキシ－５－クロロ－ベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステル（１．２７ｇ、３．３ミリモル）のＤＭＦ（１４ｍｌ）中混合物を１００℃で３時間撹拌した。冷却後、混合物を水で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌで酸性化し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、蒸発乾固させて、黄色油状物として標記化合物を得た。

ｔ＝２．７６、［ＭＨ＋］２６６　［ＭＨ－］２６４

【００９３】

１－（５－クロロ－２－ヒドロキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステルの調製

【化３９】



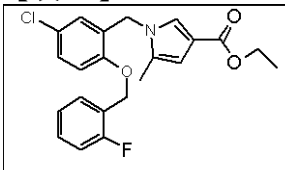
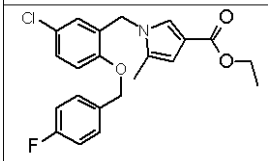
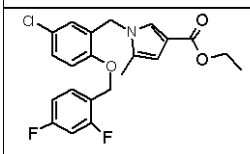
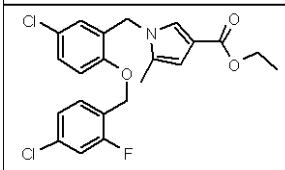
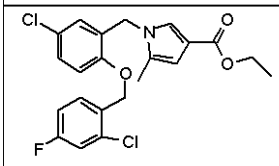
１－（５－クロロ－２－ヒドロキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（３．３ミリモル）およびH_2SO_4（１．５ｍｌ）のエタノール（１５ｍｌ）中混合物を一夜還流させた。冷却後、混合物を水で希釈し、NH_3で塩基性にし、次いで酢酸エチルで抽出した（３ｘ２０ｍｌ）。合した有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、溶媒を

真空中で除去した。イソヘキサン中３０％酢酸エチルを用いてＳＰＥ上で精製を行い、黄色固体として標記化合物を得た（０．７３ｇ，７５％）。
ｔ＝３．２８、［ＭＨ＋］２９４，２９６　［ＭＨ－］２９２

【００９４】

次の中間体を１－（５－クロロ－２－ヒドロキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステル（中間体Ｈ）から方法５に従って調製した。

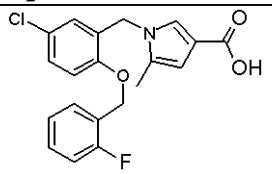
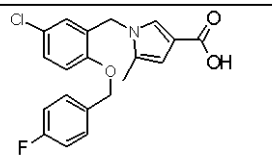
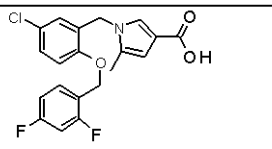
【表８】

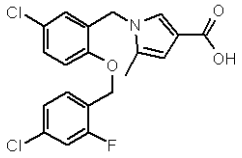
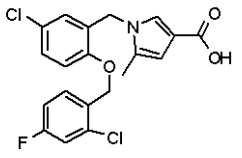
	名称	１－［５－クロロ－２－（２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．９２、［ＭＨ＋］４０２，４０４
	方法	Ｈおよび方法５
	名称	１－［５－クロロ－２－（４－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．９１、［ＭＨ＋］４０２，４０４
	方法	Ｈおよび方法５
	名称	１－［５－クロロ－２－（２，４－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸　エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝３．９３、［ＭＨ＋］４２０、４２２
	方法	Ｈおよび方法５
	名称	１－［５－クロロ－２－（４－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝４．０９、［ＭＨ＋］４３６，４３９
	方法	Ｈおよび方法５
	名称	１－［５－クロロ－２－（２－クロロ－４－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸エチルエステル
	ＬＣＭＳ	ｔ＝４．０８、［ＭＨ＋］４３６、４３９
	方法	Ｈおよび方法５

【００９５】

次の例を適当なエステル中間体から方法６に従って調製した。

【表９】

57		名称	１－［５－クロロ－２－（２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR（DMSO）δ：１．９９（３Ｈ、ｓ）、５．０３（２Ｈ、ｓ）、５．２３（２Ｈ、ｓ）、６．１５（１Ｈ、ｓ）、６．６２（１Ｈ、ｓ）、７．２１－７．２９（５Ｈ、ｍ）、７．３６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ）、７．４１－７．４５（１Ｈ、ｍ）、７．５３（１Ｈ、ｔ、Ｊ＝７．４Ｈｚ）、１１．６（１Ｈ、ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．５０、［ＭＨ＋］３７４、３７６　［ＭＨ－］３７２、３７４
		方法	方法６
58		名称	１－［５－クロロ－２－（４－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR（DMSO）δ：２．０３（３Ｈ、ｓ）、５．０７（２Ｈ、ｓ）、５．１７（２Ｈ、ｓ）、６．１７（１Ｈ、ｓ）、６．６４（１Ｈ、ｓ）、７．１４－７．２３（３Ｈ、ｍ）、７．２９（１Ｈ、ｓ）、７．３３（１Ｈ、ｂｄ）、７．４７－７．５（２Ｈ、ｍ）、１１．５９（１Ｈ、ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．４８、［ＭＨ＋］３７４，３７６［ＭＨ－］３７２，３７４
		方法	方法６
59		名称	１－［５－クロロ－２－（２，４－ジフルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　NMR（DMSO）δ：１．９９（３Ｈ、ｓ）、５．０２（２Ｈ、ｓ）、５．１９（２Ｈ、ｓ）、６．１５（１Ｈ、ｓ）、６．６４（１Ｈ、ｓ）、７．０８－７．１４（１Ｈ、ｍ）、７．２１－７．３８（４Ｈ、ｍ）、７．５８－７．６５（１Ｈ、ｍ）、１１．６（１Ｈ、ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．４８、［ＭＨ＋］３９２、３９４［ＭＨ－］３９０、３９２
		方法	方法６

60		名称	１－［５－クロロ－２－（４－クロロ－２－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：２．０（３Ｈ、ｓ）、５．０３（２Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、６．１６（１Ｈ、ｓ）、６．６３（１Ｈ、ｓ）、７．２１（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、７．２８（１Ｈ、ｓ）、７．３１－７．３７（２Ｈ、ｍ）、７．５－７．５８（２Ｈ、ｍ）、１１．６（１Ｈ、ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．７０、［ＭＨ＋］４０８、４１１［ＭＨ－］４０６、４１０
		方法	方法６
61		名称	１－［５－クロロ－２－（２－クロロ－４－フルオロ－ベンジルオキシ）－ベンジル］－５－メチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸
		NMR	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ）δ：１．９９（３Ｈ、ｓ）、５．０６（２Ｈ、ｓ）、５．２１（２Ｈ、ｓ）、６．１６（１Ｈ、ｓ）、６．６３（１Ｈ、ｓ）、７．１９－７．２８（３Ｈ、ｍ）、７．３７（１Ｈ、ｂｄ）、７．５５（１Ｈ、ｂｄ）、７．６－７．６８（１Ｈ、ｍ）、１１．６（１Ｈ、ｓ）
		ＬＣＭＳ	ｔ＝３．７０、［ＭＨ＋］４０８，４１１［ＭＨ－］４０６，４０９
		方法	方法６

本発明は、前記の特定の好ましいサブグループの全ての組み合わせを網羅すると理解されるべきである。

【００９６】

生物学的活性を決定するための検定

インビトロおよびインビボでのそのプロスタノイド拮抗物質または作用物質活性およびその選択性を示すために以下の検定を用いて式（Ｉ）の化合物を試験することができる。調べたプロスタグランジンレセプターはＤＰ、$ＥＰ_1$、$ＥＰ_2$、$ＥＰ_3$、$ＥＰ_4$、ＦＰ、ＩＰおよびＴＰである。

$ＥＰ_1$および$ＥＰ_3$レセプターでの生物学的活性

化合物が$ＥＰ_1$および$ＥＰ_3$レセプターに拮抗する能力は、機能的カルシウム移動検定を用いて証明することができる。簡単に言うと、天然の作用物質ホルモンプロスタグランジン$Ｅ_2$（$ＰＧＥ_2$）による$ＥＰ_1$または$ＥＰ_3$レセプターの活性化に反応して、細胞内カルシウム（$[Ca^{2+}]_i$）の移動を阻害するその能力により化合物の拮抗物質特性を評価する。拮抗物質の濃度が増大すると、所定の濃度の$ＰＧＥ_2$が移動できるカルシウムの量が減少する。基本的な効果は、$ＰＧＥ_2$濃度－効果曲線を高濃度の$ＰＧＥ_2$に移動させることである。カルシウム感受性蛍光色素、例えば、Ｆｌｕｏ－３、ＡＭおよび適当な装置、例えば、Ｆｌｕｏｒｉｍｅｔｒｉｃ　Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒ（ＦＬＩＰＲ）を用いて、生じるカルシウムの量を評価する。レセプター活性化により生

じる［Ca^{2+}］$_i$の量が増大すると、色素により生じる蛍光の量が増大し、シグナルを増大させる。シグナルはＦＬＩＰＲ装置を用いて検出することができ、得られるデータを適当な曲線適合ソフトウェアで分析することができる。

【００９７】

ヒトＥＰ$_1$またはＥＰ$_3$カルシウム移動検定（以下、「カルシウム検定」と称する）は、ＥＰ$_1$またはＥＰ$_3$　ｃＤＮＡのいずれかを含有する安定なベクターをあらかじめその中にトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣－Ｋ１（ＣＨＯ－Ｋ１）細胞を使用する。培地、例えば、１０％ｖ／ｖウシ胎仔血清、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、０．２５ｍｇ／ｍｌゲネチシンおよび１０μｇ／ｍｌプロマイシンを補足したＤＭＥＭ：Ｆ－１２を含有する適当なフラスコ中で細胞を培養する。

検定のために、Ｖｅｒｓｅｎｅなどの細胞を除去する一般用試薬を用いて細胞を収穫する。３８４穴プレート中に導入するために、適当な量の新鮮な培養培地中に細胞を再懸濁させる。２４時間３７℃でインキュベーションした後、培地を、ｆｌｕｏ－３および洗剤プルロン酸を含有する培地と置換し、さらにインキュベーションを行う。濃度－効果曲線を作成するために、様々な濃度の化合物を次いでプレートに添加する。化合物の作用物質特性を評価するためにこれをＦＬＩＰＲで行うことができる。化合物の拮抗物質特性を評価するために様々な濃度のＰＧＥ$_2$を次にプレートに添加する。

このようにして得られたデータをコンピューターによる曲線適合ルーチンにより分析することができる。ＰＧＥ$_2$により誘発されるカルシウム移動の最大の半分の阻害を惹起する化合物の濃度（ｐＩＣ$_{50}$）を評価することができる。

【００９８】

ヒトプロスタノイドＥＰ$_1$レセプターの結合分析

［^{3}Ｈ］－ＰＧＥ２を用いた競合検定

化合物の効力は放射性リガンド結合検定を用いて決定される。この検定において、化合物の効力は、ヒトＥＰ$_1$レセプターに対する結合に関してトリチウム化されたプロスタグランジンＥ$_2$（［^{3}Ｈ］－ＰＧＥ$_2$）と競合するその能力から決定される。

この検定は、ＥＰ$_1$　ｃＤＮＡを含有する安定なベクターをあらかじめトランスフェクトされたチャイニーズハムスター卵巣－Ｋ１（ＣＨＯ－Ｋ１）細胞を用いる。適当な培地、例えば、１０％ｖ／ｖウシ胎仔血清、２ｍＭＬ－グルタミン、０．２５ｍｇ／ｍｌゲネチシン、１０μｇ／ｍｌプロマイシンおよび１０μＭインドメタシンで補足されたＤＭＥＭ：Ｆ－１２を含有する適当なフラスコ中で細胞を培養する。

１ｍＭエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（Ｎａ$_2$ＥＤＴＡ）および１０μＭインドメタシンを含有する無カルシウムおよび無マグネシウムリン酸塩緩衝塩溶液中で５分間インキュベーションすることにより細胞を培養フラスコから分離させる。２５０×ｇで５分間遠心分離することにより細胞を単離し、氷冷緩衝液、例えば、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、１ｍＭ　Ｎａ$_2$ＥＤＴＡ、１４０ｍＭ　ＮａＣｌ、１０μＭインドメタシン（ｐＨ７．４）中に懸濁させる。Ｐｏｌｙｔｒｏｎ組織破壊器（最大設定で２×１０ｓ破裂）により細胞を均質化し、４８０００×ｇで２０分間遠心分離し、膜フラクションを含有するペレットを懸濁液により３回洗浄し、４８０００×ｇで２０分間遠心分離する。最終膜ペレットを検定緩衝液、例えば１０ｍＭ　２－［Ｎ－モルホリノ］エタンスルホン酸、１ｍＭ　Ｎａ$_2$ＥＤＴＡ、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$（ｐＨ６）中に懸濁させる。必要になるまでアリコートを－８０℃で凍結する。

【００９９】

結合検定のために、細胞膜、競合化合物および［^{3}Ｈ］－ＰＧＥ$_2$（３ｎＭ最終検定濃度）を１００μｌの最終体積で、３０分間３０℃でインキュベートする。全ての試薬を検定緩衝液中で調製する。Ｂｒａｎｄｅｌｌ細胞収穫器を用いてＧＦ／Ｂフィルター上で急速真空濾過することにより反応を停止させる。フィルターを氷冷検定緩衝液で洗浄し、乾燥し、フィルター上に保留される放射能をＰａｃｋａｒｄ　ＴｏｐＣｏｕｎｔシンチレーションカウンター中液体シンチレーション計測により測定する。

非線形曲線適合技術（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　３）を用いてデータを分析して

、特異的結合の５０％阻害を生じる化合物の濃度（IC_{50}）を決定する。

【０１００】

ＴＰレセプターでの生物学的活性

化合物がＴＰレセプターで作用物質活性または拮抗物質活性を有するかどうかを決定するために、機能的カルシウム移動検定を行うことができる。要するに、化合物の拮抗物質特性は、安定なTXA_2模倣Ｕ４６６１９によるＴＰレセプターの活性化に反応して細胞内のカルシウム（$[Ca^{2+}]_i$）の移動を阻害するその能力により評価される。拮抗物質の濃度が増大すると、所定の濃度のＵ４６６１９が移動させることができるカルシウムの量が減少する。基本的な効果は、Ｕ４６６１９濃度－効果曲線を移動させることである。カルシウム感受性蛍光色素、例えば、Ｆｌｕｏ－３、ＡＭおよび適当な装置、例えば、Ｆｌｕｏｒｉｍｅｔｒｉｃ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ（ＦＬＩＰＲ）を用いて、生じるカルシウムの量を評価する。レセプター活性化により生じる$[Ca^{2+}]_i$の量が増大すると、色素により生じる蛍光の量が増大し、シグナルを増大させる。シグナルはＦＬＩＰＲ装置を用いて検出することができ、得られるデータを適当な曲線適合ソフトウェアで分析することができる。化合物の作用物質活性は、Ｕ４６６１９の不在下で細胞内移動の増大を引き起こす能力により決定される。

【０１０１】

ヒトＴＰカルシウム移動検定は、ＴＰ ｃＤＮＡを含有する安定なベクターをあらかじめトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣－Ｋ１（ＣＨＯ－Ｋ１）細胞を使用する。培地、例えば、１０％ｖ／ｖウシ胎仔血清、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、０．２５ｍｇ／ｍｌゲネチシンおよび１０μｇ／ｍｌプロマイシンを補足したＤＭＥＭ：Ｆ－１２を含有する適当なフラスコ中で細胞を培養する。

検定のために、Ｖｅｒｓｅｎｅなどの細胞を除去する一般用試薬を用いて細胞を収穫する。９６穴プレート中に導入するために、適当な量の新鮮な培養培地中に細胞を再懸濁させる。２４時間３７℃でインキュベーションした後、培地を、ｆｌｕｏ－３および洗剤プルロン酸を含有する培地と置換し、さらにインキュベーションを行う。濃度－効果曲線を作成するために、様々な濃度の化合物を次いでプレートに添加する。化合物の作用物質特性を評価するためにこれをＦＬＩＰＲで行うことができる。化合物の拮抗物質特性を評価するために様々な濃度のＵ４６６１９を次にプレートに添加する。

このようにして得られたデータをコンピューターによる曲線適合ルーチンにより分析することができる。Ｕ４６６１９により誘発されるカルシウム移動の最大の半分の阻害を惹起する化合物の濃度（pIC_{50}）を評価することができ、化合物により直接引き起こされる活性化（％）を作用物質が存在するかどうかを決定するために使用できる。

【０１０２】

これらの技術を適用することにより、実施例の化合物はEP_1レセプターで６．２～９．９のpIC_{50}値を有し、EP_3レセプターで＜５．７のpIC_{50}値を有していた。実施例の化合物は、６．２～１０．５の機能的ｐＫｉおよび５．３～８．９の機能的pIC_{50}を有していた。

（本発明の）化合物を前記投与量範囲で投与した場合に毒性は示されない。

【０１０３】

この記載および請求の範囲により構成される出願は、その後の任意の出願に関する基礎として用いることができる。このようなその後の出願の請求の範囲は本明細書において記載される任意の特徴または特徴の組み合わせに関する。生成物、組成物、方法、または使用の形態をとることができ、例示のために制限なく以下の請求の範囲を包含する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/14 C07D401/12 C07D409/04 C07D207/34 A61K31/415
A61K31/4439 A61K31/4155 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/039753 A (GIBLIN GERARD MARTIN PAUL ; HURST DAVID NIGEL (GB); MILLER NEIL DEREK) 13 May 2004 (2004-05-13) cited in the application the whole document	1-11
P,Y	WO 2004/083185 A (GIBLIN GERARD MARTIN PAUL ; MILLER NEIL DEREK (GB); HALL ADRIAN (GB);) 30 September 2004 (2004-09-30) cited in the application the whole document	1-11
P,Y	WO 03/101959 A (GIBLIN GERARD MARTIN PAUL ; MILLER NEIL DEREK (GB); HALL ADRIAN (GB);) 11 December 2003 (2003-12-11) cited in the application the whole document	1-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 January 2005	27/01/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Scruton-Evans, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011964

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/19814 A (MERCK FROSST CANADA INC ; RUEL REJEAN (CA); LABELLE MARC (CA); LACOMBE) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application the whole document	1-11
Y	EP 0 752 421 A (ZENECA LTD) 8 January 1997 (1997-01-08) cited in the application the whole document	1-11
Y	WO 03/084917 A (GIBLIN GERARD MARTIN PAUL ; HURST DAVID NIGEL (GB); HALL ADRIAN (GB);) 16 October 2003 (2003-10-16) cited in the application the whole document	1-11
P,X	WO 03/088908 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; JEON YOON T (US); YAN LIN (US); BEAUDOIN SER) 30 October 2003 (2003-10-30) see compound 572, page 198	1,5,6
X	WO 03/048137 A (VERNIER JEAN-MICHEL ; CUBE ROWENA V (US); STEARNS BRIAN (US); ZHAO XIU) 12 June 2003 (2003-06-12) see compound example 42, page 66	1,5,6
P,X	WO 2004/060888 A (HOFFMANN LA ROCHE) 22 July 2004 (2004-07-22) see example 367, page 215	1,2,5,6
P,X	WO 2004/060870 A (HOFFMANN LA ROCHE) 22 July 2004 (2004-07-22) see example 84, page 68	1,5,6
X	LOUBINOUX, BERNARD ET AL: "Preparation of 1-aryloxymethyl-1,2,3-triazoles" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 21(6), 1669-72 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1984, XP002313523 see compound Tableau IV, 1t	1
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002313524 order numbers STOCK1S-90824,69311,64209,62589 abstract	1
X	& 9 May 2003 (2003-05-09), INTERBIOSCREEN LTD, PO BOX 218, MOSCOW, 121019	1

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/011964

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002313525 ORDER NO AP-006/154130 abstract	1
P,X	& 17 September 2004 (2004-09-17), INTERCHIM, 213 AVENUE KENNEDY, BP 1140, MONTLUCON, CEDEX,03103,FRANCE	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/011964

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004039753 A	13-05-2004	WO 2004039753 A2	13-05-2004
WO 2004083185 A	30-09-2004	WO 2004083185 A2	30-09-2004
WO 03101959 A	11-12-2003	WO 03101959 A1	11-12-2003
WO 0119814 A	22-03-2001	AT 259795 T	15-03-2004
		AU 776831 B2	23-09-2004
		AU 7264200 A	17-04-2001
		WO 0119814 A2	22-03-2001
		CA 2384783 A1	22-03-2001
		DE 60008399 D1	25-03-2004
		DE 60008399 T2	09-12-2004
		EP 1216238 A2	26-06-2002
		ES 2213601 T3	01-09-2004
		JP 2003509419 T	11-03-2003
		US 6369084 B1	09-04-2002
EP 0752421 A	08-01-1997	EP 0752421 A1	08-01-1997
		JP 9040607 A	10-02-1997
		US 6057345 A	02-05-2000
		US 2003139418 A1	24-07-2003
		US 5834468 A	10-11-1998
WO 03084917 A	16-10-2003	WO 03084917 A1	16-10-2003
		EP 1492757 A1	05-01-2005
WO 03088908 A	30-10-2003	WO 03088908 A2	30-10-2003
		US 2004110793 A1	10-06-2004
WO 03048137 A	12-06-2003	CA 2468067 A1	12-06-2003
		EP 1453815 A1	08-09-2004
		WO 03048137 A1	12-06-2003
WO 2004060888 A	22-07-2004	WO 2004060888 A1	22-07-2004
		US 2004147572 A1	29-07-2004
WO 2004060870 A	22-07-2004	WO 2004060870 A1	22-07-2004
		US 2004167129 A1	26-08-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 29/00	***(2006.01)***	A61P	29/00	
A61P 29/02	***(2006.01)***	A61P	29/02	
A61P 37/02	***(2006.01)***	A61P	37/02	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	１０５
A61P 15/10	***(2006.01)***	A61P	15/10	
A61P 19/08	***(2006.01)***	A61P	19/08	
A61P 9/10	***(2006.01)***	A61P	9/10	
A61P 25/00	***(2006.01)***	A61P	25/00	１０１
A61P 27/16	***(2006.01)***	A61P	25/00	
A61P 25/36	***(2006.01)***	A61P	27/16	
A61P 3/10	***(2006.01)***	A61P	25/36	
A61P 13/12	***(2006.01)***	A61P	3/10	
A61P 9/08	***(2006.01)***	A61P	13/12	
A61P 7/02	***(2006.01)***	A61P	43/00	１１２
A61P 7/10	***(2006.01)***	A61P	9/08	
A61P 19/10	***(2006.01)***	A61P	7/02	
A61P 1/02	***(2006.01)***	A61P	7/10	
A61P 19/06	***(2006.01)***	A61P	19/10	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	29/00	１０１
A61P 9/12	***(2006.01)***	A61P	1/02	
A61P 9/06	***(2006.01)***	A61P	19/06	
A61P 9/04	***(2006.01)***	A61P	35/00	
A61P 9/14	***(2006.01)***	A61P	9/12	
A61P 25/16	***(2006.01)***	A61P	9/06	
A61P 25/18	***(2006.01)***	A61P	9/04	
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P	9/14	
A61P 25/14	***(2006.01)***	A61P	25/16	
A61P 25/32	***(2006.01)***	A61P	25/18	
A61P 7/06	***(2006.01)***	A61P	25/28	
A61P 1/16	***(2006.01)***	A61P	25/14	
A61P 1/12	***(2006.01)***	A61P	25/32	
A61P 1/00	***(2006.01)***	A61P	7/06	
A61P 27/02	***(2006.01)***	A61P	1/16	
A61K 31/415	***(2006.01)***	A61P	1/12	
A61K 31/4155	***(2006.01)***	A61P	1/00	
A61K 31/4439	***(2006.01)***	A61P	27/02	
A61K 31/40	***(2006.01)***	A61K	31/415	
		A61K	31/4155	
		A61K	31/4439	
		A61K	31/40	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
(74)代理人 100122301
弁理士 冨田 憲史
(72)発明者 ジェラード・マーティン・ポール・ギブリン
英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 エイドリアン・ホール
英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 デイビッド・ナイジェル・ハースト
英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 シャオ・キン・レウェル
英国エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
(72)発明者 オリヴィエ・エリック・ロルティオワール
英国エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
(72)発明者 スティーブン・カール・マッケオウン
英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ティツィアナ・スコッチッティ
英国シーエム１９・５エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン
(72)発明者 スティーブン・ポール・ワトソン
英国エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB08 CC22 CC92 DD12 DD22 EE01
4C069 AB04 BB02 BB12 BB16 BD02
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA40 ZA42 ZA54 ZA55
ZA66 ZA67 ZA73 ZA75 ZA81 ZA83 ZA96 ZA97 ZB11 ZB15
ZB26 ZC31 ZC35 ZC41