

(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2010-524913

(P2010-524913A)

(43) 公表日 平成22年7月22日(2010.7.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 413/04 CSP	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C072
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	4C084
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 11/06	4C086
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-503594 (P2010-503594)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月21日 (2008. 4. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月18日 (2009.12.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/001387
 (87) 国際公開番号 W02008/129280
 (87) 国際公開日 平成20年10月30日 (2008.10.30)
 (31) 優先権主張番号 60/907, 885
 (32) 優先日 平成19年4月20日 (2007. 4. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509289928
 バイオリボックス アーバー
 スウェーデン国 エス-751 05 ウ
 プサラ, ピーオーボックス 303
 (74) 代理人 100094651
 弁理士 大川 晃
 (72) 発明者 ノー, キヨ
 スウェーデン国 エス-751 05 ウ
 プサラ, ピーオーボックス 303 オレ
 クソ アーバー
 (72) 発明者 サニン, アンドレイ
 スウェーデン国 エス-751 ウプサラ
 , ピーオーボックス 303 オレクソ
 アーバー

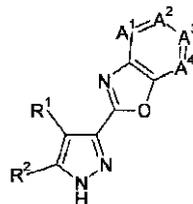
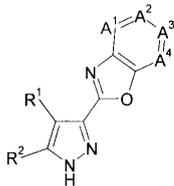
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症治療において有用なピラゾール

(57) 【要約】

式 I、

【化 1】



II

(式中、

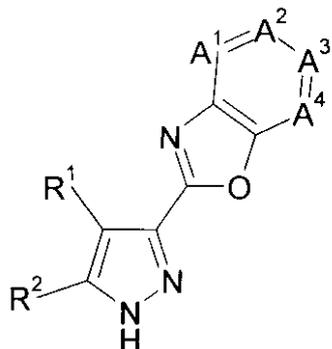
R¹、R²、A¹、A²、A³、およびA⁴は説明で与えられる意味を有する) の化合物および薬学的に許容可能なそれらの塩類が提供され、化合物は、リボキシゲナーゼ (例えば 15 - リボキシゲナーゼ) 活性の阻害が所望されおよび/または必要とされる疾患の治療において、特に炎症の治療において有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I、

【化 1】



I

10

(式中、

R^1 および R^2 は独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $-O-C_1 \sim 6$ アルキルを表し、後者の2つの基は1つ以上のハロゲン原子で任意に置換され、

A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 はそれぞれ $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ 、および $-C(R^6)=$ を表し、またはこれらのそれぞれは代案として独立して、 $-N=$ を表してもよく、

20

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は独立して、水素または X^1 を表し、

X^1 はハロゲン、 $-R^{3a}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{3b}$ 、 $-C(O)OR^{3c}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})R^{5a}$ 、 $-N(R^{4b})R^{5b}$ 、 $-N(R^{3d})C(O)R^{4c}$ 、 $-N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}$ 、 $-N(R^{3f})C(O)OR^{4e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{3g})S(O)_2N(R^{4f})R^{5f}$ 、 $-OR^{3h}$ 、 $-OC(O)N(R^{4g})R^{5g}$ 、 $-OS(O)_2R^{3i}$ 、 $-S(O)_mR^{3j}$ 、 $-N(R^{3k})S(O)_2R^{3m}$ 、 $-OC(O)R^{3n}$ 、 $-OC(O)OR^{3p}$ 、 $-S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OR^{4i})(OR^{5i})$ または $-C(O)N(R^{3q})S(O)_2R^{3r}$ を表し、

m は0、1または2を表し、

R^{3a} はハロゲン、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N_3$ 、 $=O$ 、および $-OR^{6c}$ から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

30

$R^{3b} \sim R^{3h}$ 、 R^{3k} 、 R^{3n} 、 R^{3q} 、 $R^{4a} \sim R^{4h}$ 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、および $R^{5f} \sim R^{5h}$ は独立して、Hを表し、または1つ以上のハロゲン原子または $-OR^{6d}$ によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、または

R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、 R^{4d} および R^{5d} 、 R^{4f} および R^{5f} 、 R^{4g} および R^{5g} 、ならびに R^{4h} および R^{5h} のペアのいずれかは、共に結合して3～6員環を形成してもよく、その環はこれらの置換基が必然的に付着する窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子を任意に含有し、その環はF、 $=O$ から、および1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つ以上の置換基によって任意に置換され、

R^{3i} 、 R^{3j} 、 R^{3m} 、 R^{3p} 、および R^{3r} は独立して、 B^1 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

40

R^{4i} および R^{5i} は独立して、Hを表し、または B^2 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、および R^{6d} は独立して、Hを表し、または B^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、または

R^{6a} および R^{6b} は共に結合して3～6員環を形成してもよく、その環はこれらの置換基が必然的に付着する窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子を任意に含有し、その環は任意に $=O$ によって置換され、および/または1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルによって置換され、

B^1 、 B^2 、および B^3 は独立して、F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$

50

、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ または $-OCF_2CF_3$ を表すが、ただし R^1 および R^2 がどちらもHを表す場合、 A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 はそれぞれ $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ 、および $-C(R^6)=$ を表し、 R^3 および R^5 がHを表す場合、 R^4 および R^6 のどちらもt-ブチルを表さない)の化合物、または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項2】

X^1 が $-C(O)N(R^{4a})R^{5a}$ 、 $-N(R^{4b})R^{5b}$ 、 $-N(H)C(O)R^{4c}$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-R^{3a}$ または $-OR^{3h}$ を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X^1 がハロゲン、 R^{3a} または $-OR^{3h}$ を表す、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3h} 、 $R^{4a} \sim R^{4h}$ 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、および $R^{5f} \sim R^{5h}$ が独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、または関連ペア(すなわち R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、 R^{4d} および R^{5d} 、 R^{4f} および R^{5f} 、 R^{4g} および R^{4g} 、ならびに R^{4h} および R^{5h})が共に結合してピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル環を形成する、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

$R^{3d} \sim R^{3g}$ が独立して、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたは水素を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^{3i} および R^{3j} が独立して、1つ以上のF原子によって任意に置換される $C_1 \sim 4$ アルキルを表す、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^{3h} が(1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される) $C_1 \sim 3$ アルキルまたはHを表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R^{3a} が1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキルを表す、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 および R^2 が独立して、(1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される) $C_1 \sim 3$ アルキル、Hまたはハロゲンを表す、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 および R^2 が独立して、(1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換される)メチル、HまたはClを表す、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

$A^1 \sim A^4$ のいずれか1つが $-N=$ を表し、または $A^1 \sim A^4$ はいずれも $-N=$ を表さず、その他が、必要に応じて/妥当ならば $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ または $-C(R^6)=$ を表す、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 が独立して、トリフルオロメチル、H、メチル、フルオロ、クロロまたはヒドロキシを表す、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

医薬品として使用するための請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項14】

薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中に、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩を含む、医薬製剤。

【請求項15】

10

20

30

40

50

リポキシゲナーゼ活性の阻害が所望されおよび / または必要とされる疾患の治療で使用するための、条件なしの請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 16】

リポキシゲナーゼ活性の阻害が所望されおよび / または必要とされる疾患の治療のための薬剤を製造するための、条件なしの請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩の使用。

【請求項 17】

リポキシゲナーゼが 15 - リポキシゲナーゼである請求項 15 に記載の化合物、または請求項 16 に記載の使用。

10

【請求項 18】

疾患が炎症でありおよび / または炎症性要素を有する、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の (必要に応じた) 化合物または使用。

【請求項 19】

炎症性疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍、疼痛、炎症性疼痛、発熱、アテローム動脈硬化、冠動脈疾患、脈管炎、膵臓炎、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷、皮膚炎、湿疹、乾癬、脳卒中、糖尿病、自己免疫疾患、アルツハイマー病、多発性硬化症、サルコイドーシス、ホジキン病または別の悪性病変である、請求項 18 に記載の化合物または使用。

20

【請求項 20】

治療的に有効量の条件なしの請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容可能なその塩をリポキシゲナーゼ活性の阻害が所望されおよび / または必要とされる疾患に罹患した、または罹患しやすい患者に投与する工程を含んでなる、このような病状を治療する方法。

【請求項 21】

(A) 条件なしの請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容可能なその塩、および

(B) 炎症の治療において有用な別の治療薬を含んでなり、(A) および (B) の各構成要素が、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中で調合される、併用製品。

30

【請求項 22】

条件なしの請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬製剤、炎症の治療において有用な別の治療薬、および薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアを含んでなる、請求項 21 に記載の併用製品。

【請求項 23】

(a) 薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中に、条件なしの請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬製剤、および

40

(b) 薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中に、炎症の治療において有用な別の治療薬を含む医薬製剤を含んでなるパーツのキットを含んでなり、構成要素 (a) および (b) がそれぞれ他方との併用投与に適した形態で提供される、請求項 21 に記載の併用製品。

【請求項 24】

(i) R^2 がハロゲンまたは (1 つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される) $C_1 \sim 6$ アルキルを表す式 I の化合物の場合は、 R^2 が水素を表す対応する式 I の化合物と、適切な塩基 (または塩基混合物) とを反応させ、それに続いて

(a) R^2 が任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す式 I の化合物の場合は、式 I I

50

、

R^oL^{1a} I I

(式中、R^oは(1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される)C₁~₆アルキルを表し、L^{1a}は適切な離脱基を表す)の化合物と共に、またはR²がCF₃を表す式Iの化合物の場合は、トリフルオロメチル化試薬と共に、または

(b) R²がハロゲンを表す式Iの化合物の場合は、このような原子源を提供する求電子剤と共に、

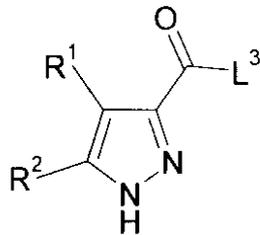
クエンチングする工程と、

(i i) R¹および/またはR²が(1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される)C₁~₆アルコキシを表す式Iの化合物の場合は、式Iの化合物に対応するが関連置換基R¹および/またはR²の代わりに(必要に応じて)ヒドロキシ基が存在する化合物と、上で定義される式IIの化合物とを、または(R¹および/またはR²におけるメトキシ基導入のために)ジアゾメタンとを反応させる工程と、

(i i i) R²がCF₃を表す式Iの化合物では、R²がブromoまたはヨードを表す対応する式Iの化合物と、CuCF₃(またはCuCF₃源)とを反応させる工程と、

(i v) 式II I、

【化2】



III

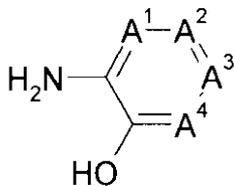
10

20

(式中、

R¹およびR²は請求項1で定義されるとおりであり、L³は適切な離脱基を表す)の化合物またはその保護誘導体と、式IV、

【化3】



IV

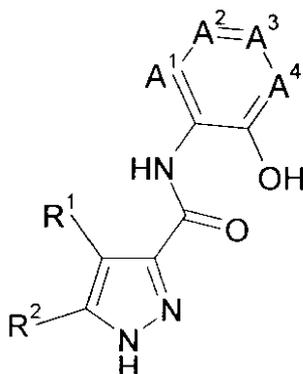
30

(式中、

A¹、A²、A³、およびA⁴は請求項1で定義されるとおりである)の化合物とを反応させる工程と、

(v) 式V

【化4】

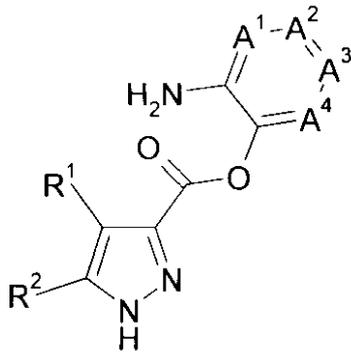


V

40

50

の化合物、または式 V I、
【化 5】



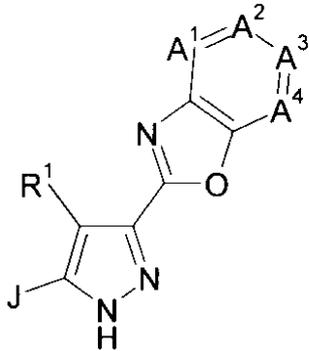
VI

10

(式中、
R¹、R²、A¹、A²、A³、およびA⁴は請求項1で定義されるとおりである)の化合物を
分子内環化させる工程と、

(v i) R²が水素を表し、R¹が上で定義されるとおりである式 I の化合物の場合は、
式 V I I、

【化 6】



VII

20

(式中、
Jは - S i (R¹)₃ または - S n (R²)₃ (式中、各 R¹は独立して、C₁~₆アルキル基
またはアリール基を表し、各 R²は独立して、C₁~₆アルキルを表す)を表し、R¹、A¹
、A²、A³、およびA⁴は請求項1で定義されるとおりである)の化合物から、J基を除
去する工程と、

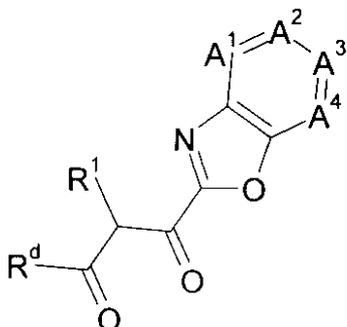
30

(v i i) R¹またはR²の一方が任意に置換されるC₁~₆アルキル基、クロロまたはフ
ルオオを表して他方がHを表す式 I の化合物の場合は、R¹またはR²がプロモまたはヨ
ードを表して他方が(必要に応じて)Hを表す対応する式 I の化合物と、適切な有機リチウ
ム塩基とを反応させ、それに続いて上で定義される式 I I の化合物と共に、または塩素ま
たはフッ素原子源と共にクエンチングする工程と、

(v i i i) R²がHを表し、または1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換され
るC₁~₆アルキルを表す式 I の化合物の場合は、式 V I I A、

40

【化 7】



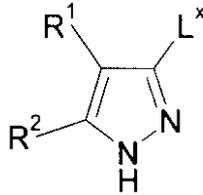
VIIA

50

(式中、
R^dはHを表し、または1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換されるC₁~₆アルキルを表し、R¹は上で定義されるとおりである)の化合物と、ヒドラジン(またはその水和物または誘導体)とを反応させる工程と、

(ix)式VII B、

【化8】

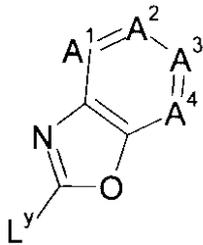


VII B

10

(式中、
L^xは適切な離脱基を表し、R¹およびR²は上で定義されるとおりである)の化合物と、
式VII C、

【化9】



VII C

20

(式中、
L^yは適切な離脱基を表し、A¹、A²、A³、およびA⁴は上で定義されるとおりである)
の化合物とを反応させる工程と

を含んでなる、請求項1に記載の式Iの化合物を調製する方法。

【請求項25】

請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩と、
薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとを結びつける工程を含んでなる、
請求項14に記載の医薬製剤を調製する方法。

30

【請求項26】

条件なしの請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できる
その塩と、炎症の治療において有用なその他の治療薬および少なくとも1つの薬学的に許
容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとを結びつける工程を含んでなる、請求項
21~23のいずれか一項に記載の併用製品を調製する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬学的に有用な新しい化合物に関する。本発明は、15-リボキシゲナーゼ
活性の阻害、ひいては一般に炎症性疾患および炎症治療において有用な化合物にさらに関
する。本発明はまた、このような化合物の薬剤としての使用、それらを含む医薬組成
物、およびそれらの生成のための合成経路にも関する。

40

【背景技術】

【0002】

本質的に炎症性である多数の疾患/障害がある。既存の炎症状態の治療法に付随する主
要な問題の1つは、有効性の欠如および/または(実際のまたは認識される)副作用の蔓
延である。

【0003】

喘息は工業世界の成人人口の6%~8%が罹る慢性炎症性疾患である。子供では発生率

50

はなお高く、ほとんどの国で10%近い。喘息は15歳以下の子供の入院の最も一般的な原因である。

【0004】

喘息の治療計画は病状の重篤性に基づく。軽症は治療されず、または吸入 作動薬のみで治療される。より重い喘息がある患者は、典型的に抗炎症化合物で定期的に治療される。

【0005】

多くの喘息に対する治療が不十分であり、それは少なくともある程度は既存の維持療法（主に吸入コルチコステロイド）のリスクによるものである。これらのリスクとしては、子供の成長遅滞、骨塩密度の損失が挙げられ、避けられるはずの病的状態および死亡の原因となる。ステロイドに代わるものとして、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）が開発された。これらの薬剤は経口的に投与されてもよいが、吸入されたステロイドよりかなり有効性に劣り、通常、気道炎症を満足に管理できない。

10

【0006】

この要因の組み合わせにより、全喘息患者の少なくとも50%が適切に治療されていない。

【0007】

アレルギー性障害に関しても同様の治療パターンが存在し、いくつかの一般的な病状を治療するのに薬剤を利用できるが、明白な副作用を考慮して十分に活用されない。鼻炎、結膜炎、および皮膚炎はアレルギー性要素を有し得るが、原因となるアレルギーが存在しなくてもまた発生し得る。実際、この種類の非アレルギー性病状は、多くの場合治療がより困難である。

20

【0008】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、世界人口の6%～8%が罹る一般的な疾患である。疾患は潜在的に致命的であり、この病状からの罹患率および死亡率はかなりの数である。現在のところ、COPDの経過を変更できる既知の薬物治療はない。

【0009】

言及され得るその他の炎症性疾患としては、

（a）肺線維症（これはCOPDよりもまれであるが、非常に予後の悪い重篤な障害である。治療法は存在しない）、

30

（b）炎症性腸疾患（罹患率の高い一群の障害。現在このような障害の対症療法のみが利用できる）、および

（c）関節リウマチおよび骨関節炎（一般的な日常生活に支障を来すほどの関節の炎症性疾患。現在治療法はなく、このような病状の管理のために中程度に効果的な対症療法のみが利用できる）が挙げられる。

【0010】

炎症はまた、疼痛の一般的な原因でもある。炎症性疼痛は、感染症、外科手術またはその他の外傷などの多くの理由から生じ得る。さらにいくつかの悪性腫瘍は、患者の総体症状を増悪させる炎症性要素を有することが知られている。

【0011】

したがって、新しいおよび/または代案の抗炎症療法は、上述の患者群の全てにとって有用であろう。特に現実のまたは知覚される副作用なしに、喘息などの炎症性疾患を治療できる効果的な抗炎症薬に対する、現実には実質的に満たされていない臨床上の必要性がある。

40

【0012】

哺乳類のリポキシゲナーゼは、とりわけアラキドン酸の酸素化を触媒する構造的に関連した酵素のファミリーである。炭素位置5、12、および15におけるアラキドン酸への分子酸素挿入を触媒する、3つのタイプのヒトリポキシゲナーゼが知られている。酵素はそれぞれ5-、12-、および15-リポキシゲナーゼと命名されている。

【0013】

50

リポキシゲナーゼの作用に続いて形成されるアラキドン酸代謝産物は、炎症促進効果をはじめとする明白な病態生理的活性を有することが知られている。

【0014】

例えばアラキドン酸に対する5-リポキシゲナーゼの作用の一次産物は、いくつかの酵素によって、多様な生理的および病態生理的に重要な代謝産物にさらに変換される。これらの中で最も重要であるロイコトリエンは、強力な気管支収縮剤である。これらの代謝産物の作用を阻害する薬剤、ならびにそれらを形成する生物学的過程の開発に向けて、多大な努力が払われている。この目的を達成するために開発された薬剤としては、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、FLAP(5リポキシゲナーゼ活性化タンパク質)の阻害剤、および前述したロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)が挙げられる。

10

【0015】

アラキドン酸を代謝する別の種類の酵素は、シクロオキシゲナーゼである。この過程によって生成されるアラキドン酸代謝産物としては、プロスタグランジン、トロンボキサン、およびプロスタサイクリンが挙げられ、それらは全て生理的または病態生理的活性を有する。特にプロスタグランジン $PG E_2$ は強力な前炎症性メディエータであり、それはまた発熱および疼痛も誘発する。したがって「NSAID」(非ステロイド性抗炎症薬)および「コキシブ」(選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤)をはじめとする、 $PG E_2$ の形成を阻害するいくつかの薬剤が開発されている。これらの種類の化合物は、1つまたはいくつかのシクロオキシゲナーゼの阻害を介して主に作用する。

20

【0016】

したがって一般に、アラキドン酸代謝産物の形成をブロックできる薬剤は、炎症の治療において有用であろう。

【0017】

本明細書の明らかに以前に公開された文書の一覧または考察は、その文献が最新技術の一部であり、または通常的一般知識であると必ずしも認識されるべきではない。

【0018】

2-ピラゾロベンゾキサゾールは、Vinsova et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry (2006), 14(17), 5850-5865で有望な抗菌薬として開示されている。しかしその文献中には、そこで開示される化合物のいずれかのリポキシゲナーゼ阻害剤としての使用、ひいては炎症治療における使用への言及はない。

30

【0019】

本明細書に記載の化合物とは構造的に無関係の特定のピラゾールカルボン酸ヒドラジドが、Tihanyi et al, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 1984, 19, 433およびGoel et al, J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1995, 35, 510で抗炎症薬として開示されている。

【0020】

Vertuani et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 74, No. 9 (1985)は、抗炎症および鎮痛活性を有する様々なピラゾールを開示する。オキサゾール環の3位で置換されたピラゾールについての言及または提案はない。

【0021】

米国特許第6,166,041号明細書は、喘息治療のための様々なベンゾキサゾールPDE IV阻害剤を開示する。しかしこの文献は、ベンゾキサゾールのベンゼン環に(7位で)、直接、またはリンカー基を通じてのどちらかで付着する、少なくとも1つのヘテロ原子を含有するフェニル環または単環によって置換されたベンゾキサゾールのみを開示する。

40

【0022】

国際公開第2006/092430号パンフレットおよび独国特許出願公開第102005009705号明細書は、ヒトコルチコステロイドシンターゼ阻害において、ひいてはコルチゾン過剰症および糖尿病などの疾患の治療において有用であり得る、主としてナフタレンである様々な二環式化合物を開示する。しかしそこで開示される化合物のリポキシゲナーゼ阻害剤としての使用、したがって炎症治療で有用な使用についての言及

50

はない。

【 0 0 2 3 】

国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 4 1 7 号パンフレットは、サーチイン調節因子としての様々な化合物を開示する。しかしこの文献は、一連の 2 つの芳香族基を含んでなる化合物のみを開示し、さらにここではこのような化合物のリボキシゲナーゼ阻害剤としての使用、したがって炎症治療で有用な使用についての開示はない。

【 0 0 2 4 】

国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 6 1 4 号パンフレットは、芳香族基を含有して、グルココルチコイド受容体調節因子として有用であり得る化合物を開示する。このような化合物としては、とりわけピラゾールが挙げられる。しかしこの文献は、スルホンアミド基で置換されていないピラゾールを開示しない。

10

【 0 0 2 5 】

国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 0 9 9 9 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 2 8 5 2 号パンフレットはどちらも炎症治療で使用するための様々な 3 - アミドピラゾールを開示する。しかしこれらの文献のどちらにも、このような治療で使用するための N - 非置換ピラゾールの開示または提案はない。

【 0 0 2 6 】

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 7 0 5 8 9 号明細書は、15 - リボキシゲナーゼの有望な阻害剤として様々なピラゾールを開示する。しかしそこで開示されるピラゾールは必然的に 4 位でアルキル基によって置換され、それは必然的に窒素ヘテロ原子を含有する置換基によって置換される。米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 9 8 7 6 8 号明細書は、5 - リボキシゲナーゼ阻害剤として有用であり得る、ベンゾアゾールをはじめとする様々な二環式の化合物を開示する。しかしこのようなベンゾアゾールは、必然的に 2 位でアミノフェニル基によって置換される。欧州特許出願公開第 0 4 1 8 8 4 5 号明細書および国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 0 9 9 9 号パンフレットはどちらも薬剤として使用するための様々なピラゾールを開示する。しかしどちらの文献も 1 (N) - 置換ピラゾールのみ言及する。

20

【 0 0 2 7 】

国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 2 8 5 1 号パンフレットは、炎症治療において使用するための様々な 3 - アミドピラゾール開示する。さらに国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 5 8 6 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 1 9 8 1 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 2 0 0 0 号パンフレット、および国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 1 9 8 2 号パンフレットは、炎症治療で使用するための 3 - アミドピラゾールまたはアミドトリアゾールのどちらかを開示する。しかしこれらの文献のいずれにも、オキサゾール基によって 3 位で置換されたピラゾールの開示または提案はない。

30

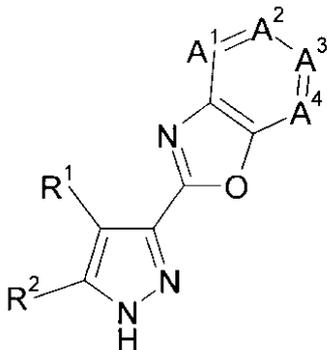
【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 8 】

本発明に従って、式 I、

【 化 1 】



I

40

50

(式中、

R^1 および R^2 は独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $-O-C_1 \sim 6$ アルキルを表し、後者の2つの基は1つ以上のハロゲン原子で任意に置換され、

A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 はそれぞれ $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ 、および $-C(R^6)=$ を表し、またはこれらのそれぞれは $-N=$ を表し、

R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は独立して、水素または X^1 を表し、

X^1 はハロゲン、 $-R^{3a}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{3b}$ 、 $-C(O)OR^{3c}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})R^{5a}$ 、 $-N(R^{4b})R^{5b}$ 、 $-N(R^{3d})C(O)R^{4c}$ 、 $-N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}$ 、 $-N(R^{3f})C(O)OR^{4e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{3g})S(O)_2N(R^{4f})R^{5f}$ 、 $-OR^{3h}$ 、 $-OC(O)N(R^{4g})R^{5g}$ 、 $-OS(O)_2R^{3i}$ 、 $-S(O)_mR^{3j}$ 、 $-N(R^{3k})S(O)_2R^{3m}$ 、 $-OC(O)R^{3n}$ 、 $-OC(O)OR^{3p}$ 、 $-S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OR^{4i})(OR^{5i})$ または $-C(O)N(R^{3q})S(O)_2R^{3r}$ を表し、

m は0、1または2を表し、

R^{3a} はハロゲン(例えばFまたはCl)、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N_3$ 、 $=O$ 、および $-OR^{6c}$ から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、 $R^{3b} \sim R^{3h}$ 、 R^{3k} 、 R^{3n} 、 R^{3q} 、 $R^{4a} \sim R^{4h}$ 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、および $R^{5f} \sim R^{5h}$ は独立して、Hを表し、または1つ以上のハロゲン原子または $-OR^{6d}$ によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、または

R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、 R^{4d} および R^{5d} 、 R^{4f} および R^{5f} 、 R^{4g} および R^{5g} 、ならびに R^{4h} および R^{5h} のペアのいずれかは、共に結合して3~6員環を形成してもよく、その環はこれらの置換基が必然的に付着する窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子(窒素または酸素など)を任意に含有し、その環は任意にF、 $=O$ によって置換され、および/または1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルによって置換され、

R^{3i} 、 R^{3j} 、 R^{3m} 、 R^{3p} 、および R^{3r} は独立して、 B^1 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

R^{4i} および R^{5i} は独立して、Hを表し、または B^2 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、および R^{6d} は独立して、Hを表し、または B^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、または

R^{6a} および R^{6b} は共に結合して3~6員環を形成してもよく、その環はこれらの置換基が必然的に付着する窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子(窒素または酸素など)を任意に含有し、その環は任意に $=O$ によって置換され、および/または1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルによって置換され、

B^1 、 B^2 、および B^3 は独立して、F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ または $-OCF_2CF_3$ を表す)の化合物、または薬学的に許容可能なその塩が提供されるが、

ただし R^1 および R^2 がどちらもHを表す場合、 A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 はそれぞれ $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ 、および $-C(R^6)=$ を表し、 R^3 および R^5 がHを表す場合、 R^4 および R^6 のどちらもt-ブチルを表さず、

本化合物および塩は以下において「本発明の化合物」として言及される。

【発明を実施するための形態】

【0029】

薬学的に許容可能な塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。このような塩は、例えば任意に溶剤中において、またはそれに塩が不溶性である媒体中において、式Iの化合物の遊離酸または遊離塩基形態と、1つ以上の適切な酸または塩基の同等物とを反応させ、それに続いて標準技術(例えば真空内での凍結乾燥法または濾過)を使用して、前記溶剤または前記媒体を除去して、従来手段によって形成されてもよい。塩はまた、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを別の

10

20

30

40

50

対イオンで交換して調製されてもよい。

【0030】

本発明の化合物は、二重結合を含有してもよく、したがって個々の各二重結合に関して E (entgegen) および Z (zusammen) 幾何異性体として存在してもよい。このような全ての異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲に含まれる。

【0031】

本発明の化合物はまた、互変異性を示してもよい。全ての互変異性形態およびそれらの混合物は、本発明の範囲に含まれる。

【0032】

本発明の化合物はまた、1つ以上の非対称炭素原子を含有してもよく、したがって光学および/またはジアステレオ異性を示してもよい。ジアステレオ異性体は、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶などの従来技術を使用して分離されてもよい。例えば分別結晶または HPLC などの従来技術を使用して、化合物のラセミまたはその他の混合物の分離によって、様々な立体異性体を単離してもよい。代案としては、全て当業者に知られている条件下における、ラセミ化またはエピマー化を引き起こさない条件下での適切な光学活性出発原料の反応(すなわち「キラルプール」法)によって、適切な出発原料と引き続いて適切な段階で除去できる「キラル補助基」との反応によって、例えばホモキラル酸を用いた誘導体化(すなわち動的分割をはじめとする分割)とそれに続くクロマトグラフィーなどの従来手段によるジアステレオマー誘導体の分離によって、または適切なキラル試薬またはキラル触媒との反応によって、所望の光学的異性体を作成してもよい。全ての立体異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲に含まれる。

10

20

【0033】

特に断りのない限り、本明細書で定義される $C_1 \sim q$ アルキル (q は範囲の上限である) は直鎖であってもよく、または十分な数(すなわち最低3個)の炭素原子がある場合は分枝鎖、および/または環式であってもよい(つまりアルキルの場合、 $C_3 \sim q$ シクロアルキル基を形成する)。さらに十分な数(すなわち最低4個)の炭素原子がある場合は、このような基は一部環式であってもよい。さらに特に断りのない限り、このようなアルキル基はまた飽和であってもよく、または十分な数(すなわち最低2個)の炭素原子がある場合は、特に断りのない限り不飽和であってもよい(例えば $C_2 \sim q$ アルケニルまたは $C_2 \sim q$ アルキニル基を形成する)。

30

【0034】

「ハロゲン」という用語は、本明細書の用法では、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを含む。

【0035】

言及し得るアリール基としては、 $C_6 \sim 14$ (例えば $C_6 \sim 10$) アリール基が挙げられる。このような基は、単環式、二環式または三環式であってもよく、6~14個の環炭素原子を有し、その内少なくとも1つの環は芳香族である。 $C_6 \sim 14$ アリール基としては、フェニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルなどのナフチル、インダニル、インデニル、およびフルオレニルが挙げられる。言及し得るヘテロアリール基としては、5~14 (例えば5~10) 員環を有するものが挙げられる。このような基は単環式、二環式または三環式であってもよいが、ただし環の少なくとも1つは芳香族であり、環系の原子の少なくとも1つ(例えば1~4個)は炭素以外(すなわちヘテロ原子)である。

40

【0036】

言及し得るヘテロ原子としては、リン、ケイ素、ホウ素、テルル、セレン、好ましくは酸素、窒素、およびイオウが挙げられる。

【0037】

不確かさを回避するために、本明細書で「 $R^{3b} \sim R^{3h}$ 」などの語句が用いられる場合、これは当業者によって R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、および R^{3h} を包括的に意味するものと理解される。

【0038】

50

不確かさを回避するために、 A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 が、それぞれ $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ 、および $-C(R^6)=$ を表し、またはこれらのそれぞれが $-N=$ を表すと記載される場合、次を意味する。 A^1 は $-C(R^3)=$ または $-N=$ を表してもよく、 A^2 は $-C(R^4)=$ または $-N=$ を表してもよく、 A^3 は $-C(R^5)=$ または $-N=$ を表してもよく、 A^4 は $-C(R^6)=$ または $-N=$ を表してもよい。すなわち A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 はそれぞれ $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ 、および $-C(R^6)=$ を表し、またはこれらのそれぞれは代案としては独立して、 $-N=$ を表してもよい。

【0039】

不確かさを回避するために、式Iの化合物中の2つ以上の置換基のアイデンティティが同一であり得る場合、それぞれの置換基の実際のアイデンティティは決して相互依存しない。例えば R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 の2つ以上が存在して X^1 を表し、2つ(以上)の X^1 基が R^{3a} であり、 R^{3a} が $C_1\sim_6$ アルキル基である状況において、それぞれのアルキル基は同一であるかまたは異なっているもよい。したがって例えば1つを超える X^1 基が式Iの化合物中に存在する場合、このような基は決して相互依存せず、すなわちそれらは同一であるかまたは異なっているもよい。

10

【0040】

言及し得る本発明の化合物としては、 $R^{3b}\sim R^{3h}$ 、 R^{3k} 、 R^{3n} 、 R^{3q} 、 $R^{4a}\sim R^{4h}$ 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、および $R^{5f}\sim R^{5h}$ が独立して、Hを表し、または1つ以上のハロゲン原子または $-OR^{6d}$ によって任意に置換される $C_1\sim_6$ アルキルを表し、または R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、 R^{4d} および R^{5d} 、 R^{4f} および R^{5f} 、 R^{4g} および R^{5g} 、ならびに R^{4h} および R^{5h} のペアのいずれかは、共に結合して3~6員環を形成してもよく、その環はこれらの置換基が必然的に付着する窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子(窒素または酸素など)を任意に含有し、その環は任意に=Oによって置換され、および/または1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換される $C_1\sim_6$ アルキルによって置換されるものが挙げられる。

20

【0041】

言及し得る好ましい本発明の化合物としては、 R^1 および R^2 (特に R^1)が独立して、(1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される) $-O-C_1\sim_6$ アルキル、またはより好ましくはHまたはハロゲンを表すものが挙げられる。

30

【0042】

好ましい本発明の化合物としては、 R^1 および R^2 が独立してH、ハロゲンを表し、または1つ以上のハロゲン(例えばフルオロ)原子によって任意に置換される $C_1\sim_6$ (例えば $C_1\sim_3$)アルキルを表すものが挙げられる。

【0043】

好ましい本発明の化合物としてはまた、 R^1 および R^2 がハロゲンを表す場合、それが好ましくはフルオロまたはクロロであり、 R^1 および R^2 が任意に置換される $C_1\sim_6$ アルキルまたは $-O-C_1\sim_6$ アルキルを表す場合、それらのは好ましくは、(どちらも)1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される $C_1\sim_3$ アルキルまたは $-O-C_1\sim_3$ アルキルであり、 R^1 および R^2 が独立して、 $C_1\sim_3$ (例えば $C_1\sim_2$)アルキル(そのアルキル基は例えば1つ以上のハロゲン(例えばフルオロ)原子によって、上で定義されるように任意に置換される)、またはより好ましくはHまたはハロゲン(例えばFまたはCl)を表し、 $A^1\sim A^4$ のいずれかが3つ、好ましくはいずれかが2つ、またはより好ましくはいずれかが1つが $-N=$ を表し、その他が(必要に応じて) $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ または $-C(R^6)=$ を表し、

40

m が2を表し、

R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、 R^{4d} および R^{5d} 、 R^{4f} および R^{5f} 、 R^{4g} および R^{5g} 、 R^{4h} および R^{5h} 、および R^{6a} および R^{6b} のペアのいずれかが共に結合する場合、それらは5~6員環を形成し、その環は(窒素または酸素などの)さらなるヘテロ原子を任意に含

50

有し、メチル、 $-CHF_2$ または CF_3 によって任意に置換され（つまり例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル（例えば4-メチルピペラジニル）環を形成する）、

R^{3a} がハロゲン（例えばフルオロ）および $-OR^{6c}$ から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

$R^{3b} \sim R^{3h}$ 、 R^{3k} 、 R^{3n} 、 R^{3q} 、 $R^{4a} \sim R^{4h}$ 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、および $R^{5f} \sim R^{5h}$ が独立して、Hを表し、または1つ以上のハロゲン原子または $-OR^{6d}$ によって任意に置換される $C_1 \sim 4$ （例えば $C_1 \sim 3$ ）アルキルを表し、

R^{3i} 、 R^{3j} 、 R^{3m} 、 R^{3p} 、および R^{3r} が独立して、 B^1 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 4$ （例えば $C_1 \sim 3$ ）アルキルを表し、

R^{4i} および R^{5i} が独立して、Hを表し、または B^2 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 4$ （例えば $C_1 \sim 3$ ）アルキルを表し、

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、および R^{6d} が独立して、Hを表し、または B^3 から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキルを表し、

B^1 、 B^2 、および B^3 が独立して、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ または、より好ましくは、FまたはClを表すものも挙げられる。

【0044】

さらなる好ましい本発明の化合物としては、

X^1 がハロゲン（例えばF、ClまたはBr）、 $-R^{3a}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{3b}$ 、 $-C(O)OR^{3c}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})R^{5a}$ 、 $-N(R^{4b})R^{5b}$ 、 $-N(R^{3d})C(O)R^{4c}$ 、 $-N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}$ 、 $-N(R^{3f})C(O)OR^{4e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{3g})S(O)_2N(R^{4f})R^{5f}$ 、 $-OR^{3h}$ 、 $-OC(O)N(R^{4g})R^{5g}$ 、 $-OS(O)_2R^{3i}$ 、 $-S(O)_mR^{3j}$ または $-S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$ を表し、

R^{3a} が $C_1 \sim 4$ アルキル（例えばエチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、または特にメチル）によって任意に置換される1つ以上のハロゲン（例えばフルオロ）原子（つまり例えば $-CHF_2$ または CF_3 基を形成する）を表し、

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3h} 、 $R^{4a} \sim R^{4h}$ 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、および $R^{5f} \sim R^{5h}$ が独立して、水素または $C_1 \sim 4$ （例えば $C_1 \sim 3$ ）アルキル（例えばメチル）を表し、または関連ペア（すなわち R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、 R^{4d} および R^{5d} 、 R^{4f} および R^{5f} 、 R^{4g} および R^{5g} 、ならびに R^{4h} および R^{5h} ）が上で定義されるように共に結合し、

$R^{3d} \sim R^{3g}$ が独立して、 $C_1 \sim 2$ アルキル（例えばメチル）またはとりわけ水素を表し、

R^{3i} および R^{3j} が独立して、1つ以上のF原子によって任意に置換される $C_1 \sim 4$ （例えば $C_1 \sim 2$ ）アルキル（例えばメチル）を表す（つまり例えば CF_3 基を形成する）ものが挙げられる。

【0045】

より好ましい式Iの化合物としては、

X^1 が $-C(O)N(R^{4a})R^{5a}$ 、 $-N(R^{4b})R^{5b}$ 、 $-N(H)C(O)R^{4c}$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$ 、好ましくは、 $-CN$ または $-NO_2$ 、またはより好ましくはハロゲン、 $-R^{3a}$ または $-OR^{3h}$ を表し、

R^{3h} が水素を表し、または1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換される $C_1 \sim 4$ （例えば $C_1 \sim 3$ ）アルキル（例えばエチル、イソプロピル、*t*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、またはより好ましくはメチル）を表し（つまり例えば $-CHF_2$ または CF_3 を形成する）、

R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、ならびに R^{4h} および R^{5h} のペアが共に結合してピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル（例えば4-メチルピペラジニル）環を形成し、またはより好ましくは、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4h} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、および R^{5h} が独立して、水素、メチルまたはエチルを表すものが挙げられる。

【0046】

好ましい本発明の化合物としては、

10

20

30

40

50

X^1 がハロゲン（例えばクロロまたはフルオロ）、 R^{3a} または $-OR^{3h}$ を表し、
 $A^1 \sim A^4$ （例えば A^1 または A^4 ）のいずれか1つが $-N=$ を表し、少なくとも1つの（例
 えば1つの） X^1 置換基が存在する場合、それが（または少なくとも1つが）好ましくは
 R^5 または特に R^4 位に位置し、
 R^{3a} が1つ以上のハロゲン（例えばフルオロ）原子によって任意に置換される $C_1 \sim 3$ アル
 キル（例えばメチル）を表し（つまり例えばジフルオロメチルまたは好ましくはトリフル
 オロメチル基を形成する）、
 R^{3h} が（1つ以上のハロゲン（例えばフルオロ）原子によって任意に置換される） $C_1 \sim 3$
 アルキルまたはより好ましくはHを表し、
 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 が独立して、トリフルオロメチル、または好ましくは、H、メ
 チル、フルオロ、クロロまたはヒドロキシを表すものが挙げられる。

10

【0047】

より好ましい本発明の化合物としては、
 R^1 および R^2 が独立して、（1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換され、つまり例
 えばトリフルオロメチルまたは好ましくはジフルオロメチル基を形成する）メチル、より
 好ましくは、HまたはClを表し、
 R^1 および R^2 の1つが水素以外の置換基を表す場合、それは好ましくは R^2 であり、
 $A^1 \sim A^4$ のいずれか1つが $-N=$ を表し、または $A^1 \sim A^4$ はいずれも $-N=$ を表さず（そ
 の他は必要に応じて/妥当ならば $-C(R^3)=$ 、 $-C(R^4)=$ 、 $-C(R^5)=$ または
 $-C(R^6)=$ を表す）、
 $A^1 \sim A^4$ のいずれか1つが $-N=$ を表す場合、その基を表すのは好ましくは A^1 または A^4
 であり、
 A^1 が $-C(R^3)=$ または $-N=$ を表し、
 R^3 がH、メチルまたはフルオロを表し、
 A^2 が $-C(R^4)=$ を表し、
 R^4 がメチル（1つ以上のフルオロ原子によって任意に置換され、つまり例えば CHF_2 ま
 たは好ましくは CF_3 基を形成する）または好ましくはH、クロロまたはフルオロを表し
 、
 A^3 が $-C(R^5)=$ を表し、
 R^5 がH、クロロ、フルオロ、メチルまたはヒドロキシを表し、
 A^4 が $-N=$ またはより好ましくは、 $-C(R^6)=$ を表し、
 R^6 がH、クロロまたはフルオロを表すものが挙げられる。

20

30

【0048】

$A^1 \sim A^4$ を含有する環上の好ましい置換基としては、トリフルオロメチル、好ましくは
 クロロ、フルオロ、メチルおよび/またはヒドロキシ置換基が挙げられる。

【0049】

特に好ましい式Iの化合物としては、下の実施例に記載されるものが挙げられる。

【0050】

式Iの化合物は、当業者によく知られている技術に従って、例えば以下に記載のよう
 にして作られもよい。

40

【0051】

本発明のさらなる態様に従って、以下の工程を含んでなる、式Iの化合物を調製する方
 法が提供される。

(i) R^2 がハロゲンまたは（1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される） $C_1 \sim$
 6 アルキルを表す式Iの化合物の場合は、 R^2 が水素を表す対応する式Iの化合物と、カリ
 ウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、水
 素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、またはn-BuLi、s-BuLi、
 t-BuLi、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウム2,2,6,6-テトラメ
 チルピペリジンなどの有機リチウム塩基（その有機リチウム塩基は、任意に添加剤（例
 えばエーテル（例えばジメトキシエタン）またはアミン（例えばテトラメチルエチレンジア

50

ミン (TMEDA)、(-)スバルテインまたは1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)などのリチウム配位剤)の存在下にある)などの適切な塩基(または塩基混合物)とを反応させ、それに続いて次のような適切な求電子剤と共にクエンチングする。

(a) R^2 が任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す式Iの化合物の場合は、式II

$R^{\circ}L^{1a}$ II

(式中、 R° は(1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される) $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、 L^{1a} はハロゲン(例えばヨードまたはプロモ)またはスルホネート基(-OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、および-OSO₂-アリール(例えば-O-トシル)など)などの適切な離脱基を表す)の化合物、または R^2 がCF₃を表す式Iの化合物の場合は、5-(トリフルオロメチル)-ジベンゾチオフェニウムテトラフルオロホウ酸などのトリフルオロメチル化試薬、または

(b) R^2 がハロゲンを表す式Iの化合物の場合は、これらの原子源を提供する求電子剤。例えば臭素原子の場合、試薬としては、N-プロモスクシンイミド、臭素、および1,2-ジプロモテトラクロロエタンが挙げられ、塩素原子の場合、試薬としては、N-クロロスクシンイミド、塩素、一塩化ヨウ素、およびヘキサクロロエタンが挙げられ、ヨウ素原子の場合、適切な試薬としては、ヨウ素、1,2-ジヨードエタン、および1,2-ジヨードテトラクロロエタンが挙げられ、フッ素原子の場合、試薬としては、キセノンプロリルジフッ化物、SELECTFLUOR(登録商標)([1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニア-ピシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロホウ酸)])、CF₃OF、フッ化ペルクロリル、F₂、および次亜フッ素酸アセチルが挙げられる。

当業者は、(それに対して上記反応が実施される) R^2 が水素を表す対応する式Iの化合物が、好ましくはピラゾール環系の窒素原子において、好ましくはこれもまた指向性メタル化基(ベンゼンスルホニル基またはSEM(すなわち-CH₂OC₂H₄Si(CH₃)₃)基など)である保護基によって保護されることを理解するであろう。反応は、極性非プロトン性溶剤(例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル)などの適切な溶剤の存在下において、不活性雰囲気下の周囲温度以下(例えば0(C)~ -78(C))で実施してもよく、(必要に応じて)標準条件下のN-保護基の脱保護がそれに続く(例えばベンゼンスルホニル基が用いられる場合は加水分解による、またはSEM基が用いられる場合はCsF、LiBF₄、Bu₄NF、HF/ピリジン、MgBr₂/BuSHの存在下または酸(室温におけるメタノールまたはエタノール中のHCl、およびジクロロメタン中のTFA、または例えば高温下でのHBr/AcOHまたはHCl/H₂Oなどのさらに強力な酸性条件など)の存在下における反応による)。

【0052】

(ii) R^1 および/または R^2 が(1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される) $C_1 \sim 6$ アルコキシを表す式Iの化合物の場合は、式Iの化合物に対応するが関連置換基 R^1 および/または R^2 の代わりに(必要に応じて)ヒドロキシ基が存在する化合物と、 R° が(1つ以上のハロゲン置換基によって任意に置換される) $C_1 \sim 6$ アルキルである上で定義される式IIの化合物とを、または(R^1 および/または R^2 におけるメトキシ基導入のために)ジアゾメタンまたはトリメチルシリルジアゾメタンとを反応させる。各反応は、当業者に知られている標準条件下で実施してもよく、例えば前者は塩基(例えば水素化ナトリウム)および適切な溶剤(例えばジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン)の存在下で実施してもよく、後者は適切な溶剤(例えばベンゼンなどの芳香族炭化水素またはジエチルエーテルなどのジ(アルキル)エーテル)の存在下で実施してもよい。後者の場合、ジアゾメタンはDiazaId(登録商標)から調製されてもよい。

【0053】

(iii) R^2 がCF₃を表す式Iの化合物では、 R^2 がプロモまたは好ましくはヨードを表す対応する式Iの化合物と、CuCF₃(またはCuCF₃源)とを例えばHMPAお

10

20

30

40

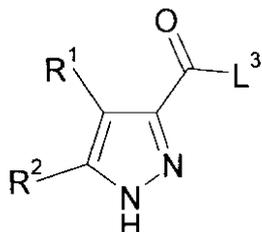
50

よび D M F の存在下で反応させる。当業者は、試薬 C u C F₃ それ自体は単離されなくてもよく、Burton D.G.; Wiemers D.M.; J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 5014-5015 and Mawson S.D.; Weavers R.T.; Tetrahedron Letters., 1993, Vol. 34, No. 19, 3139-3140 に記載の手順（例えば亜鉛と例えば D M F 中の C F₂ B r₂ との反応、つまり Z n C F₃（またはその供給源）の形成と、それに続く H M P A 中の C u B r による処理）に従って調製されてもよいことを理解するであろう。

【 0 0 5 4 】

(i v) 例えば標準縮合 / 脱水条件下で、環化に影響する試薬（例えば酸）の存在下において、式 I I I、

【化 2】



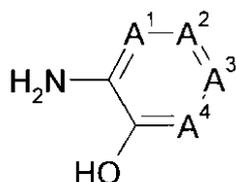
III

10

の化合物（式中、R¹およびR²は上で定義されるとおりであり、L³はクロロ、プロモ、またはヒドロキシ基などの適切な離脱基を表し、後者の基は、必要ならば任意に適切な溶剤（例えばジクロロメタン、T H F、トルエンまたはベンゼン）および適切な触媒（例えば D M F）の存在下で、適切な試薬（例えば塩化オキサリル、塩化チオニルなど）を用いた処理によって活性化させて、それぞれの塩化アシルの形成をもたらしてもよい）またはその保護（例えば N - 保護）誘導体と、式 I V、

20

【化 3】



IV

30

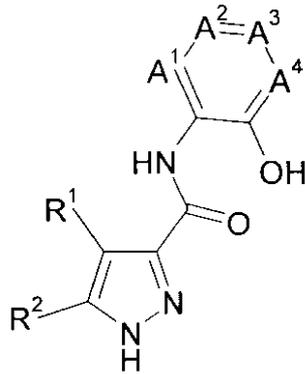
（式中、A¹、A²、A³、およびA⁴は上で定義されるとおりである）の化合物とを反応させる。このような条件としては、室温、好ましくは高温（例えば還流して）における P₂O₅ または酸（ポリリン酸など）などの試薬の存在下の反応が挙げられる。反応は好ましくはポリリン酸の存在下で、例えば高温（例えば約 1 6 0 ）において、L³ がヒドロキシを表す式 I I I の化合物および式 I V の化合物上で（対応する塩化アシルの活性化なしに）実施される。

【 0 0 5 5 】

(v) 例えば式 I の化合物の調製（上の工程段階（ i v ））に関して上述した条件下で、式 V、

40

【化 4】

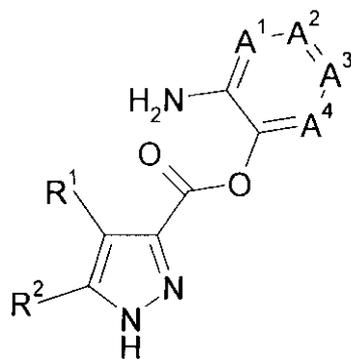


V

10

の化合物、または式 V I、

【化 5】



VI

20

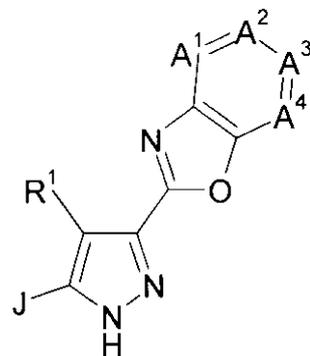
(式中、 R^1 、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 は上で定義されるとおりである)の化合物を分子内環化させる。

【0056】

(vi) R^2 が水素を表し、 R^1 が上で定義されるとおりである式 I の化合物の場合は、式 V I I、

【化 6】

30



VII

40

(式中、

Jは $-Si(R^1)_3$ または $-Sn(R^2)_3$ (式中、各 R^1 は独立して、 $C_1\sim_6$ アルキル(例えばメチルまたはイソプロピル)基またはアリール(例えばフェニル)基を表し、各 R^2 は独立して、 $C_1\sim_6$ アルキル(例えばメチルまたはブチル)を表す)を表し、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 は上で定義されるとおりである)の化合物から、J基を除去する。Jが $-Si(R^1)_3$ を表す場合、反応は、例えば室温において適切な溶剤(例えばテトラヒドロフラン)の存在下で、ハロゲン化物アニオン源(例えばフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化テトラメチルアンモニウム、フッ化水素またはフッ化カリウム)などのシリル基除去のための適切な試薬の存在下で実施してもよい。Jが $-Sn(R^2)_3$ を表す場合、反応は、適切な溶剤(例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、MeOHまたはE

50

tOH（またはその混合物）の存在下における、例えば水または酸性水溶液（例えば塩酸）との反応などの標準加水分解であってもよい。

【0057】

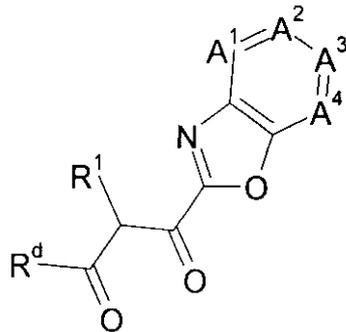
(vii) R^1 または R^2 の一方が任意に置換される $C_1\sim_6$ アルキル基、クロロまたはフルオロを表して他方がHを表す式Iの化合物の場合は、任意に（工程段階(i)に関して上述したような）添加剤の存在下において、 R^1 または R^2 がプロモまたはヨードを表して他方が（必要に応じて）Hを表す対応する式Iの化合物と、適切な有機リチウム塩基（例えばt-BuLi、s-BuLiまたはn-BuLi）とを反応させ、それに続いて上で定義される式IIの化合物と共に、または工程段階(i)に関して上述した塩素またはフッ素原子源と共にクエンチングする。この反応は、低温（例えば-78~-120）で不活性雰囲気下において、工程段階(i)に関して上述した適切な溶剤の存在下で実施してもよい。

10

【0058】

(viii) R^2 がHを表し、または1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される $C_1\sim_6$ アルキルを表す式Iの化合物の場合は、例えば縮合反応条件下で、アルコール性溶剤（例えばエタノール）の存在下において高温（例えば還流）で、式VIIA、

【化7】



VIIA

20

（式中、

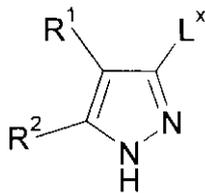
R^d はHを表し、または1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される $C_1\sim_6$ アルキルを表し、 R^1 は上で定義されるとおりである）の化合物と、ヒドラジン（またはその水和物または誘導体（例えばベンジルヒドラジン））とを反応させる。

30

【0059】

(ix) 式VII B、

【化8】



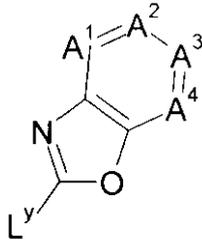
VII B

40

（式中、

L^x はクロロ、プロモ、ヨード、スルホネート基（例えば-OS(O)₂CF₃、-OS(O)₂CH₃、-OS(O)₂PhMeまたはノナレート）、-B(OH)₂、-B(OR^{wx})₂、-Sn(R^{wx})₃またはジアゾニウム塩などの適切な離脱基を表し、各R^{wx}は独立して、 $C_1\sim_6$ アルキル基を表し、または-B(OR^{wx})₂の場合、それぞれのR^{wx}基は共に結合して4~6員環基（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基など）を形成してもよく、 R^1 および R^2 は上で定義されるとおりである）の化合物と、式VII C、

【化 9】



VIIC

(式中、

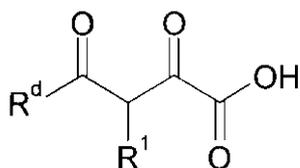
L^y は L^x に関して上述した適切な離脱基を表し、特に例えば4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基、9-ボラビシクロ[3.3.1]-ノン(9-BBN)、 $-Sn(アルキル)_3$ (例えば $-SnMe_3$ または $-SnBu_3$)などのクロロ、プロモ、ヨード、 $-B(OH)_2$ またはその保護誘導体、または当業者に知られている類似基を表し、 A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 は上で定義されるとおりである)の化合物とを反応させる。当業者は L^x および L^y が互いに適合性であるべきで、例えばジオキサソ、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合物などの適切な溶剤中の Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 $NaOH$ 、 KOH 、 K_2CO_3 、 CsF 、 Et_3N 、 $(i-Pr)_2NEt$ 、 $t-BuONa$ または $t-BuOK$ (またはそれらの混合物)などの適切な塩基と共に、例えば CuI 、 Pd/C 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ または $NiCl_2$ などの金属(またはその塩または錯体)などの適切な触媒系、および $t-Bu_3P$ 、 $(C_6H_{11})_3P$ 、 Ph_3P 、 $AsPh_3$ 、 $P(o-Tol)_3$ 、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2,2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-bi-ナフチル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、キサントホス、またはその混合物などのリガンドの存在下で、交換されてもよい)ことを理解するであろう。反応はまた、例えば室温以上で(例えば溶剤系の還流温度などの高温で)、またはマイクロ波照射を使用して実施してもよい。

【0060】

L^3 がヒドロキシを表し、

(A) R^2 がHを表し、または1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される $C_1\sim 6$ アルキルを表す式IIIの化合物(またはその誘導体)は、例えば式Iの化合物の調製(上の工程(ix))に関して前述した条件下において、式VIII、

【化10】



VIII

(式中 R^d および R^1 は上で定義されるとおりである)の化合物、またはエノールエーテル同等物(例えばメチルエノールエーテルまたはシリル(例えばトリメチルシリル)エノールエーテル)、または(例えばカルボン酸で)O-その保護誘導体と、ヒドラジン(またはその水和物または誘導体(例えばベンジルヒドラジン))との反応によって調製されてもよい。

【0061】

L^3 がヒドロキシを表し、

(B) R^1 または R^2 の一方がハロゲンを表して他方がHまたは任意に置換される $C_1\sim 6$ アルキルを表し、または R^1 および R^2 の双方がハロゲンを表す式IIIの化合物(またはそ

の誘導体)は、当業者に知られている反応条下において、適切な溶剤(例えば水)などの存在下で、 R^1 および R^2 の双方がHを表し、または R^1 または R^2 の一方がHを表して他方が任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルまたはハロゲンを表す対応する式IIIの化合物と、工程段階(i)(b)に関して前述したハロゲン原子源を提供する求電子剤(例えば塩素ガス)との反応によって調製されてもよい。したがってこの様式で、関連4-ハロゲン、5-ハロゲンまたは4,5-ジハロゲン置換ピラゾールが調製されてもよい。

【0062】

L^3 がヒドロキシを表し、

(C) R^1 または R^2 の一方がフルオロを表して他方がHを表す式IIIの化合物(またはその誘導体)は、ニトロ基からフルオロ基(フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化テトラメチルアンモニウムまたはフッ化テトラブチルアンモニウムなど)への変換のための適切な試薬を用いて、当業者に知られている条件下において、(必要に応じて)4-ニトロピラゾール-3-カルボン酸または5-ニトロピラゾール-3-カルボン酸から調製されてもよい。

10

【0063】

L^3 がヒドロキシを表し、

(D) R^1 または R^2 の一方がハロゲンを表して他方がHを表す式IIIの化合物(またはその誘導体)は、式IIIの化合物に対応するが、 R^1 または R^2 の一方がアミノを表して他方が(必要に応じて)Hを表す化合物の反応と、それに続く(例えば $NaNO_2$ およびHClなどを5で用いる、当業者に知られている試薬および条件を用いた)アミノ基からジアゾニウム塩への変換、そして次にハロゲン基への変換のための適切な求核剤の添加によって調製されてもよい。適切な求核剤としては、カリウム、ナトリウムまたは銅ハロゲン化物が挙げられる。代案としては、フルオロ基を導入するために、例えば $NaBF_4$ 、 HBF_4 または NH_4BF_4 の冷水溶液を投入することによって、フルオロホウ酸塩(例えばテトラフルオロホウ酸塩)源を提供する化合物を用いて適切なジアゾニウム塩を処理してもよく、つまり適切なジアゾニウムフルオロホウ酸塩(例えばジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩)を形成し、次にそれを加熱してもよい。

20

【0064】

L^3 がヒドロキシを表し、

(E) R^1 がハロゲン(例えばFまたはCl)を表し、または1つ以上のハロゲン原子によって任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表す式IIIの化合物(またはその誘導体)は、例えばR. Storer et al., Nucleosides & Nucleotides 18, 203 (1999)に記載の手順に従って、 R^1 がHを表す対応する式IIIの化合物から調製されてもよい。ハロゲンまたは任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキル基の導入のために用いてもよい適切な試薬は、式Iの化合物の調製(上の工程段階(i))に関して前述した。

30

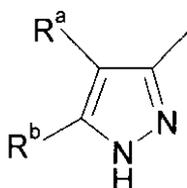
【0065】

L^3 がヒドロキシを表し、

(F) R^1 および R^2 が独立して、ペルフルオロ- $C_1 \sim 6$ アルキルまたは好ましくはHまたはハロゲン(例えばクロロ)を表す式IIIの化合物(またはその誘導体)は、代案としては、例えば必要に応じて穏やかなまたは強力な(例えば過マンガン酸カリウム水溶液を用いた加熱還流)酸化条件などの当業者に知られている酸化条件下において、式IX、

40

【化11】



IX

(式中、

R^a および R^b は独立して、ペルフルオロ- $C_1 \sim 6$ アルキルまたは好ましくはHまたはハロ

50

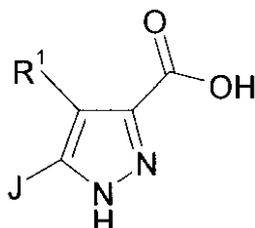
ゲン（例えばクロロ）を表す）の化合物を酸化することによって調製されてもよい。

【0066】

L^3 がヒドロキシを表し、

(G) R^2 が上で定義されるとおり（例えば水素またはハロゲン）である式IIIの化合物（またはその誘導体）は、式X、

【化12】



X

10

(式中、

Jおよび R^1 は上で定義されるとおりである)の化合物またはそのN-保護および/またはO-保護（例えばエステル）誘導体の反応によって調製されてもよい。 R^2 がハロゲンを表す式IIIの化合物の場合は、反応は、任意に適切な溶剤（例えばヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサンまたはそれらの混合物）の存在下での、当業者に知られている条件下における、フルオロキシ硫酸セシウム（フッ素化剤試薬の場合）または工程段階(i)(b)に関して前述した適切なハロゲン化試薬との反応であってもよい。 R^2 がHを表す式IIIの化合物の場合は、式Iの化合物の調製（工程段階(vi)）に関して前述した試薬および条件下での反応であってもよい。

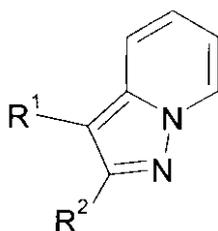
20

【0067】

L^3 がヒドロキシを表し、

(H) R^1 および R^2 が上で定義されるとおりである式IIIの化合物（またはその誘導体）は、式IIIの化合物の調製に関して前述した（すなわち上の式IXの化合物の工程段階(F)からの）当業者に知られている酸化条件下において、式XI、

【化13】



XI

30

(式中、

R^1 および R^2 は上で定義されるとおりである)の化合物の酸化によって調製されてもよい。

【0068】

L^3 がヒドロキシを表し、

(I) R^2 がHを表し、 R^1 が上で定義されるとおり（好ましくはHまたは上で定義されるように任意に置換される C_{1-6} アルキルを表す）である式IIIの化合物（またはその誘導体）は、例えば当業者に知られている条件下（適切な溶剤（例えばジエチルエーテル）の存在下および/または低温（例えば0~室温）など）において、式XII、

40

【化14】

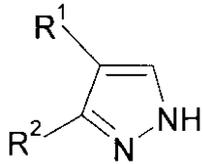


XII

(式中、

50

R^1 は上で定義されるとおりである（好ましくはHまたは上で定義されるように任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルを表す）の化合物またはその保護誘導体（例えば $C_1 \sim 6$ （例えばエチル）エステルなどのエステル）と、ジアゾメタンまたはその保護誘導体（例えばトリメチルシリルジアゾメタン）との反応によって調製されてもよく、または（J）対応する式XIII、
【化15】



XIII

10

の化合物（またはその保護誘導体）と、上の工程段階（i）で前述した適切な塩基との反応（例えばリチウム化工程）と、それに続く CO_2 源である求電子剤（例えば CO_2 ガス）との反応と、それに続く適切な水素イオン源（例えばHCl）、または式XIV、
 $L^{1^\circ}C(O)OR^f$ XIV

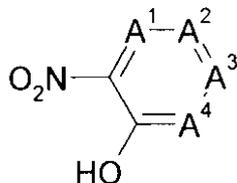
（式中、 R^f は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し L^{1° はハロゲン（例えばヨード、プロモまたはクロロ）などの適切な離脱基を表す）の化合物の添加によって、つまり例えばクロロギ酸メチルまたはエチルなどを形成して調製されてもよい。したがって当業者は、ピラゾール窒素が保護される必要があるかもしれない、必要ならば引き続いて脱保護されることを理解するであろう。

20

【0069】

式IVの化合物は、任意に溶剤（アルコール性溶剤（例えばメタノール）または酢酸エチルなど）の存在下における、水素源（例えば水素ガスまたは新生水素（例えばギ酸アンモニウムからの））との、例えば酸性溶液存在下における亜ジオチン酸ナトリウム（ $Na_2S_2O_4$ ）、塩化スズ（II）、鉄または亜鉛の存在下での還元、または水素付加条件下における触媒（例えばパラジウム炭素または白金炭素など）存在下での還元などの、式XV、

【化16】

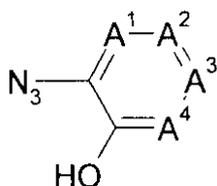


XV

30

の化合物、または式XVI、

【化17】



XVI

40

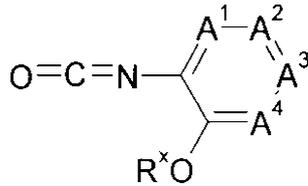
（式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は上で定義されるとおりである）の化合物の還元によって調製されてもよい。

【0070】

式Vの化合物（またはその保護誘導体）は、

（a）上で定義されるような式XIIIの化合物と、例えばリチウム化工程のような上の工程段階（i）で前述した適切な塩基との反応と、それに続く式XVI、

【化 18】



XVII

(式中、

R^xはヒドロキシ保護基(例えばベンジルなどの標準保護基)を表し、A¹、A²、A³、およびA⁴は上で定義されるとおりである)の化合物との反応と、それに続く適切な水素イオン源(例えば水または飽和NH₄Cl水溶液とのクエンチング)によって調製されてもよい。この反応は、式Iの化合物の調製(工程段階(i))に関して上述したのと同様の条件下で実施してもよい。したがって当業者は、ピラゾール窒素が保護される必要があるかもしれない、必要ならば引き続いて脱保護されることを理解するであろう。

10

【0071】

式Vの化合物(またはその保護誘導体)は、

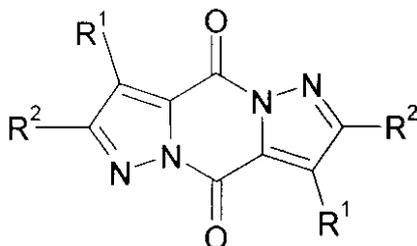
(b)任意に適切な塩基(例えば水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカ-7-エン、水酸化ナトリウム、N-エチルジイソプロピルアミン、N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジン、ブチルリチウム(例えばn-、s-またはt-ブチルリチウム)またはそれらの混合物)、適切な溶剤(例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはトリエチルアミン)、および適切なカップリング剤(例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド(またはその塩酸塩)、N,N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロ-ホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカーボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロリン酸またはO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸)の存在下で、例えば室温程度以上(例えば40~180まで)などのカップリング条件下において、L³がヒドロキシを表してR¹およびR²が上で定義されるような式IIIの化合物、またはそのN-保護および/またはO-保護(例えばエステル)誘導体、または式XVII、

20

30

40

【化 19】



XVIII

(式中、

50

R¹およびR²は上で定義されるとおりである)の化合物のいずれかと、上で定義される式I Vの化合物(または例えば-OH保護誘導体などのその保護誘導体)との反応によって調製されてもよい。当業者は、これが式V Iの化合物の合成もまたもたらし得ることを理解するであろう。代案としては、式I I Iの化合物との反応のために、このような化合物を任意に適切な溶剤(例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、T H F、トルエンまたはベンゼン)および適切な触媒(例えばD M F)の存在下で、適切な試薬(例えば塩化オキサリル、塩化チオニルなど)での処理によって最初に活性化し、それぞれの塩化アシルの形成をもたらしてもよい。次に上述のような標準条件下で、この活性化中間体を式I Vの化合物と反応させてもよい。当業者は式I Vの化合物が反応温度において液体である場合、それらがこの反応中で溶剤および反応物質双方の役割を果たしてもよいことを理解するであろう。この工程を実施する代案の方法としては、式I I Iの化合物のO-保護誘導体(例えばエチルエステル)と式I Vの化合物との反応が挙げられ、後者の化合物は、例えば不活性雰囲気内で適切な溶剤(例えばジクロロメタン)の存在下において、最初に適切な試薬(例えばトリメチルアルミニウム)で処理されてもよい。

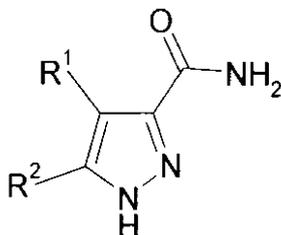
10

【0072】

または式Vの化合物(またはその保護誘導体)は、
(c)例えば好ましくはP dまたはC uを含有する触媒、および水酸化カリウムまたはナトリウム、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、およびリチウムN,N-ジイソプロピルアミドなどの塩基の存在下において、式X I X、

20

【化20】



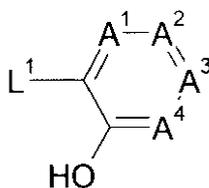
XIX

(式中、

R¹およびR²は上で定義されるとおりである)の化合物または(例えばピラゾール窒素で)N-その保護誘導体と、式X X、

30

【化21】



XX

(式中、

L¹はハロゲン(例えばクロロ、プロモおよびヨード)、-O S O₂ C F₃、-B(OH)₂、-S n(R²)₃(R²は上で定義されるとおりである)、-P b(O C(O)C H₃)₃、-B i(W)₂、-B i(W)₂(O C(O)C H₃)₂、-B i(W)₂(O C(O)C F₃)₂または-I(W)(B F₄)などの適切な離脱基を表し、Wは上で定義されるようなX¹から選択される1つ以上の基によってどちらも任意に置換されるアリールまたはヘテロアリール基を表し(例えばWは、上で定義されるような式Vの化合物の-OH置換されたフェニル環を含有するA¹~A⁴を表す)、およびA¹、A²、A³、およびA⁴は上で定義されるとおりである)の化合物、または(例えば必須-OH基において)その保護誘導体(つまり例えば式X Xのベンジル保護化合物を形成する)との反応によって調製されてもよい。言及し得る触媒としてはP d₂(d b a)₃(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))が挙げられ、言及し得る塩基としてはセシウムカーボネートが挙げられ、言及し得るリガンドとしては2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'

40

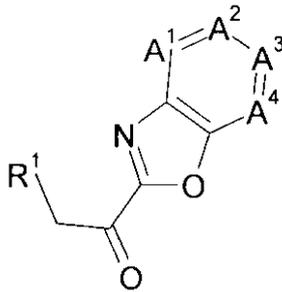
50

- ビナフチルが挙げられ、用いてもよい溶剤としてはトルエンが挙げられる。このような反応は、不活性（例えばアルゴン）雰囲気下において高温（例えば約 90 ）で実施してもよい。当業者は、上の反応中に、式 X X の化合物の（例えば - O H 基で）保護される誘導体が、必要であり得ることを理解するであろう。

【 0 0 7 3 】

式 V I I A の化合物は、例えば標準縮合反応条件下において、例えば式 I の化合物の調製（工程段階（ i ））に関して上で定義される適切な塩基、適切な溶剤、および反応条件の存在下で、式 X X A 、

【化 2 2】

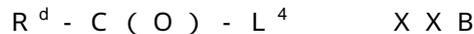


XXA

10

（式中、

A¹、A²、A³、A⁴、および R¹ は、上で定義されるとおりである）の化合物と、式 X X B、



（式中、L⁴ はハロゲン（例えばブromoまたはクロロ）などの適切な離脱基、または C₁ ~₆ アルコキシ（例えばメトキシ）を表し、R^d は上で定義されるとおりである）の化合物との反応によって調製されてもよい。好ましい塩基としては、金属水素化物（例えば水素化ナトリウム）、またはアミド塩基（例えばリチウムジイソプロピルアミド）が挙げられる。

20

【 0 0 7 4 】

式 V I I B の化合物は、例えば式 I の化合物の調製（工程段階（ i ））に関して上述したのと同様な反応条件下における、例えばその工程段階（例えばリチウム化反応）に記載のものなどの適切な塩基の存在下における、前述した式 X I I I の化合物の反応と、それに続く適切な求電子性化合物の存在下における反応によって調製されてもよい。例えばハロゲン源を提供する求電子剤（例えば上の工程段階（ i ）（ b ）に記載の試薬）の存在下において、L^x がハロゲンを表す式 V I I B の化合物を調製するための、適切な塩化スルホニルと共にヒドロキシ基が存在する対応する化合物との反応によるスルホネート基の導入、適切な塩化スズトリアルキル（など）との反応による - S n (R w x)₃ の導入などである。- B (O H)₂ および - B (O R^{wx})₂ の導入のためには、式 I の化合物の調製（工程段階（ i x ））に関して記載された反応条件下における、対応するハロゲン誘導体および適切なボロン酸（またはその誘導体）からのカップリング反応を実施してもよい。

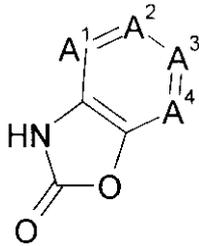
30

【 0 0 7 5 】

式 V I I C の化合物は、例えば式 V I I B の化合物の調製に関して前述した反応条件下における、下文で定義される式 X X X の化合物の反応によって調製されてもよい。代案としては、L^y がクロロまたはブromoを表す式 V I I C の化合物は、対応する式 X X C 、

40

【化23】



XXC

(式中、

$A^1 \sim A^4$ は上で定義されるとおりである)の化合物と、例えば PCl_5 、 $POCl_3$ 、および $POBr_3$ (など)のプロモまたはクロロ源を提供する適切な試薬との反応によって調製されてもよい。

10

【0076】

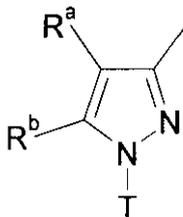
R^b がペルフルオロ- $C_1 \sim 6$ アルキルまたはハロゲンを表す式IXの化合物は、例えば式Iの化合物の調製(上の工程段階(i))に関して前述した条件と試薬を用いて、 R^b がHを表す対応する式IXの化合物(または例えば保護基が指向性メタル化基であるようなその保護誘導体)から調製されてもよい。

【0077】

代案としては、式IXの化合物は、当業者に知られている脱アルキル化条件下で、例えば高温(例えば150 ~ 220)における適切な試薬(例えばピリジン塩酸塩)との反応によって、式XXI、

20

【化24】



XXI

(式中、

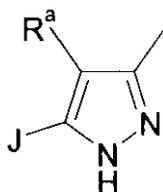
Tは任意に置換される $C_1 \sim 6$ アルキル(例えばメチル)を表し、 R^a および R^b は上で定義されるとおりである)の化合物のN-脱アルキル化によって調製されてもよい。このような反応は適切な溶剤の存在下で実施してもよいが、好ましくはさらなる溶剤は存在しない。

30

【0078】

なおも別の代案としては、式IXの化合物(好ましくは R^b がHまたはハロゲンを表すもの)は、例えば式I(工程経路(vi))または式III(工程(G))の化合物の調製に関して上述した当業者に知られている試薬および手順を使用して、式XXII、

【化25】



XXII

40

(式中、

Jおよび R^a は上で定義されるとおりである)の化合物、またはそのN-保護誘導体から調製されてもよい。

【0079】

R^1 が上で定義されるとおりであり、好ましくはHまたは CF_3 を表す式Xの化合物(ま

50

たはその N - 保護および / または O - 保護 (例えばエステル) 誘導体) は、例えば高温 (例えば 80 ~ 120) で 1 ~ 3 日間にわたり、任意に不活性ガスの存在下で、好ましくは溶剤の存在なしに、式 XXIII、
【化 26】



(式中、
R^eは上で定義されたとおりである R¹を表し、好ましくは、H または CF₃であり、Jは上で定義されたとおりである) の化合物と、式 XXIV、
N₂-C(H)-C(O)OH XXIV
の化合物またはその O - 保護 (例えばエステル) 誘導体との反応によって調製されてもよい。

10

【0080】

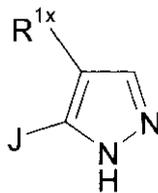
R¹および J が上で定義されたとおりである式 X の化合物 (またはその N - 保護および / または O - 保護 (例えばエステル) 誘導体) はまた、例えば式 III の化合物の調製 (工程段階 (F)) に関して上述した当業者に知られている酸化条件下において、上で定義されるような式 XXII の化合物を酸化することで調製されてもよい。

【0081】

代案としては、R¹および J が上で定義されたとおりである式 X および XXII の化合物 (または妥当ならば、a N - 保護されるおよび / または O - 保護される (例えばエステル) その誘導体) は、式 XXV、

20

【化 27】



XXV

(式中、
R^{1x}は R¹ (式 X の化合物の調製の場合) または R^a (式 XXII の化合物の調製の場合) を表し、J、R¹および R^aは上で定義されたとおりである) の化合物と、上の工程 (i) で列挙された適切な塩基 (または塩基混合物) との反応と、それに続く次のような適切な求電子剤とのクエンチングによって調製されてもよい。

30

(a) 式 X の化合物では、CO₂源 (例えば CO₂ガス; 適切な水素イオン源 (例えば HCl)) の添加がその添加に続く)、または上で定義されたとおりである式 XIV の化合物、または

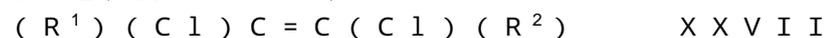
(b) 式 XXII の化合物では、式 XXVI、
CH₃L^{1d} XXVI

(式中、
L^{1d}はハロゲン (例えばヨードまたはブromo) またはスルホネート基 (-OSO₂CF₃、OSO₂CH₃、および -OSO₂-アリアル (例えば -O-トシル) などの適切な離脱基を表す) の化合物 (すなわち別の適切なメチル化試薬)) など。

40

【0082】

式 XI の化合物は、例えば当業者に知られている条件下で (適切な塩基 (例えば炭酸カリウム) および適切な溶剤 (例えば THF) などの存在下で) ヨウ化 1 - アミノピリジニウムと、式 XXVII、



(式中、
R¹および R²は上で定義されたとおりであり、二重結合の配置は cis または trans であってもよい) の化合物との反応によって調製されてもよい。当業者は、二重結合周囲

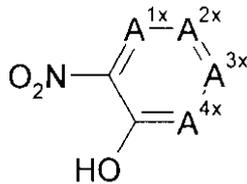
50

の配置が、反応の一選択性に影響し得ることを理解するであろう。

【0083】

- C (R³) =、 - C (R⁴) =、 - C (R⁵) = または - C (R⁶) = の少なくとも1つが存在して R³、 R⁴、 R⁵、 および R⁶ の少なくとも1つが X¹ を表して X¹ が - S (O)₂ N (R^{4h}) R^{5h} を表す式 X V の化合物は、 (例えば適切な塩基 (例えばトリエチルアミン) および適切な溶剤 (例えばジクロロメタン) の存在下など、例えば式 V の化合物の調製 (工程段階 (b)) に関して上述したような) 例えば当業者に知られている条件下において、式 X X V I I I、

【化28】



XXVIII

10

(式中、

A^{1x}、 A^{2x}、 A^{3x}、 および A^{4x} はそれぞれ上で定義されるような A¹、 A²、 A³、 および A⁴ を表すが、 - C (R³) =、 - C (R⁴) =、 - C (R⁵) = または - C (R⁶) = の少なくとも1つが存在して、 R³、 R⁴、 R⁵、 および R⁶ の少なくとも1つが - S (O)₂ C l を表す) の化合物または (例えば必須 - O H 基において) その保護誘導体 (つまり例えばベンジル保護 - O H 基を形成する) と、式 X X I X、

20

H₂ N (R^{4h}) R^{5h} X X I X

(式中、 R^{4h} および R^{5h} は上で定義されるとおりである) の化合物との反応によって調製されてもよい。当業者は、上の反応の工程のどちらでも、式 X X V I I I の化合物の (例えば - O H 基で) 保護される誘導体が、必要であり得ることを理解するであろう。

【0084】

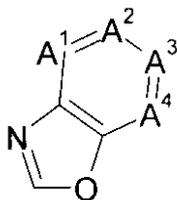
式 X V I I I の化合物は、例えば塩化チオニルまたは塩化オキサリルの存在下で、 (任意に工程段階 (i i i) に関して定義される適切な溶剤および触媒の存在下で)、二量体化条件下において、 (例えば L³ が - O H を表す) 式 I I I の化合物から調製されてもよい。その他の二量体化試薬としては、任意に適切な塩基 (例えば 4 - ジメチルアミノピリジン) の存在下における、 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (E D C I、またはその塩酸塩) などのカルボジイミドが挙げられる。

30

【0085】

式 X X A の化合物は、適切な塩基および溶剤の存在下で、当業者に知られている反応条件下において、式 X X X、

【化29】



XXX

40

(式中、

A¹、 A²、 A³、 および A⁴ は上で定義されるとおりである) の化合物と、式 X X X I、
R¹ - C H₂ - C (O) L⁴ X X X I

(式中、 R¹ および L⁴ は上で定義されるとおりである) の化合物との反応によって調製されてもよい。例えばこのような条件は、式 I の化合物の調製 (上の工程段階 (i)) に関して前述したものと同様であってもよく、例えば塩基は、金属水素化物 (例えば水素化ナトリウム)、アミド塩基 (例えばリチウムジイソプロピルアミド) または有機金属塩基 (

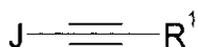
50

例えば *n* -、*s* - または *t* - BuLi などの有機リチウムなど) であってもよく、または代案としては L^4 がハロゲン基 (例えばクロロ) を表す場合、反応は例えば適切なルイス酸 (例えば $FeCl_3$ 、 $AlCl_3$ 、 BF_3 、など) の存在下において、標準フリーデル・クラフツ・アシル化反応条件下で実施してもよい。

【0086】

式 XXXV の化合物は、当業者に知られている条件下において、例えば T. Hanamoto et al., Chem. Commun., 2041 (2005) に記載の手順に従って、例えば適切な溶剤 (例えばヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは 1, 4 - ジオキサンまたはそれらの混合物) の存在下で、任意に不活性ガスの存在下において、式 XXXI I、

【化30】



XXXII

(式中、

R^1 および J は、上で定義される通りである) の化合物と、ジアゾメタンとの反応によって調製されてもよい。

【0087】

式 I I、V I、V I I、V I I I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I、X V I I、X I X、X X、X X B、X X C、X X I、X X I I I、X X I V、X X V I、X X V I I、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、および X X X I I の化合物は、市販され、文献から既知であり、または本明細書に記載される方法の類推により、または標準技術に従った従来の合成手順によって適切な試薬と反応条件を使用することにより、入手可能な出発原料から得てもよい。この点において当業者は、特に "Comprehensive Organic Synthesis" by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991 を参照してもよい。採用し得るさらなる参考文献としては、"Heterocyclic Chemistry" by J. A. Joule, K. Mills and G. F. Smith, 3rd edition, published by Chapman & Hall、"Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" by A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996、および "Science of Synthesis", Volumes 9-17 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006 が挙げられる。

【0088】

上で定義される置換基 R^1 、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、および A^4 は、当業者によく知られている方法によって、式 I の化合物の調製のための上述の工程後またはその最中に 1 回以上修飾されてもよい。このような方法の例としては、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化、およびニトロ化が挙げられる。前駆型の基は、反応順序のあらゆる時点において、異なるこのような基に、または式 I で定義される基に変化できる。 R^1 または R^2 が Cl または F 基を表す場合、このような基は、式 I の化合物の調製のための上述の工程後またはその最中に 1 回以上、相互転換 (または別のハロゲン基から変換) されてもよい。適切な試薬としては、(クロロ基への変換のための) $NiCl_2$ が挙げられる。当業者はまた、"Comprehensive Organic Functional Group Transformations" by A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 および / または "Comprehensive Organic Transformations" by R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999 も参照できる。

【0089】

言及し得るその他の変換としては、(例えば必要に応じてシアノアニオン源である化合物 (例えばナトリウム、カリウム、銅 (I) または亜鉛シアン化物) との、または 1 - アルキンとの反応による)、ハロゲン基 (好ましくはヨードまたはブromo) のシアノまたは 1 - アルキニル基への変換が挙げられる。後者の反応は、適切なカップリング触媒 (例えばパラジウムおよび / または銅ベースの触媒) および適切な塩基 (例えばトリエチルアミン、トリブチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンなどのトリ - ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミン) の存在下で実施してもよい。さらにアミノ基およびヒドロキシ基は、標準条件

10

20

30

40

50

に従って当業者に知られている試薬を使用して導入されてもよい。

【0090】

本発明の化合物は、従来の技術を使用して反応混合物から単離されてもよい。

【0091】

当業者は、上述および後述の方法において、中間体化合物の官能基が、保護基によって保護される必要があるかもしれないことを理解するであろう。例えばピラゾール窒素は、保護される必要があるかもしれない。適切な窒素保護基としては、

(i) カルバメート基 (すなわちアルコキシ - またはアリールオキシ - カルボニル基)、
(ii) アミド基 (例えばアセチル基)、
(iii) N - アルキル基 (例えばベンジルまたはSEM基)、
(iv) N - スルホニル基 (例えばN - アリールスルホニル基)、
(v) N - ホスフィニルおよびN - ホスホリル基 (例えばジアリールホスフィニルおよびジアリールホスホリル基)、または
(vi) N - シリル基 (例えばN - トリメチルシリル基)
を形成するものが挙げられる。

10

【0092】

さらに当業者は、2つの官能基が保護される場合 (例えば式IIIの化合物のカルボン酸基がエステルであり、ピラゾール窒素がベンゼンスルホニル基で保護される場合、どちらの基も一工程 (例えば当業者に知られている加水分解工程) で脱保護されてもよいことを理解するであろう。

20

【0093】

ピラゾール窒素のためのさらなる保護基としてはメチル基が挙げられ、このメチル基は、例えば200の密封容器内でのマイクロ波照射の使用など、高温でピリジン塩酸塩を用いるような標準条件下で脱保護されてもよい。

【0094】

官能基の保護および脱保護は、上述のスキーム中の反応の前または後に行ってもよい。

【0095】

保護基は、当業者によく知られている、本明細書で後述される技術に従って除去されてもよい。例えば標準脱保護技術を使用して、本明細書に記載の保護される化合物 / 中間体を非保護化合物に化学的に変換してもよい。

30

【0096】

関与する化学反応のタイプが、保護基の必要性およびタイプ、ならびに合成を達成するための順序を決定づける。

【0097】

保護基の使用については、“Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)で詳述される。

【0098】

医学用途および製薬用途

本発明の化合物は薬理的活性を有するので、有用である。したがってこのような化合物は、医薬品として望ましい。本発明のさらなる態様に従って、医薬品として使用するためのおよび / または単離された (すなわち生体外) 形態の、上で定義される式Iの化合物、または薬学的に許容可能なその塩が提供される。

40

【0099】

本発明の化合物はそれ自体が薬理的活性を有し得るが、このような活性を有し得ない、本発明の化合物の特定の薬学的に許容可能な (例えば「保護される」) 誘導体が存在してもまたは調製されてもよく、非経口的または経口的に投与されて、その後体内で代謝されて本発明の化合物が形成されてもよい。したがって (それらが代謝される「活性」化合物よりも薬理的活性がかなり低いという条件で、いくらかの活性を有してもよい) このような化合物は、本発明の化合物の「プロドラッグ」として記載されてもよい。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

50

【0100】

「本発明の化合物のプロドラッグ」には、経口または非経口投与に続いて、所定時間（例えば約1時間）内に、実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物が含まれる。

【0101】

特に本発明の化合物は、リポキシゲナーゼ（特に15-リポキシゲナーゼ）の活性を阻害するかもしれない、すなわち例えば後述の試験で実証されるように、それらは15-リポキシゲナーゼ、または15-リポキシゲナーゼ酵素がその一部を形成する複合体の作用を妨げ、および/または15-リポキシゲナーゼ調節効果を引き起こし得るので、有用である。したがって本発明の化合物は、リポキシゲナーゼ、特に15-リポキシゲナーゼの阻害が必要とされる病状の治療において有用であり得る。

10

【0102】

したがって本発明の化合物は、炎症の治療において有用であることが予期される。

【0103】

「炎症」という用語は、当業者によって、上述した身体外傷、感染症、慢性疾患、および/または外的刺激に対する（例えばアレルギー性反応の一環としての）化学的および/または生理学的反応によって引き起こされてもよい、限局性または全身性の防御反応によって特徴付けられる、あらゆる病状を含むものと理解されるであろう。有害な物質および障害組織の双方を破壊、希釈または隔離する役割を果たしてもよいこのようなあらゆる反応は、例えば発熱、腫脹、疼痛、発赤、血管拡張および/または血流量増大、白血球細胞による患部浸潤、機能喪失および/または炎症状態に付随する既知のあらゆるその他の症状によって発現されてもよい。

20

【0104】

したがって「炎症」という用語は、とりわけ急性、慢性、潰瘍性、特異的、アレルギー性、および壊死性炎症、および当業者に知られているその他の炎症形態をはじめとする、あらゆる炎症性疾患、障害または病状それ自体、それに付随する炎症性要素を有するあらゆる病状、および/または症状としての炎症によって特徴付けられるあらゆる病状を含むものと理解される。したがって本用語は、本発明の目的では炎症性疼痛および/または発熱もまた含む。

【0105】

病状がそれに付随する炎症性要素を有する場合、または病状が症状としての炎症によって特徴付けられる場合、当業者は、本発明の化合物が、炎症症状および/または病状に付随する炎症の治療において有用であり得ることを理解するであろう。

30

【0106】

したがって本発明の化合物は、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症、アレルギー性疾患、鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍、炎症性疼痛、発熱、アテローム動脈硬化、冠動脈疾患、脈管炎、膵臓炎、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、脳卒中、糖尿病、自己免疫疾患、アルツハイマー病、多発性硬化症、サルコイドーシス、ホジキン病、およびその他の悪性腫瘍、およびあらゆるその他の炎症性要素がある疾患の治療において有用であり得る。

40

【0107】

本発明の化合物はまた、対象における骨量減少低下など、炎症性機序とは無関係の効果も有し得る。この点において言及し得る病状としては、骨粗鬆症、骨関節炎、バジレット病および/または歯周病が挙げられる。したがって式Iの化合物および薬学的に許容できるそれらの塩類はまた、対象において骨塩量を増大させ、ならびに骨折の発生率低下および/または治癒に有用であり得る。

【0108】

本発明の化合物は、上述の病状の治療的および/または予防的双方の処置に望ましい。

【0109】

本発明のさらなる態様に従って、リポキシゲナーゼ（15-リポキシゲナーゼなど）と

50

関連付けられているおよび/またはその阻害によって調節できる、疾患を治療する方法、および/またはリポキシゲナーゼ、特に15-リポキシゲナーゼ活性の阻害が所望されおよび/または必要とされる疾患(例えば炎症)を治療する方法が提供され、本方法は、上で定義される条件なしの治療的有効量の式Iの化合物、または薬学的に許容可能なその塩を、このような病状に罹患した、または罹患しやすい患者に投与する工程を含んでなる。

【0110】

「患者」は、(ヒトをはじめとする)哺乳類の患者を含む。

【0111】

「有効量」という用語は、処置された患者に治療効果を与える化合物の量を指す。効果は、客観的(すなわ何らかの試験または標識によって測定可能)または主観的(すなわち対象が効果の徴候を与え、またはそれを感じる)であってもよい。

10

【0112】

本発明の化合物は、常態では、経口、静脈内、皮下、パッカル、直腸、経皮、鼻孔、気管、気管支、舌下、あらゆるその他の非経口経路または吸入によって、薬学的に許容できる剤形で投与される。

【0113】

本発明の化合物は単独で投与してもよいが、好ましくは経口投与のための錠剤、カプセルまたはエリキシル剤、直腸投与のための坐薬、非経口または筋肉内投与のための無菌溶液または懸濁液などをはじめとする、既知の医薬製剤によって投与される。

【0114】

このような製剤は、標準および/または公認製薬慣習に従って調製されてもよい。

20

【0115】

したがって本発明のさらなる態様に従って、薬学的に許容できるアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中で、上で定義される式Iの化合物または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬製剤が提供される。

【0116】

例えば本発明の化合物(すなわち活性成分)の効力および物理的特性次第で、言及し得る医薬製剤としては、活性成分が重量で少なくとも1%(または少なくとも10%、少なくとも30%または少なくとも50%)存在するものが挙げられる。すなわち医薬組成物の活性成分とその他の構成要素(すなわちアジュバント、希釈剤およびキャリアの添加)との比率は、重量で少なくとも1:99(または少なくとも10:90、少なくとも30:70または少なくとも50:50)である。

30

【0117】

本発明は、上で定義される医薬製剤調製する方法をさらに提供し、本方法は、上で定義される式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩と薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとを結びつける工程を含んでなる。

【0118】

本発明の化合物はまた、本明細書で定義される炎症の治療において有用なその他の治療薬(例えばグルココルチコイド、または好ましくは、NSAID、コキシブ、コルチコステロイド、鎮痛剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、FLAP(5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質)阻害剤、およびロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)、および/または炎症の治療において有用なその他の治療薬)と併用してもよい。

40

【0119】

本発明のさらなる態様に従って、

(A)上で定義される(しかし例えば条件なしの)式Iの化合物、または薬学的に許容可能なその塩、および

(B)炎症の治療において有用な別の治療薬

を含んでなる併用製品が提供され、構成要素(A)および(B)のそれぞれは、薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中で調合される。

【0120】

50

このような併用製品は、その他の治療薬と併せた本発明の化合物の投与を提供し、したがってそれらの剤型の少なくとも1つが本発明化合物を含んでなり、および少なくとも1つがその他の治療薬を含んでなる別個の剤型として提供されてもよく、または併用製剤として提供（すなわち調合）されてもよい（すなわち本発明の化合物およびその他の治療薬を含む単一剤型として提供される）。

【0121】

したがって

(1) 上で定義される（しかし例えば条件なしの）式Iの化合物、または薬学的に許容可能なその塩、炎症の治療において有用な別の治療薬、および薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアを含む医薬製剤、および

(2) (a) 薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中に、上で定義される（しかし例えば条件なしの）式Iの化合物、または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬製剤、および

(b) 薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとの混合物中に、炎症の治療において有用な別の治療薬を含む医薬製剤を含んでなるパーツのキットがさらに提供され、構成要素(a)および(b)は、それぞれ他方との併用投与に適した形態で提供される。

【0122】

本発明は、上で定義される併用製品を調製する方法をさらに提供し、方法は上で定義される（しかし例えば条件なしの）式Iの化合物、または薬学的に許容できるその塩と、炎症の治療において有用なその他の治療薬および少なくとも1つの薬学的に許容可能なアジュバント、希釈剤またはキャリアとを結びつける工程を含んでなる。

【0123】

「結びつける」とは、2つの構成要素を互いに併用投与に適するようにすることを意味する。

【0124】

したがって上で定義されるパーツのキットを調製する方法との関連で、2つの構成要素を互いに「結びつける」ことにより、パーツのキットの2つの構成要素は、(i) 引き続いて併用療法における互いに併せた使用のために一緒にされる別個の剤型として（すなわち互いに独立して）提供されてもよく、または

(ii) 併用療法における互いに併せた使用のための「併用パック」の別個の構成要素として、一緒に包装されて提供されてもよい。

【0125】

本発明の化合物は、様々な用量で投与してもよい。経口、肺、および局所投薬量は、1日あたり約0.01 mg/kg体重 (mg/kg/日) ~ 約100 mg/kg/日、好ましくは約0.01 ~ 約10 mg/kg/日、より好ましくは約0.1 ~ 約5.0 mg/kg/日に及んでもよい。例えば経口投与では、組成物は典型的約0.01 mg ~ 約500 mg、好ましくは約1 mg ~ 約100 mgの活性成分を含有する。静脈内投与では、好ましい用量は定速輸液中に約0.001 ~ 約10 mg/kg/時間に及ぶ。有利には、化合物は1日量を単回投与してもよく、または総1日量を毎日2、3または4回の分割量で投与してもよい。

【0126】

いずれにしても医師または当業者は、投与経路、治療する病状のタイプおよび重篤性、ならびに種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能、および治療する特定患者の反応と共に変動する可能性がある、個々の患者に最も良く適した実際の投薬量を判定できるであろう。上述の投薬量は平均的な例の具体例であり、もちろんより高いまたはより低い投薬量範囲が当然である個々の事例もあり得るし、これらは本発明の範囲内である。

【0127】

本発明の化合物は、リポキシゲナーゼ、特に15-リポキシゲナーゼの効果的および/または選択的阻害剤であるという利点を有し得る。

10

20

30

40

50

【0128】

本発明の化合物はまた、既述の適応症でまたはそれ以外で使用するのかどうかに関わらず、先行技術で知られている化合物よりもさらに有効で、毒性がより低く、作用時間がより長く、効力がより高く、より少ない副作用を生じて、より容易に吸収され、および/またはより良い薬物動態学的プロファイル（例えばより高い経口生物学的利用能および/またはより低いクリアランス）を有し、および/またはその他の有用な薬理的、物理学的、または化学的特性を有するという利点を有してもよい。

【0129】

生物学的試験

用いたアッセイは、リポキシゲナーゼが、1,4-cis-ペンタジエン立体配置を含む多価不飽和脂肪酸をそれらの対応するヒドロペルオキシまたはヒドロキシル誘導体に酸化する能力を活用する。この特定のアッセイでは、リポキシゲナーゼは精製ヒト15-リポキシゲナーゼであり、脂肪酸はアラキドン酸であった。アッセイは室温（20～22）で実施され、96ウェル・マイクロタイター・プレートの各ウェルに、次が添加される。

a) 35 μLリン酸緩衝食塩水（PBS）（pH 7.4）。

b) 阻害剤（すなわち化合物）またはビヒクル（0.5 μLのDMSO）。

c) PBS中の10 μLの15-リポキシゲナーゼの10倍濃縮溶液。プレートを室温で5分間インキュベートする。

d) PBS中の5 μLの0.125 mM アラキドン酸。次にプレートを室温で10分間インキュベートする。

e) 100 μLメタノールの添加によって酵素反応を終結する。

f) 15-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸または15-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸の量を逆相HPLCで測定する。

【0130】

次の実施例の手段によって本発明を例示し、そこでは次の略語が用いられ得る。

aq. 水性

BuLi n-ブチルリチウム

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

MS 質量スペクトル

NMR 核磁気共鳴

PCA ピラゾール-3-カルボン酸

sat. 飽和

THF テトラヒドロフラン

【0131】

実施例において化合物の合成で指定される化学薬品は、例えばSigma-Aldrich Fine Chemicalsから市販される。

【0132】

特に断りのない限り、後述される実施例の化合物の1つ以上の互変異性型は原位置で調製されてもよく、および/または単離されてもよい。後述される実施例の化合物の全ての互変異性型は、開示されているものとする。

【0133】

中間体の合成：

5-クロロピラゾール-3-カルボン酸（I）

表題化合物は、2つの代案の方法から調製されてもよい。

【0134】

方法A

(a) 5-クロロ-3-メチルピラゾール

2時間にわたりマイクロ波照射を使用して、密封5 mL処理バイアル内の5-クロロ-

10

20

30

40

50

1, 3 - ジメチルピラゾール (2.6 mmol) およびピリジン塩酸塩 (13.1 mmol) の混合物を 200 で加熱した。室温への冷却後、EtOAc (15 mL) を添加して、混合物を HCl (水性、2 M; 10 mL)、NaCl (飽和、水性) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して副題化合物を白色固体として得た (収率: 210 mg (67%))。

MS (M⁺ + H) m/z = 117。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), 12.66 (br s, 1H), 6.03 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

【0135】

(b) 5 - クロロピラゾール - 3 - カルボン酸

5 - クロロ - 3 - メチルピラゾール (3.6 mmol; 上の工程 (a) 参照)、水 (6 mL)、および tert - ブタノール (1.2 mL) の混合物を 75 に加熱し、その後 KMnO₄ (1.42 g、9 mmol) を添加した。混合物を 75 で一晩攪拌して、熱いまま濾過した。固形物を沸騰水で洗浄した。合わせた冷却濾液を EtOAc で抽出し、合わせた抽出物を NaCl (飽和、水性) で洗浄し、乾燥させて (MgSO₄) 濃縮した。粗製固形物を EtOAc / ヘキサン / ペンタンから再結晶化して、副題加工物を白色結晶として得た (収率: 350 mg (67%))。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), 13.65 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H)。

【0136】

方法 B

(a) 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - メチルピラゾール

アセトニトリル中の 3 - メチルピラゾール (5 g、60.9 mmol)、ベンゼン塩化スルホニル (8.55 mL、67 mmol)、およびトリエチルアミン (9.3 mL、67 mmol) の混合物を加熱して 2 時間還流し、放冷して濃縮した。EtOAc (300 mL) を添加して溶液を濾過し、濃縮して固体残留物を得て、それを EtOAc から結晶化して表題化合物を灰色がかった粉末として得た (収率: 7.92 g、58%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.35 (d, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.78 (tt, 1H), 7.66 (t, 2H), 6.43 (d, 1H), 2.17 (s, 3H)。

【0137】

(b) 5 - クロロ - 1 - (2 - クロロベンゼンスルホニル) - 3 - メチルピラゾール

アルゴン下において、-78 で THF (50 mL) 中の 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - メチルピラゾール溶液 (940 mg、4.5 mmol; 上の工程 (a) 参照) に BuLi (1.6 M、5.9 mL、9.45 mmol) を添加した。ヘキサクロロエタン (3.7 g、15.8 mmol) を添加する前に、混合物をおよそ 30 分間攪拌した。-78 で 18 時間の攪拌後、NH₄Cl (飽和、水性; 50 mL) を添加して、混合物を室温に放冷した。水 (50 mL) を添加したところ層が分離し、水相を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィ (1:4 EtOAc / ヘプタン) による精製と、それに続く EtOAc / ヘプタンからの再結晶化によって表題化合物を白色結晶として得た (収率: 1.1 g、84%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.17 (dd, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)。

【0138】

(c) 5 - クロロ - 3 - メチルピラゾール

EtOH (50 mL) に溶解させた 5 - クロロ - 1 - (2 - クロロベンゼンスルホニル) - 3 - メチルピラゾール (6.9 g、27 mmol; 上の工程 (b) 参照) 溶液に、ナトリウムエトキシド (2.5 M、16.1 mL、40.3 mmol) を添加した。溶液を室温で 30 分間攪拌し、水 (100 mL) を添加して HCl (水性、2 M) を使用して混合物を中和し、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機相の濃縮は、完

10

20

30

40

50

全な溶剤除去に先だって沈殿をもたらした。沈殿物を濃し取って濾液を濃縮し、静置すると結晶化する褐色油として表題化合物を得て（収率：1.0 g、33%）、それをさらなる精製なしに使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 12.66 (br s, 1H), 6.03 (d, 1H), 2.20 (s, 3H)。

【0139】

(d) 5-クロロピラゾール-3-カルボン酸

水(50 mL)およびtert-ブタノール(1 mL)中の5-クロロ-3-メチルピラゾール(1.0 g、8.8 mmol;上の工程(c)参照)溶液に、水(120 mL)中のKMnO₄(3.5 g、22 mmol)溶液を70℃で5時間かけて小分けして添加した。混合物を70℃で一晩攪拌し、Celite(登録商標)を通して濾過した。無職の濾液を濃縮してHCl(水性、2 M)で酸性化した。濾過によって表題化合物を白色粉末として得て、それをさらなる精製なしに使用した(収率：913 mg、80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 6.80 (s, 1H), 4.40 (br s, 1H)。

【0140】

4,5-ジクロロピラゾール-3-カルボン酸(II)

水(2.0 L)中の5-クロロピラゾール-3-カルボン酸(中間体I、3.00 g、20.5 mmol)の攪拌される溶液に、室温で3時間にわたり塩素ガスを泡立てて緩慢に通気した。溶液を開放フラスコ内で18時間攪拌し、次に真空内で濃縮した。スラリーを酢酸エチル(3×100 mL)で抽出し、合わせた抽出物をNaCl(飽和、水性;100 mL)で洗浄して乾燥させた(Na₂SO₄)。溶剤を真空内で除去して、生成物を白色粉末として得た。収率3.20 g(86%)。

MS (M⁻-H) m/z = 179。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) (14.44 (s, 1H), 14.09 (s, 1H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD₃OD, 100 MHz) 160.0; 139.6; 133.1; 112.4。

【0141】

5-ジフルオロメチル-4-クロロピラゾール-3-カルボン酸(III)

(a) 5-ジフルオロメチルピラゾール-3-カルボン酸

5-ジフルオロメチル-3-メチルピラゾール(500 mg、3.78 mmol)、t-BuOH(10 mL)、および水(100 mL)の混合物に、KMnO₄(2.74 g、9.45 mmol)を小分けして添加した。混合物を75℃で18時間攪拌した。室温への冷却後、混合物を濾過して濃縮した。HCl(飽和、水性;2.0 mL)を添加して、混合物をEtOAc(5×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物をNaCl(飽和、水性;25 mL)で洗浄して乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。クロマトグラフィー(逆相、RP-18カラムおよび溶出剤としてCH₃CN/水(1:2))を使用して残留物を精製した。(収率：250 mg、41%)。

MS (M⁻-H) m/z = 161。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) (14.27 (s, 1H), 13.60 (br s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.97 (s, 1H)。

【0142】

(b) 5-ジフルオロメチル-4-クロロピラゾール-3-カルボン酸

水(100 mL)中の5-ジフルオロメチルピラゾール-3-カルボン酸(100 mg、0.62 mmol)の攪拌される溶液に、室温で3時間にわたり塩素を泡立てて緩慢に通気した。混合物を開放フラスコ内で18時間にわたり攪拌し、次に濃縮した。混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出し、合わせた抽出物をNaCl(飽和、水性;25 mL)で洗浄し乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮して生成物を白色粉末として得た(収率10

6 mg、87%)。

MS ($M^+ - H$) $m/z = 195, 197$ 。

【実施例】

【0143】

実施例1~34

一般手順

ピラゾール-3-カルボン酸 (PCA)、5-クロロピラゾール-3-カルボン酸 (中間体I)、4,5-ジクロロピラゾール-3-カルボン酸 (中間体II) または5-ジフルオロメチル-4-クロロピラゾール-3-カルボン酸 (中間体III) (1.0 mmol)、関連アミノフェノール (1.1 mmol)、およびポリリン酸 (1.0 g) の混合物を160 で18時間加熱した。100 に冷却後、水 (25 mL) および飽和水性 $NaHCO_3$ (10 mL) を緩慢に添加した。室温に冷却後、混合物をEtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を鹼水 (20 mL) で洗浄し、真空内で濃縮した。残留物をEtOAc:ヘプタンから結晶化して所望の生成物を得た。

【0144】

【表 1】

表 1－実施例 1～34

実施例	名称	調製原料		収率 %
		アミノフェノール	PCAまたは 中間体 (I-III)	
1	2-(ピラゾール-3-イル)-ベンゾキサゾール	2-アミノフェノール	PCA	24
2	2-(ピラゾール-3-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン	2-アミノピリジン-3-オール	PCA	2
3	6-クロロ-2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-5-クロロフェノール	PCA	15
4	5-クロロ-2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-4-クロロフェノール	PCA	23
5	4-メチル-2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-3-メチルフェノール	PCA	36
6	5,7-ジクロロ-2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-4,6-ジクロロフェノール	PCA	21
7	2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール-6-オール	4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩	PCA	45
8	5-フルオロ-2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-4-フルオロフェノール	PCA	34
9	5,7-ジクロロ-6-メチル-2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	6-アミノ-2,4-ジクロロ-3-メチルフェノール	PCA	34
10	6-フルオロ-2-(ピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-5-フルオロフェノール	PCA	48
11	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノフェノール	I	19
12	2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノフェノール	II	28

10

20

30

40

【表 1 - 2】

13	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)-5-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-4-フルオロフェノール	I	19
14	2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)-5-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-4-フルオロフェノール	I I	20
15	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)-7-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-6-フルオロフェノール	I	31
16	2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)-7-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-6-フルオロフェノール	I I	36
17	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)-4-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-3-フルオロフェノール	I	35
18	2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)-4-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-3-フルオロフェノール	I I	24
19	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)-6-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-5-フルオロフェノール	I	16
20	2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)-6-フルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-5-フルオロフェノール	I I	30
21	6-クロロ-2-(5-クロロピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-5-クロロフェノール	I	3
22	6-クロロ-2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-5-クロロフェノール	I I	7
23	5-クロロ-2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-4-クロロフェノール	I I	4
24	2-(4,5-ジクロロピラゾール-3-イル)-4,6-ジフルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-3,5-ジフルオロフェノール	I I	14

10

20

30

40

【表 1 - 3】

25	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)-4, 6-ジフルオロベンゾキサゾール	2-アミノ-3, 5-ジフルオロフェノール	I	18
26	5-クロロ-2-(5-クロロピラゾール-3-イル)ベンゾキサゾール	2-アミノ-4-クロロフェノール	I	24
27	2-(4, 5-ジクロロピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)-ベンゾキサゾール	2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)-フェノール	I I	27
28	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾキサゾール	2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)-フェノール	I	31
29	2-(4, 5-ジクロロピラゾール-3-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン	2-アミノピリジン-3-オール	I I	45
30	2-(5-クロロピラゾール-3-イル)オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン	2-アミノピリジン-3-オール	I	21
31	6-クロロ-2-(4, 5-ジクロロピラゾール-3-イル)オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン	3-アミノ-5-クロロピリジン-2-オール	I I	4
32	2-(4, 5-ジクロロピラゾール-3-イル)オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン	3-アミノピリジン-2-オール	I I	4
33	2-(4, 5-ジクロロピラゾール-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン	3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オール	I I	25
34	6-クロロ-2-[4-クロロ-5-(ジフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン	3-アミノ-5-クロロピリジン-2-オール	I I I	45

10

20

30

40

【表 2】

表 2-実施例 1～34 の物理特性

実施例	分子量	MS (M ⁻ H)、 m/z	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ
1	185. 18	184	13.6 (br. s, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.88-7.70 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.00 (d, 1H)
2	186. 17	185	10.17 (br. s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H)
3	219. 63	218	13.63 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.98 (s, 1H)
4	219. 63	218	8.01 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H)
5	199. 21	198	7.96 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 2.56 (s, 3H)
6	254. 07	252	8.01 (br. s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.02 (br. s, 1H)
7	201. 18	200	9.81 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H)
8	203. 17	202	13.67 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.01 (d, 1H)
9	268. 10	266	13.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)
10	203. 17	202	13.63 (br. s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.28 (ddd, 1H), 6.99 (s, 1H)
11	219. 63	218	14.51 (s, 1H), 7.92-7.66 (m, 2H), 7.56-7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 1H).
12	254. 07	252	14.92 (s, 1H), 7.90-7.72 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 2H)
13	237. 62	236	14.61 (s, 1H), 7.95-7.74 (m, 1H), 7.74-7.58 (m, 1H), 7.39-7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H)
14	272. 06	270	15.95 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.78-7.75 (dd, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H)
15	237. 62	236	14.61 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H)
16	272. 06	270	15.04 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H)
17	237. 62	236	14.62 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.19 (s, 1H)
18	272. 06	270	15.05 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H)
19	237. 62	236	14.54 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.08 (s, 1H)
20	272. 06	270	14.93 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H)

10

20

30

40

【表 2 - 2】

21	254. 07	252	14. 56 (s, 1H), 8. 01 (d, 1H), 7. 85 (d, 1H), 7. 50 (dd, 1H), 7. 14 (s, 1H)
22	288. 52	286	14. 98 (s, 1H), 8. 01 (d, 1H), 7. 85 (d, 1H), 7. 57 (dd, 1H)
23	288. 52	286	14. 98 (s, 1H), 8. 00 (d, 1H), 7. 89 (d, 1H), 7. 54 (dd, 1H)
24	290. 05	288	15. 02 (s, 1H), 7. 76 (dd, 1H), 7. 43 (ddd, 1H)
25	255. 61	256 ¹	14. 65 (s, 1H), 7. 71 (dd, 1H), 7. 40 (td, 1H), 7. 13 (s, 1H)
26	254. 07	252	14. 60 (s, 1H), 7. 93 (s, 1H), 7. 80 (d, 1H), 7. 49 (d, 1H), 7. 12 (s, 1H)
27	338. 07	336	15. 05 (s, 1H), 7. 99-7. 96 (m, 2H), 7. 53 (dd, 1H)
28	303. 62	302	14. 66 (s, 1H), 7. 94 (d, 1H), 7. 91 (s, 1H), 7. 49 (d, 1H), 7. 17 (s, 1H)
29	255. 06	253	15. 12 (s, 1H), 8. 62 (dd, 1H), 8. 32 (dd, 1H), 7. 54 (dd, 1H)
30	220. 62	219	14. 75 (s, 1H), 8. 59 (d, 1H), 8. 27 (d, 1H), 7. 52 (dd, 1H), 7. 24 (s, 1H)
31	289. 51	287	12. 25 (s, 1H), 8. 37 (d, 1H), 7. 73 (d, 1H)
32	255. 06	253	15. 07 (s, 1H), 8. 46 (dd, 1H), 8. 37 (dd, 1H), 7. 57 (dd, 1H)
33	323. 06	321	15. 20 (s, 1H), 8. 91-8. 87 (m, 2H)
34	305. 07	303	12. 21 (s, 1H), 8. 38 (d, 1H), 7. 74 (d, 1H), 7. 37 (t, 1H)

10

20

¹ M⁺ + H

【 0 1 4 6 】

30

実施例 3 5

上述の生物学的試験において実施例の表題化合物を試験したところ、10 μM以下のIC₅₀を示すことが分かった。例えば実施例の次の代表的な化合物は、次のIC₅₀値を示した。

実施例 1 : 2 2 4 n M

実施例 4 : 4 4 3 n M

実施例 1 1 : 3 3 n M

実施例 1 5 : 4 1 n M

実施例 1 7 : 4 9 n M

実施例 1 8 : 3 5 n M

実施例 3 2 : 1 2 7 n M

実施例 3 3 : 8 5 n M

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/001387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/04 A61K31/41 A61P29/00 C07D498/04 A61K31/42 A61K31/42A		
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) C07D A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/080999 A (BIOLIPOX AB [SE]; MCNEENEY STEPHEN PHILLIP [GB]; HALLBERG ANDERS [SE];) 23 September 2004 (2004-09-23) the whole document	1-26
A	US 2005/070589 A1 (NGU KHEHYONG [US] ET AL) 31 March 2005 (2005-03-31) the whole document	1-26
A	US 2004/198768 A1 (PARK CHOO HEA YOUNG [KR] ET AL) 7 October 2004 (2004-10-07) the whole document	1-26
A	EP 0 418 845 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]) 27 March 1991 (1991-03-27) the whole document	1-26
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 doubt 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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 12 June 2008		Date of mailing of the international search report 30/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/001387

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VINSOVA ET AL: "Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-substituted 5,7-di-tert-butylbenzoxazoles" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 17, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 5850-5865, XP005570368 ISSN: 0968-0896 cited in the application compound 8B	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/001387

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 20 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/001387

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004080999 A	23-09-2004	EP 1603897 A1 JP 2006520373 T	14-12-2005 07-09-2006
US 2005070589 A1	31-03-2005	NONE	
US 2004198768 A1	07-10-2004	US 2007066577 A1	22-03-2007
EP 0418845 A1	27-03-1991	AT 126216 T AU 637142 B2 AU 6307290 A CA 2025599 A1 CN 1050382 A DE 69021472 D1 DE 69021472 T2 DK 418845 T3 ES 2088933 T3 FI 102535 B1 GR 3017100 T3 HU 57733 A2 HU 9500344 A3 IE 903379 A1 IL 95675 A JP 2586713 B2 JP 3141261 A KR 182798 B1 NO 904134 A PH 27357 A PT 95389 A RU 2021990 C1 RU 2059622 C1 US 5134142 A	15-08-1995 20-05-1993 18-04-1991 23-03-1991 03-04-1991 14-09-1995 25-01-1996 18-09-1995 01-10-1996 31-12-1998 30-11-1995 30-12-1991 28-09-1995 10-04-1991 31-03-1996 05-03-1997 17-06-1991 01-05-1999 25-03-1991 21-06-1993 22-05-1991 30-10-1994 10-05-1996 28-07-1992

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 507/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 2 Z
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
		C 1 2 N 9/99	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 クローマン, ハッセ

デンマーク国 ディーケイ - 2 1 0 0 コペンハーゲン, ピーオーボックス 1 1, フルエビエル
グヴェイ 3, メドケム・エーピーエス

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC52 DD22 EE01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 DD10 EE03 FF07 GG01 HH07 JJ02
4C084 AA19 MA02 NA05 ZB112
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC70 CB22 GA07 GA09 MA01 MA04
NA14 ZA02 ZA08 ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66
ZA89 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZC20 ZC35