

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3671302号
(P3671302)

(45) 発行日 平成17年7月13日(2005.7.13)

(24) 登録日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 487/04

C O 7 D 487/04 1 3 7

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/429

A 6 1 K 31/429

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 7/02

請求項の数 10 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-500332
 (86) (22) 出願日 平成7年5月31日(1995.5.31)
 (65) 公表番号 特表平10-506368
 (43) 公表日 平成10年6月23日(1998.6.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1995/002077
 (87) 国際公開番号 W01995/032970
 (87) 国際公開日 平成7年12月7日(1995.12.7)
 審査請求日 平成12年10月24日(2000.10.24)
 (31) 優先権主張番号 P4419246.0
 (32) 優先日 平成6年6月1日(1994.6.1)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

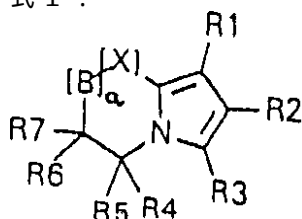
(73) 特許権者
 メルクレ、ゲーエムベーハー
 ドイツ連邦共和国デー89143ブラウボ
 イレン、ルートビッヒ・メルクレ・シュト
 ラーセ 3
 (74) 代理人
 弁理士 赤岡 迪夫
 (74) 代理人
 弁理士 早坂 巧
 (72) 発明者
 ラウファー、シュテファン
 ドイツ連邦共和国デー89143ブラウボ
 イレン、カールシュトラッセ 65/2
 (72) 発明者
 シュトリエゲル、ハンス、ギュンター
 ドイツ連邦共和国デー89143ブラウボ
 イレン、ヴェラーシュトラッセ 95
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 [a] - 環化ピロール誘導体及び薬学におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :



〔ここに、基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち 1 つは、場合によりハロゲンで置換されたチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル基を表し、基 R^1 、 R^2 及び R^3 の第 2 のものは場合によりハロゲンで置換されたフェニルを表し、基 R^1 、 R^2 及び R^3 の第 3 のものは A - Y を表し、

A は $C_1 - C_8$ アルキレンを表し、

Y は CO_2H を表し、

R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なってよく、H 又は $C_1 - C_8$ アルキルを表すか、又はこれら基の 2 つはそれらが結合している 2 個の環原子の間の化学結合を表しそして他の 2 つは上記の意味を有し、

X は CH_2 又は S を表し、

〔B〕_a は直接接合手を表す。〕

10

20

のヘテロ環化合物、及びその光学的異性体、薬剂的に許容し得る塩及び生理学的に容易に加水分解可能なエステル。

【請求項 2】

基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち 1 つは請求項 1 に記載のヘテロ環を表し、そして第 2 のものはフェニル又は 1 もしくは 2 個のハロゲンで置換されたフェニルを表す請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

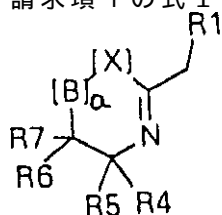
6 - (ベンゾ [b] フラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 7 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリジン - 5 - イル酢酸である請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

任意に薬剂的に許容し得る担体及び / 又は添加剤と組合せた、請求項 1 に記載した式 I のヘテロ環化合物、その光学異性体、薬剂的に許容し得る塩および生理学的に容易に加水分解可能なエステルを含んでいる、アレルギー的に誘発された疾病の予防のための又はリュウマチ性疾患の治療のための薬剤。

【請求項 5】

請求項 1 の式 I 化合物の製造のための方法であって、一般式 II :

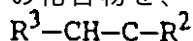


II

10

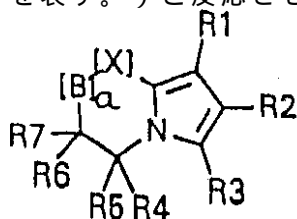
20

の化合物を、一般式 III :



III

の化合物 (これらの式中、基 R^1 、 R^2 及び R^3 の 2 つは請求項 1 と同じ意味を有し、第 3 のものは水素原子を表し、Z は C l 又は B r を表し、X, [B]a は請求項 1 と同じ意味を表す。) と反応させ、式 I a :



Ia

30

(ここに R^1 ないし R^7 、X, [B]a は直前に定義した意味を有する。) の化合物を得ることを特徴とする方法。

【請求項 6】

請求項 5 に記載した式 I a の化合物を塩化オキザリルと反応させることにより R^1 、 R^2 及び R^3 の 1 つが CO_2H を表す式 I の化合物を製造し、場合によりこの化合物のケトカルボン酸のケト基を CH_2 基へ還元するのに適した試薬で処理して R^1 、 R^2 及び R^3 の 1 つが CH_2CO_2H を表す式 I の化合物を得るステップをさらに含む請求項 5 の方法。

【請求項 7】

請求項 5 に記載した式 I a の化合物をジアゾ酢酸アルキルエステルと反応させることにより R^1 、 R^2 及び R^3 の 1 つが $CH_2COOC_1-C_8$ アルキルを表す式 I の化合物を製造し、場合によりこの化合物をエステル分解に付して R^1 、 R^2 及び R^3 の 1 つが CH_2CO_2H を表す式 I の化合物を得るステップをさらに含む請求項 5 の方法。

【請求項 8】

請求項 5 に記載した式 I a の化合物をクロラルと反応させることにより R^1 、 R^2 及び R^3 の 1 つが $-CH(OH)CCl_3$ を表す式 I の化合物を製造し、次いでこの化合物を活性

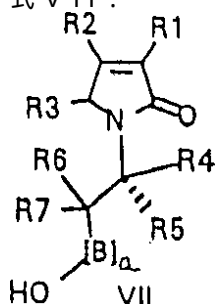
40

50

化された誘導体に変え、さらにこれを亜二チオン酸によって還元することにより R^1 、 R^2 及び R^3 の 1 つが CH_2COOH を表す式 I の化合物を得るステップをさらに含む請求項 5 の方法。

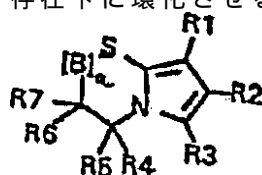
【請求項 9】

式 VII:



10

(式中、すべての記号は請求項 1 に定義した意味を有する。) の化合物を、五硫化リンの存在下に環化させることを特徴とする式 I b:

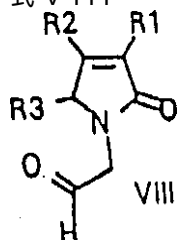


20

(式中、すべての記号は請求項 1 に定義した意味を有する) の化合物を製造する方法。

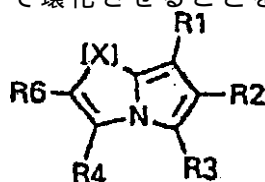
【請求項 10】

式 VIII:



30

(式中、 R^1 乃至 R^3 は請求項 1 に定義した意味を有する。) の化合物を五硫化リンによって環化させることを特徴とする式 I':



(ここに X は S を表わし、そして R^4 及び R^6 は H を表わす。) の化合物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、結合 a において環化されているピロール、及び薬学におけるその使用並びにそれらの化合物を含有する薬剤に関する。

40

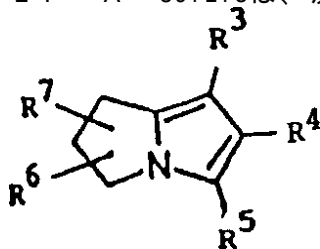
アラキドン酸の代謝は、2 つの異なった経路で起こることが知られている。シクロオキシゲナーゼ経路においては、アラキドン酸は、酵素シクロオキシゲナーゼの作用の下にプロスタグランジン類へと代謝される。リポキシゲナーゼ経路においては、アラキドン酸は、リポキシゲナーゼの作用の下に所謂ロイコトリエン類へと代謝される。

プロスタグランジン類は、炎症の発生において、熱と痛みに関与し、一方ロイコトリエン類は、喘息、炎症及びアレルギーの発生において、重要な役割を演じている。これらの症状に打ち勝つために、アリール酢酸誘導体、2 - アリールプロピオン酸誘導体及びアントラニル酸誘導体等のような非ステロイド性消炎剤がしばしば投与される。これらの誘導体は、シクロオキシゲナーゼを抑制し、そしてそれによりアラキドン酸からのプロスタグラ

50

ンジンの生成を阻害する。しかしながら、このような誘導体の使用は、それらの副作用によって、懸念のないものではない。リポキシゲナーゼを抑制する医薬は、しかしながら商業的に入手できない。

E P - A - 397175は、次式のピロリジン化合物を記述している：



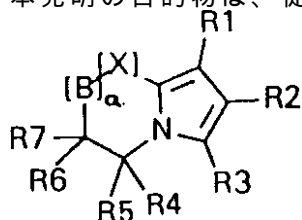
10

〔ここに、残基 R^3 、 R^4 及び R^5 のうちの 2 つは、互いに独立して、 H 、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルを表すか又は、ハロゲン、 NO_2 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はフェノキシより選ばれた 1 個又は 2 個の残基により場合により置換されたアリールを表し、そして、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうちの第 3 のものは、 CHO 、 CO_2H 、 $COS C_1 \sim C_4$ アルキル又は $A - X$ を表し、ここに A は、直鎖の又は分枝のある $C_1 \sim C_8$ アルキレン基又は $C_2 \sim C_8$ アルケニル基を意味し、そして X は、 CO_2H 、 SO_3H 、 CHO 、 OH 又は SH を表す。〕これらの化合物は、シクロオキシゲナーゼ及び / 又はリポキシゲナーゼ阻害剤であり、それ故に、リウマチ性疾患の患者の治療に及びアレルギー的に誘発される疾病の予防に有用である。

20

驚くべきことに、今や特定のヘテロ環状化合物が、それらの作用においてそして特に鎮痛作用成分に関して、上に記述されたピロリジン化合物より優れており、そして更にコレステロール低下作用を有するということが見出された。

本発明の目的物は、従って、次式 I



式 I

30

〔ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは、少なくとも酸素、窒素及び / 又は硫黄原子を有しフェニル若しくはナフチル残基と場合により縮合しハロゲン、 CF_3 、アルキル若しくはアルコキシによって場合により置換されている、単環若しくは二環の芳香族ヘテロ環残基を表し、

残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの第 2 のものは、水素原子を表すか、ハロゲン、偽ハロゲン、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、アルコキシ、 OCF_3 、アルキル及びアリールオキシより選ばれた 1 個又は 2 個の置換基を場合により有するアリール残基を表すか、又は、少なくとも酸素、窒素及び / 又は硫黄原子を有しフェニル若しくはナフチル残基と場合により縮合しハロゲン、 CF_3 、アルキル若しくはアルコキシによって場合により置換されている、単環若しくは二環の芳香族ヘテロ環残基を表し、そして

40

残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの第 3 のものは、 H 、 CHO 、 CO_2H 、 COO アルキル、 COS アルキル、 $COCO_2H$ 、 $COCO_2$ アルキル又は $A - Y$ を表し、

A は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレン又は $C_2 \sim C_8$ アルケニレンを表し、

Y は、 CO_2H 、 SO_3H 、 $OPO(OH)_2$ 、 $OP(OH)_2$ 、酸等価体を提示する基、 COO アルキル、 SO_2O アルキル、 CHO 、 OH 又は $CONR^8R^9$ を表し、

R^8 及び R^9 は、同一又は異なってよく、 H 、アルキル、 OH 、アシル、 SO_2 アルキル又は SO_2 フェニルを表し、ここに、該スルホニル基のアルキル残基は 1 個又はより多くのハロゲン原子によってそして該アリール残基は 1 個又はより多くのハロゲン残基、 $C_1 \sim C_8$ アルキル残基若しくは $C_1 \sim C_8$ アルコキシ残基によって、場合により置換されており

50

、
R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、同一又は異なってよく、H又はアルキル表すか、又は、これらのビシナル残基のうちの2個はそれらが結合している2個の環原子の間の化学結合を表し、そして他の2個は上記の意味を有するか、又は、これらのジェミナル残基のうちの2個はそれらが結合している炭素原子と一緒にあってカルボニル基を表し、

Xは、CH₂、CO、O、S、SO、SO₂、CO又はNR¹⁰を表し、ここに、R¹⁰は、H、アルキル又は、場合によりハロゲン、C₁~C₈アルキル若しくはC₁~C₈アルコキシによって場合により置換されたアリールを表し、

Bは、CR¹¹R¹²を表し、ここに、R¹¹及びR¹²は、同一又は異なってよく、H、アルキルを表すか又は、それらが結合している炭素原子と一緒にあってカルボニル基若しくはそのチオ類縁基を表し、

aは、0、1又は2を表す。Jのヘテロ環状化合物、及び
その光学異性体、塩及びエステルである。

薬剤学的に許容し得る塩は、この場合、酸付加塩又は塩基付加塩であってよい。酸付加塩としては、塩酸、硫酸若しくはリン酸等のような無機酸、又は、酒石酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸その他のような有機酸が使用される。

塩基付加塩には、式Iの化合物の水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等のような無機塩基との又はモノ、ジ若しくはトリエタノールアミン等のような有機塩基との塩が挙げられる。

式Iの化合物のエステルには、特に、生理学的に容易に加水分解され得るエステル、例えばアルキルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、アセトキシメチルエステル、フタリジルエステル、インダニルエステル及びメトキシメチルエステルが挙げられる。

「アルキル、アルコキシ等」という表現は、メチル、エチル、n-及びi-プロピル、n-、i-若しくはt-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル等のような、直鎖の又は分枝のあるアルキル基を包含する。

別途述べない限り、「アルキル」は、特に好ましくはC₁~C₈アルキルを、取り分けC₁~C₆アルキルを、そしてなかんずくC₁~C₄アルキルを表す。

「アリール」は、特に好ましくはナフチルを、取り分けフェニルを表す。

「ハロゲン原子」という表現は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を、取り分けフッ素原子又は塩素原子を包含する。「偽ハロゲン」は、取り分けCN、OCN、SCN又はN₃を表す。

「アルキレン」又は「アルケニレン」は、特に好ましくは1乃至6個又は2乃至6個、取り分け1乃至4個又は2乃至4個の炭素原子を有する、直鎖の又は分枝のあるアルキレン基又はアルケニレン基を表す。アルキレン基取り分けメチレン基が特に好ましい。

酸等価体を有する基は、取り分け、テラゾリル基である。

「アシル」は、RCOを表し、ここにRは、特に好ましくは、上に「アルキル」及び「アリール」について示した意味を有する。アセチルが特に好ましい。

「芳香族ヘテロ環残基」とは、取り分け、上に示したように置換及び縮合されていてよい5員及び6員のヘテロ環残基をいう。例としては、チオフエン残基、ピロール残基、イミダゾール残基、チアゾール残基、チアジアゾール残基、フラン残基、オキサゾール残基、イソキサゾール残基、ピリジン残基、ピリミジン残基、ベンゾフラン残基又はキノリン残基がある。該ヘテロ環が置換されているとき、ハロゲン、C₁~C₈アルキル及びC₁~C₈アルコキシより選ばれる1、2又は3個の置換基が存在する。特に好ましいのは、チオフエン残基及び、ハロゲン置換取り分け塩素置換されたチオフエン残基、そして、フラン残基、ピリジン残基、ベンゾフラン残基又はキノリン残基である。

残基R¹、R²及びR³のうちの1つがヘテロ環状残基又は置換されたアリール残基を意味するときは、特に好ましくはR²がその残基を表す。

アリール基の置換基は、特に好ましくは、ハロゲン取り分けフッ素又は塩素、CF₃、NO₂及びフェノキシより選ばれる。該アリール基がフェニル環をいうときは、該置換基は

10

20

30

40

50

、特に好ましくは、m - 及び / 又は p - 位に在る。

Y が CONR^8R^9 を表すときには、 R^8 は特に好ましくは水素原子を、そして R^9 はハロゲンによって場合により置換された $\text{SO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルによって場合により置換された SO_2 フェニルを、取り分け SO_2CH_3 、 SO_2CF_3 、 SO_2 フェニル又は SO_2 トルイルを表す。

特に好ましい実施形態の 1 つは、式 I の化合物であり、ここに残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは上述のヘテロ環状残基を表しそして第 2 のものは、フェニル、1 乃至 3 個のハロゲン原子により置換されたフェニルか、チエニル又はハロゲン置換されたチエニルを表す。

残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの第 3 のものは、特に好ましくはピロリジジン環の 5 位にある。取り分け、 R^3 が A - Y を表す。 10

更に好ましい実施形態の一つは、 R^1 がフェニルを表し、 R^2 が 5 員若しくは 6 員のヘテロ環を表し、そして R^3 が A - Y を表し、ここに A 及び Y が上記の意味を有するものである、上記式 I の化合物である。

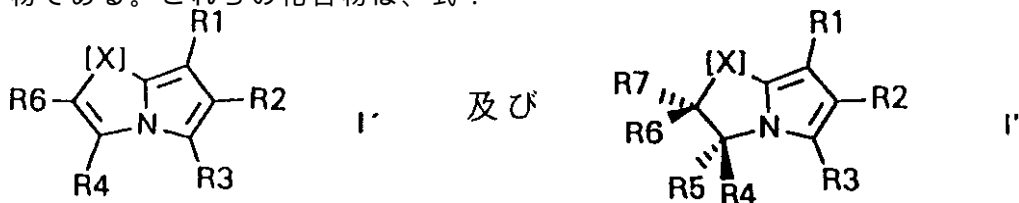
特に好ましくは、A は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキレンを表しそして Y は CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 SO_3H 、 $\text{SO}_3\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 CONR^8R^9 、 COCO_2H 又は $\text{COCO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルを表し、そして R^8 及び R^9 は、互いに独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 SO_2 アルキル又は SO_2 フェニルを表し、ここに該スルホニル基のアルキル残基は 1 個又はより多くのハロゲン原子によって、そして該アリール残基は 1 個又はより多くのハロゲン残基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル残基又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルコキシ残基によって、場合により置換されている。 20

特に好ましくは、A - Y は CH_2COOH 又は $\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}$ を表し、ここに R は CH_3 、 CF_3 、フェニル又はトルイルを表す。

X は、特に好ましくは CH_2 又は S を表す。

B は、特に好ましくは CH_2 を表し、a は、特に好ましくは O を表す。

実施形態の一つは、残基 R^4 及び R^6 並びに R^5 及び R^7 のうちの 2 個が一緒になって一つの化学結合を表すか又は残基 $\text{R}^4 \sim \text{R}^6$ が H 又はアルキルを表すものである、上記式 I の化合物である。これらの化合物は、式：



30

を有する。

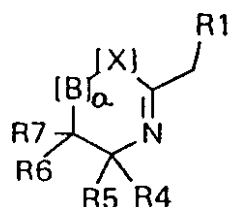
残基 R^1 乃至 R^7 及び X は、ここに上記の意味を有する。

更に好ましい実施形態によれば、式 I'' において、X が CH_2 を表すとき、 R^6 及び R^7 はアルキルをそして R^4 及び R^5 は水素を表し、そして X が S を表すとき、 R^6 及び R^7 は水素をそして R^4 及び / 又は R^5 はアルキルを表す。

本発明の化合物が不斉中心を有する限り、ラセマート並びに光学異性体（鏡像体、ジアステレオマー）が包含される。 40

これら本発明の化合物の合成は、図 1 a ~ c, 2, 3 a, 3 b, 4, 5 a 及び 5 b に記述された方法に準じて行われる。これらの方法は、部分的には、EP - A - 397 175 に記述されており、この刊行物を、その中において述べられている文献を含めてここに引用する。

本発明の化合物の製造のための出発化合物は、式 II I :

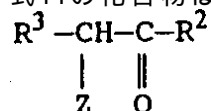


II

〔ここに、 R^1 、 R^4 乃至 R^7 及び X は、上記の意味を有する。〕の化合物である。これらの化合物は、文献に知られているか又はそれらは、例えば、E P - A - 397 175に記述されている方法 ($X = CH_2$, CO) か又は、D - 及び L - アミノ酸より誘導されたアミノアルコールの、アミノチオールの及びジアミンの、イミドエステルに対応して置換されたカルボン酸による変換によって、既知の方法に準じて製造される (図 1 b : A 1 / A 2)

10

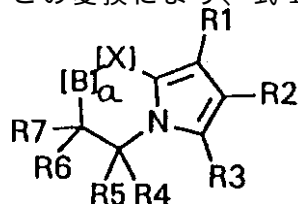
式IIの化合物は、式III



〔ここに、 Z は Cl 又は Br を表し、そして R^2 及び R^3 は所望の意味を有する。方法Aを参照のこと。〕の化合物によって変換される。式IIIの化合物は、同様に、文献に知られているか、部分的に商業的に入手し得るか、又はそれらは商業的に入手される前駆体から、既知の方法に準じて製造され、例えば対応するアセトフェノン、アリールアセトアルデヒド又はデオキシベンゾインを臭素で処理するか又は、対応するアリール化合物及び芳香族ヘテロ環状化合物をクロル酢酸塩化物 / $AlCl_3$ で処理する (参照: J.J. Riehl, C.R. Hebd. Seance Acad. Sci. Ser. C (1957), 245, 1321-1322))。この変換は、不活性の溶媒中 (例えば、エタノール、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)、適当な塩基 (例えば、 $NaHCO_3$ 、トリエチルアミン) の存在下に行われる。 X が O , S 又は NR^{10} を表すときは、この変換は、特に好ましくはエーテル又は芳香族炭化水素例えばジエチルエーテル、ベンゼン又はトルエン中で行われ、このとき通常、第4級化した中間生成物が沈殿する。これを単離し、塩素化した溶媒例えば CH_2Cl_2 に溶解させ、そして塩基例えばトリエチルアミンで処理する。

20

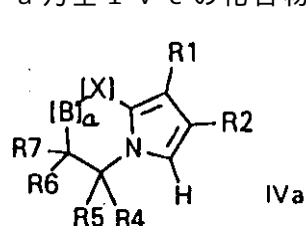
この変換により、式I a :



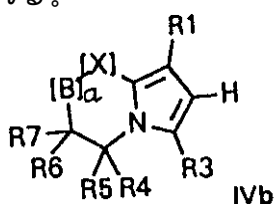
Ia

の化合物が得られる。

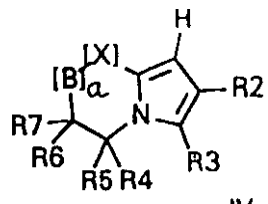
ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも1つが水素原子を表すときは、式IV a乃至IV cの化合物が得られる。



IVa



IVb



IVc

水素原子の位置に従って、これらの系列a, b又はcの化合物が誘導される。

これらの反応並びに次に述べる反応は、図 1 a - c, 2, 3 a, 4, 5 a 及び 5 b に、系列aの化合物を例としてスケッチされている。系列b及びcの化合物の合成及び誘導體形成には、同様のことが当てはまる。

E P - A - 397175に記述されている方法 (方法A) に加えて、 $X = O$, S 又は NR^{10} であ

30

40

50

るヘテロ環 I V a , I V b 及び I V c の構築に対して、更なる方法 (方法 B) が適用できる (図 2) 。これらの方法の出発点は、文献 (a : Rio, G. und Sekiz, B. Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 1491, 1495, b : Padwa, A., Brookhart, T. Dehm, D. und Wubbels, G., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 8247, 8259.) に記述されている方法に準じて、構造 V のカルボン酸塩及び構造 III のハロゲンアルデヒド及びハロゲンケトンより製造される、対応して置換された 2 - (5 H) フラノン (V I) である。文献に知られている方法に準じて、これらは、1, 5 - ジヒドロ - 2 - ピロロン (V I I 並びに V I I I) へと変換される (c : 松田他、薬学雑誌 95, [1975] 190, 194 (C.A. 83 [1975] 42 780; d : Rio, G. und Sekis, B., 上掲参照)) 。

環化ヘテロ環への環化は、使用する縮合試薬及び先述の刊行物中に紹介されている二官能性アミン類 $\text{NH}_2 - \text{CR}_4\text{R}_5\text{CR}_6\text{R}_7 - [\text{B}]_a - \text{OH}$ 並びに $\text{NH}_2 - \text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ の第 2 の官能基に依存して、部分水素添加された (式 I " , 図 2 : B 1 / B 2) 並びに脱水素された式 (式 I ' , 図 2 : B 3 , B 4 , B 5) へと導く。

望むならば、このヘテロ環の骨格に、更なる置換基が、専門家に知られた方法に従って導入される。これらの方法には、例えば以下のものが挙げられる。

a) カルボン酸ハロゲン化物 $\text{Hal} - \text{OC} - \text{A}' - \text{COO}$ アルキル [ここに、 A' は、化学結合、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキレン又は $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ アルケニレンを表し、そして Hal は、 Cl 又は Br を表す] による、式 I V の化合物の変換 (図 3 a , 方法 C / 変法 A) 。得られた式 I a の化合物 [ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは、 $\text{CO} - \text{A}' - \text{CO}_2$ アルキルを表す。] は、次いで、カルボニル基を CH_2 基にするのに適した試薬、例えばヒドラジン、 NaCNBH_3 又は亜鉛アマルガムで処理される。カルボン酸ハロゲン化物による変換は、例えばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のような不活性な溶媒中において、場合により触媒の存在下に行われる。ヒドラジンによる還元は、特に好ましくは、高沸点アルコール例えばジエチレングリコール中において行われる。これらの方法により、式 X V I の化合物が製造される。

b) 式 I a の化合物 [ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは $\text{A} - \text{CONR}^8\text{R}^9$ を表す。] の製造は、式 I のカルボン酸 [ここに、残基 R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つは ACO_2H を表す。] の対応する活性化誘導体から出発して、対応するスルホンアミド、ヒドロキシルアミン、アミン又はアミドを経て行われる (図 3 a , 式 X V I I I , $\text{A} = \text{CH}_2$ を参照) 。適した活性化カルボン酸誘導体は、専門家に知られており、特に好ましくは、イミダゾリド誘導体である。

この変換は、不活性な溶媒例えばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のようなエーテル類中において、塩基例えば水酸化ナトリウムの存在下に行われる。合目的的には、反応温度は、室温乃至該溶媒の沸点に達する範囲にある。

c) 特に好ましい基 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ の導入のためには、幾つかの方法が自由に用い得る (図 3 a , 3 b 及び 4 を参照) 。第 1 の可能性は、式 I V の化合物を塩化オキザリルで変換し (図 5 b) 、それにより式 X I の化合物 (ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは COCO_2H を表す。) を得ることである。この化合物は、次いで、ケトカルボニル基の還元に適した試薬例えばヒドラジン、 NaCNBH_3 又は亜鉛アマルガム等で処理される。特に好ましくは、ヴォルフ - キシュナー還元の下におけるヒドラジンによる還元であり、取り分け、そのハン - ミンロン変法 (上記 a をも参照のこと。) である。

更なる可能性は、ジアゾ酢酸アルキルエステルによって式 I V の化合物を式 I c の化合物 (ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは、 CH_2COO アルキルを表す。) へと変換することである。この化合物は、次いで、所望により、対応する遊離のカルボン酸へと、エステル分解に付される (図 3 a , X V I I) 。

ジアゾ酢酸エステルによる変換は、不活性な溶媒例えばトルエン又はキシレン中において、銅粉又は第一銅錯塩又は第二銅錯塩の存在下に行われる。この反応は、高めた温度のもとで、合目的的には使用した溶媒の沸騰温度のもとで、実施される。

更なる可能性は、クロラルによる式 I V の化合物の式 X I V の化合物への変換及び、亜二チオン酸塩例えば亜二チオン酸ナトリウム又はスルフィン酸塩例えばヒドロキシメチル

10

20

30

40

50

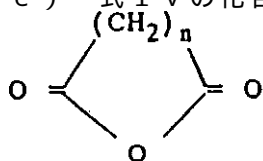
スルフィン酸ナトリウム塩による、この活性化された化合物の処理である。図 3、方法 E を参照。

d) ピロール環中へのホルミル基又はメチロール基の導入は、式 I V の化合物の塩化ホスホリル/ジメチルホルムアミドによる変換によって行われる (図 3 b を参照)。この変換は、不活性な溶媒例えばベンゼン、トルエン又はキシレン中において、高めた温度にて (合目的的には使用した溶媒の沸点にて) 実施される。式 I X の化合物 (ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは CHO を表す。) が得られる。これらのホルミル基は、次いで、通常の方法例えば不活性な溶媒例えばテトラヒドロフラン中において水素化アルミニウムリチウムで、又は水性のアルカリ性溶液中において水素化ホウ素ナトリウムで、対応するヒドロキシメチル化合物 X I X へと還元される (図 3 b)。これは、次いで、望みの基を導入のための更なる変換のために出発材料として役立てることができる (方法 K, J; 図 3 b)。

10

更に、このホルミル基は通常の条件下において実施されるヴィッティヒ反応において、化合物 X の生成下に、対応するアルキレン基へと変えることができる (図 3 b の化合物 X を参照)。これを再び、所望により通常の方法で、対応するアルキレン化合物 (X X I I I、図 4) へと水素添加することができる。

e) 式 I V の化合物の、式:



$$n = 2 - 6$$

20

の無水物による変換は、対応する式 I のケトカルボン酸 [ここに、残基 R^1 、 R^2 及び R^3 のうちの 1 つは、 $CO(CH_2)_nCO_2H$ を表す。] を生ずる。このケトカルボニル基は、既に述べた試薬によって、 CH_2 -基へと還元することができる (図 3, 3 a, X I ~ X V I を参照)。

f) カルボキシ基は、不活性な溶媒中において、低温下、生成される有機リチウム化合物の溶液を通して CO_2 ガスを連続的に導入しつつ、n - ブチルリチウムによる化合物 I V の変換によって導入することができ、式 X X I I の化合物が得られる (図 4、方法 L を参照)。

g) カルボン酸からエステル化によってエステルを、及びエステルからエステル分解によりカルボン酸を、通常の方法で製造することができる。

30

他の発明化合物の製造は、同様にして (図 3 a, 3 b, 4)、場合により、専門家に知られている更なる変形のもとに行われる。

本発明の化合物は、強力なシクロオキシゲナーゼ阻害剤及び/又はリポキシゲナーゼ阻害剤であることが判明した。それらは、強力な鎮痛作用により及び酵素シクロオキシゲナーゼ (CO) 及びリポキシゲナーゼ (LO) に対する同等な阻害作用 ($IC_{50} LO / IC_{50} CO = 1$) により、特徴付けられている。それらは、従って、アラキドン酸代謝の変化によって起こる疾病の治療に有用である。取り分け、リウマチ性疾患、及びアレルギー的に誘発される疾患の予防が挙げられる。本発明の化合物は、従って、有効な抗炎症薬、鎮痛薬、解熱薬、抗アレルギー薬を提供し、抗気管支収縮作用があり、従って、血栓症予防にそしてアナフィラキシー及び敗血症ショックの予防に、並びに、乾癬、蕁麻疹、アレルギー性及び非アレルギー性の急性及び慢性の発疹等のような皮膚疾病の治療に、有用である。取り分け、それらは、高コレステロール血症の治療に有用である。

40

本発明の化合物は、単独の治療作用成分としても或いは他の治療作用成分との混合物としても提供することができる。すなわち、それらはそのまま提供することができるが、一般には、それらは薬剤の形で、すなわち作用成分と適当な薬剤担体又は希釈剤との混合物として提供されることができる。該化合物又は薬剤は、経口又は非経口で供給され、特に好ましくはそれらは経口の投与形態で提供される。

薬剤の及び薬剤担体すなわち希釈剤の種類は、所望の提供様式に依存している。経口薬剤は、例えば錠剤又はカプセル剤として提供でき、そして、結合剤 (例えば、シロップ、ア

50

ラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴム又はポリビニルピロリドン)、充填剤(例えば、乳糖、ショ糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール又は二酸化ケイ素)、崩壊剤(例えば澱粉)、又は網剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)等のような通常の賦形剤を含有することができる。経口液剤は、水性又は油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ、エリキシル剤又は噴霧剤等の形で提供することができる、又は、水又は他の適当な担体によって復元するための乾燥粉末として提供することができる。このような液剤は、通常の添加剤例えば懸濁化剤、矯味剤、希釈剤又は乳化剤を含有することができる。非経口での提供のためには、通常の薬剤担体との溶液又は懸濁液を導入することができる。

10

本発明の化合物又は薬剤は、哺乳動物(ヒト及び動物)に約0.5mg乃至約100mg/kg体重/日の投与量で提供することができる。それらは、一回投与量として又は数回の投与量として提供することができる。

本発明の化合物の効果は、5-リボキシゲナーゼ又はシクロオキシゲナーゼの阻害により規定される。Dannhardt et al. J. Pharm. Pharmacol. 1992, 44:419-424に従って研究が行われた。これらの化合物の作用スペクトルは、次の試験によって研究された。

1) マウス経口投与におけるフェニルキノン苦悶試験、S. Irwin, Psychopharmacologia, 13:222-257, 1968

2) マウス経口投与におけるホルマリン-鎮痛試験、B. Rubin et al, Endocrinol., 49:429-439, 1951

20

3) アラキドン酸誘発血小板凝集の阻害、V. Bertele et al., Science 220: 517-519 (1983)

4) ラット脚浮腫における炎症阻害、C.A. Winter et al., Proc. Exper. Biol. Med., 111:544-547 (1962)

5) テンジクネズミにおける気管拡張、F.P. Luduea et al., Arch., Int. Pharmacodyn., 111:392-400, 1957

6) マウスにおけるコレステロール降下作用、C.E. Day et al., Atherosclerosis Drug Discovery, Edit. Charles E. Day, Plenum Publishing Corp., New York, 1976, 231-249.

結果を次の表1に示す。

30

表 1 : 薬理学的作用

1) 化合物	試験モデル						
	IC ₅₀ LO/CO	1	2	3	4	5	6
1	4x10 ⁻⁷ /2x10 ⁻⁷	×	×	×		×	
8		×		×		×	
9		×	×	×			
10				×			×
11				×	×	×	
12				×			×
6	4x10 ⁻⁸ /8x10 ⁻⁷						
14							×

1) 実施例番号

実施例 1 の化合物 (R₂ = 5 - クロロ - 2 - チエニル) が、対応する 4 - クロロフェニル誘導体に対して、生体内において鎮痛作用が 10 倍強いということが見出された。マウスのホルマリン鎮痛モデルにおいては、100mg / kg に比して 10mg / kg という最小有効量 (MED) が得られた。

以下の実施例は、本発明を説明する。全ての温度表示は未補正のものである。IR スペクトルは、別途述べない限り、KBr プレス加工物として、油状物質ではフィルムとしてとられた。NMR スペクトルは、別途述べない限り、CDCl₃ 中でテトラメチルシラン (TMS) を内部標準としてとられた 200MHz スペクトルである。IR スペクトルは、cm⁻¹ で、NMR スペクトルは δ (ppm) で与えられている。

実施例

ヘテロアリール置換 [a] 並びに [1, 2] 環状ピロール (ピロロ [1, 2 - a] ピロール = ピロリジン、ピロロ (1, 2 - a) ピリジン = インドリジン、ピロロ [1, 2 - a] アゼピン) のための、一般的製造方法

100mL の塩化メチレン中の 20mmol の ω - ブロモアセチル化合物の溶液に、50mL の塩化メチレン中の 20mmol の対応する環状イミン誘導体を素早く滴下し、そして室温にて 4 時間湿気を排除して攪拌する。続いて、30mL の 5% NaHCO₃ 水溶液を加え、更に 4 時間激しく攪拌する。200mL の水を加えた後、有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして減圧下に蒸発させる。残渣をメタノールで結晶化させ、場合により、メタノールから再結晶させる。

ヘテロアリール置換 [a] 並びに [1, 2] - 環状ピロール - 5 - イル - オキソ酢酸のための一般的製造方法

20mL の乾燥塩化メチレン中の 1.4mmol のオキザロ酢酸エチルエステル塩化物の溶液に、攪拌下、20mL の乾燥塩化メチレンに溶解させた 1.3mmol の対応する置換環状ピロールを滴下し、そして 20 分間攪拌する。40mL の水を注意深く加えた後、有機相を分離して Na₂SO₄ 上で乾燥させる。溶媒除去の後に残った残渣を、20mL のジイソプロピルエーテルに懸濁させ、吸引濾過しそして尚も 2 回、各 5mL のジイソプロピルエーテルで濯ぐ。

ヘテロアリール置換 [a] 並びに [1, 2] 環状ピロール - 5 - イル - 酢酸のための一般

的製造方法

2 mmolの対応するオキソエステル誘導体に、2 mLのジエチレングリコール及び1.5 mLの80%ヒドラジン誘導体を加え、30分間60 にて攪拌する。続いて、2.1 gの水酸化カリウムを加え、反応混合物を攪拌下に2時間、140 に加熱する。

まだ温かい混合物を、20 mLの氷水に加え、そして希釈したリン酸でpHを3～4にすると、粗生成物が確実に分離する。吸引濾過し、何度も水で濯ぎ、真空下に乾燥させ続いて少量のジイソプロピルエーテルで何度も洗浄する。

N - スルホニル化〔a〕並びに〔1, 2〕環状ヘテロアリールピロールカルボン酸アミドのための一般的製造方法

混合物 A

2.6 mmolの関係のピロールカルボン酸を、25 mLの乾燥テトラヒドロフラン中の5 mmolのカルボニルイミダゾールと共に、室温にて1時間攪拌する。

混合物 B :

3 mmolの対応した置換基を有するスルホンアミドを、アルゴン雰囲気下に20 mLの乾燥テトラヒドロフラン中に溶解させ、3.3 mmolの水酸化ナトリウム（鉱油懸濁物）を加え、室温にて1時間攪拌する。

混合物 B を、アルゴン雰囲気下に混合物 A に加え、そして40時間攪拌する。懸濁液を、40 mLの氷水に注ぎ、希釈したリン酸でpH 4とし、そしてジエチルエーテルで何度も抽出する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し溶媒を除去した後、残った残渣をイソプロパノールから再結晶させる。

5, 7 - (ヘテロ) アリール置換ピロリジンの合成は、EP - A - 397 175に準じて行われた。

対応するブロムアルデヒドを、Riehl, J.J., C.R. Hebd. Seance, Acad. Sci. Ser. C, (1957), 245, p 1321-1322に準じて製造した。

2 - ピリジルアセトアルデヒド Leaver et al., J. Chem. Soc. [1963]6053.

4 - ピリジルアセトアルデヒド Julia et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 [1978] 1646-1650

3 - ピリジルアセトアルデヒド Hey, Williams, J. Chem. Soc. [1950] 1678

2 - キノリニルアセトアルデヒド 2 - ピリジルアセトアルデヒドのためのLeaver et al. s. o.の方法に順ずる。

3 - インドリルアセトアルデヒド Plieninger, Weist; Chem. Ber. 89, 2783 [1956] Chem. Ber. 88, 1956 [1955]

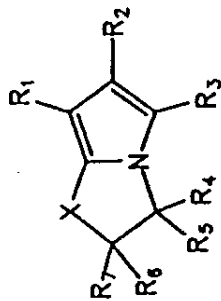
2 - N - メチルピロールアセトアルデヒド Hess, Merck, Uibig, Chem. Ber. 48, 1894 [1915]

5 - クロロ - 2 - チエニルアセトアルデヒド Mason, Nord; J. Org. Chem. 16, [1951]1869-1871

2 - フラニルアセトアルデヒド Reichstein, Chem. Ber. 63, [1930] 749-753

6位へのA - Y残基の導入は、やはりEP - A - 397 175に準じて行われる。

得られた中間化合物及び目的化合物を、次の表2及び4に示す。ている。それらの物性データは、表3及び5の通りである。

表 2
参考例

参考例 の番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X
1	Ph	5-Cl-2-チエニル	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
2	Ph	5-Cl-2-チエニル	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
3	Ph	3-チエニル	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
4	Ph	3-チエニル	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
5	Ph	2-メチルチエニル	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
6	Ph	2-メチルチエニル	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
7	Ph	2-プロピルチエニル	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
8	Ph	2-プロピルチエニル	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
9	5-Cl-2-チエニル	4-Cl-Ph	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
10	5-Cl-2-チエニル	4-Cl-Ph	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
11	Ph	2-キリニル	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
12	Ph	2-キリニル	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
13	Ph	4-ピリジル	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
14	Ph	4-ピリジル	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
15	Ph	5-Cl-2-チエニル	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
16	Ph	5-Cl-2-チエニル	COCO ₂ Et	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂
17	Ph	CO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	5-Cl-2-チエニル	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂
18	Ph	5-Cl-2-チエニル	5-Cl-2-チエニル	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂
19 ¹⁾	Ph	5-Cl-2-チエニル	H	CH ₃	H	H	H	S
20 ¹⁾	Ph	5-Cl-2-チエニル	CH ₂ CO ₂ Et	CH ₃	H	H	H	S

1) 式 I' の化合物

10

20

30

40

表 3

参考例番号 の化合物	
1	融点：油 IR: 2950, 1656, 1596, 1444, 1414, 1382, 792, 759, 697 NMR: 7,29-7,17(m, 5H, arom); 6,71(s, 1H, N-CH-); 6,70 (AB, J = 3,5, =CH-); 6,49 (AB, J=3,5, =CH-); 3,72(s, 2H, -CH₂-N); 2,75(s, 2H, -CH₂-); 1,27(s, 6H, -CH₃)
2	融点：133,0°C IR: 2955, 1736, 1619, 1467, 1426, 1373, 1241, 1179, 1049, 701 NMR: 7,26-7,10(m, 5H, arom); 6,82 (AB, J=3,7, -CH=); 6,77 (AB, J=3,7, -CH=); 4,22(s, 2H, -CH₂N-); 3,87(q, 2H, J = 7,0, ethyl); 2,82(s, 2H, -CH₂-); 7,31(s, 6H, -CH₂); 1,19(t, 3H, J = 7,0, ethyl)
3	融点：油 IR: 2945, 1597, 1551, 1460, 1416, 1363, 1156, 757, 696 NMR: 7,27-7,17(m, 5H, arom.); 6,97(s, 1H,); 6,95(s, 1H,); 6,72(s, 1H, =CH-N-); 3,73(s, 2H, -CH₂N-); 2,78(s, 2H, pyr.); 1,28(s, 6H, -CH₃)

10

20

30

4	融点: 136,4°C IR: 2950, 1732, 1609, 1450, 1420, 1249, 1132, 1062, 743 NMR: 7,26-6,88(m,8H, arom = ABX-thienyl); 4,23(s,2H,-CH₂-N-); 3,75(q,2H,J = 7,0,ethyl); 2,85(s,2H,pyr); 1,32(s,6H,-CH₃); 1,12(t,3H,J = 7,0)
5	融点: 145,2°C IR: 2945, 1601, 1462, 1276, 1249, 1162, 970, 790, 740, 698 NMR: 7,4-7,11(m,10H,arom.benzofuran); 6,31(d,1H, = CH-N,J = 0,76Hz); 3,77(s,2H,-CH₂-N-); 2,74(s,2H,-CH₂-); 1,28(s,6H,-CH₃)
6	融点: 161°C IR: 2950, 1625, 1739, 1451, 1423, 1370, 1306, 1241, 1199, 1060 NMR: 7,53-7,17 (m,9H, arom, benzofuran); 6,58(d,1H, J = 0,75Hz; 4,23(s,2H,-CH₂-N); 3,65(q,2H,J = 7,2 Hz, ethyl); 2,83(s,2H, -CH₂-) 1,33(s,6H,-CH₃); 0,98 (t,3H, J = 7,2 Hz, ethyl)
7	融点 107,7 IR: 2940, 1600, 1478, 1368, 1176, 1008, 968, 753, 721, 698 NMR: 7,33-7,17(m,6H,arom, = CH-O); 6,88(s,1H = CH-N-); 6,30(dd,1H, J = 1,8 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 3,73 (s, 2H, -CH₂-N-), 2,74(s,2H,-CH₂- pyr.); 1,29(s,6H,-CH₃)

10

20

30

40

8	融点 129°C IR: 2975, 1719, 1616, 1443, 1262, 1181, 1062, 757, 692 NMR: 7,43-7,10(m,6H,arom = CH-O); 6,41(dd,1H,J = 1,9,);6,23(d,1H,J = 3,2); 4,21(s,2H, -CH₂N-); 3,95(q,2H,J = 7,1, ethyl); 2,84(s,2H,CH₂pyr); 1,32(s,6H,-CH₃); 1,15(t,3H,J = 7,1, ethyl)
9	融点 83°C
10	融点 183°C
11	融点 油 NMR: 8,30-8,05(m,3H,ChinolinyI); 7,95-7,7(m,2H); 7,65-7,25(m,6H,) 6,95(s,1H, Pyrrol); 3,88(s,2H,CH₂); 2,94(s;2H,CH₂); 1,31(s,6H,2CH₃)
12	融点 153°C IR: 1740 NMR: 8,35-8,15 (m,3H, Chinolin), 8,0-7,3(m, 8H, Phenyl + 3HCh(inolin); 4,87(s;2H,CH₂),312(q,2H,OCH₂-CH₃); 2,95(s;2H,CH₂); 1,36(s 6H,2CH₃); 0,79(t,3H,CH₂-CH₃)

10

20

30

13	融点 : 油 NMR: 8,8-8,55 (m,2H, AA', Pyridyl); 7,8-7,3(m,7H, BB' Pyridyl + Ar) 6,8(s,1H, Pyrrol-H), 3,82(s,2H,CH₂)2,85(s,2H, CH₂); 1,30(6H,s,2CH₃)
14	融点 152°C IR: 1736 (C=O) NMR: 0,8(t,3H, J = 6,7Hz, CH₂-CH₃),1,37(s,6H,2CH₃); 2,95(s,2H,CH₂), 3,12 (q,2H, O-CH₂-CH₃); 4,36 (s,2H, CH₂); 9,05-8,75(m,2H,AA');8,0-7,1(m,7H,BB' + Ar)
15	融点 80,3°C IR: 2995, 1550, 1447, 1380, 1157, 1062, 986, 786, 758, 694 NMR: 7,30-7,15(m,5H,arom); 6,68(d,AB,1H, J = 4,0, thienyl); 6,47 (d,AB,1H, thienyl) (6,67(s,1H,-N-CH =); 3,74(s,2H,-CH₂-N); 2,73(s,2H,-CH₂pyr);
16	融点.: 126,8 IR: C=O; 1750, 1629 NMR: 7,31-7,09 (m, 5H, arom); 6,81 + 6,76(AB,2H, J = 3,7,-CH=CH-) 4,23(s,2H,-CH₂-N-); 3,87(q,2H,J = 7,2, ethylester); 2,79 (s,2H, CH₂)

10

20

30

40

17	融点: 142°C NMR: 7,3 - 7,1 (m, 5H, Arn); 6,70 (H_A, J_{AB} = 3,3), 6,49 (H_B; J_{AB} = 3,39) 6,66 (s, 1H, Pyrrol H); 4,07 (t, 2H; CH₂), 3,04 (t; 2H; CH₂), 2,60 (q, 2H, CH₂)
18	融点 126°C IR: 1660, 1706, (C=O) NMR: 8,7-8,5(2H, Ar); 8,5-8,35(3H;Ar); 6,82(H_A, J_{AB} = 3,76Hz); 6,76 (H_B, J_{AB} = 3,75 Hz); 5,08 (t, 2H, CH₂); 4,14 (t, 2H, CH₂); 3,67 (quint., 2H, CH₂); 3,53 (t, 2H, CH₂); 3,33 (t, 2H, CH₂); 2,95 (quint., 2H, CH₂).
19	NMR: 7,24-7,06 (m, 5H, Ar); 7,16 (s, 1H); 6,80, 6,62 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,31 (9,1H, J = 0,8 Hz); 2,40 (d, 3H, J = 0,8 Hz)
20	NMR: 7,26-7,03 (m, 5H, Ar); 6,80, 6,62 (AB, J = 3,8 Hz, Thiphen-H); 6,30 (q, 1H, J = 0,8 Hz); 3,51 (s, 2H, CH₂); 2,62 q, 2H, 6,8 Hz); 2,38 (d, 3H, 0,8 Hz); 1,12 (t, 3H, J = 6,8 Hz)

10

20

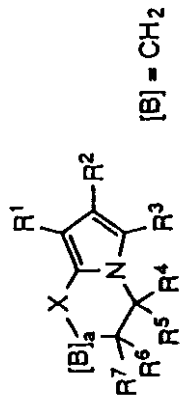


表 4
目的化合物

番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	a
1	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
2	Ph	3-フェニル	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
3	Ph	2-ベンゾジラニル	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
4	Ph	2-ブタニル	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
5	5-Cl-2-フェニル	4-Cl-ph	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
6	Ph	2-フェリニル	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
7	Ph	4-ピリジル	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
8	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂	0
9	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CONHSO ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂	0
10	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CONHTs	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂	0
11	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CONHSO ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
12	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CONHTosyl	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
13	Ph	5-Cl-2-フェニル	(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	0
14	Ph	(CH ₂) ₄ CO ₂ H	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	H	CH ₂	0
15	Ph	5-Cl-2-フェニル	(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	H	H	H	H	CH ₂	0
16	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CO ₂ H	CH ₃	-	H	-	S	0
17	Ph	5-Cl-2-フェニル	CH ₂ -CONHSO ₂ CH ₃	CH ₃	-	H	-	S	0

表 5

実施例番号 の化合物	
1	融点: 164°C IR: 2920, 1706, 1599, 1441, 1417, 1250, 1222, 1056, 802, 694 NMR: 7,24-7,12(m, 5H, arom.); 6,80, 6,62 (AB, 3,8 Hz, Thiophen), 3,73 (s,2H, -CH₂N-); 3,67(s,2H, -CH₂-C=O); 2,83(s,2H,-CH₂-); 1,28(s,6H,-CH₃)
2	融点: 157,2 °C IR: : 2950, 1700 , 1598, 1447, 1412, 1307, 1270, 1224, 790, 685 NMR: 7,26-7,08 (m, 7H, arom. ABX-thienyl); 6,83 (dd.ABX, 1H, Thienyl); 3,76 (s, 2H, -CH₂-N-); 3,64 (s,2H,-CH₂-CO-); 2,85 (s,2H, - CH₂-); 1,30 (0,6H, -CH₃)
3	融点: 153,6 °C IR: 2950, 1707, 1600, 1451, 1416, 1251, 1217, 1163, 746, 696 NMR: 7,48-7,15(m,9H,arom. benzofuran); 6,43(d,1H, J=0,6Hz CH=C-O); 3,89(s,2H,-CH₂-N-); 3,75(s,2H,-CH₂-C=O); 2,81(s,2H, - CH₂-pyr); 1,29(s,6H,-CH₃)

10

20

30

4	融点: 164 °C IR: 3425, 2950, 1702, 1600, 1446, 1289, 1174, 1008, 758, 697 NMR: 7,37-7,10(m,6H,arom + =CH-O-); 6,37(dd, 1H, J = 1,9); 6,13 (d', 1H, J = 3,4) 3,75 (s,2H,); 3,73(s,2H,); 2,81 (s,2H, d); 1,28(5,6H, -CH₃)
5	融点: 167°C IR: 1700 (C = O)
6	融点: 173°C IR: 1703 NMR: 8,25-8,0 (m,3H, chinol.); 7,9-7,2 (m,8H,2Ar); 3,85 (s; 2H, CH₂); 3,78 (s, 2H, CH₂); 2,77 (s, 2H, CH₂), 1,30s,6H, 2CH₃); 12,0 (b, COOH)
7	融点: 164 °C IR: 1702 (C = O) NMR: 8,8-8,55 (m,2H AA'-Pyridyl), 7,8-7,3 (m,7H,BB'-Ar) 3,74(s,4H, CH₂COO + CH₂); 2,78 (s,2H, CH₂); 1,28(6H,s,2CH₃) 11,5 (b, 6,14, COOH)

10

20

30

8	融点: 137,6°C IR: 2950, 1708, 1599, 1557, 1445, 1412, 1284, 1218, 801, 693, (C=O : 1720) NMR: 7,26-7,15 (m, 5H, arom.) ; 6,79 + 6,61(AB,2H,J = 3,7, -CH = CH-); 3,76(s,2H,-CH₂-N-); 3,65 (s,2H,-CH₂C=O); 2,81(s,2H,-CH₂); 1,61(9,44,J = 7,3,ethyl); 0,39(t,6H,J = 7,3,ethyl)
9	融点: 140-142°C IR: 3260 (-NH-), 1722(-C=O), 1437 (-SO₂-) 1327, 1113 NMR: 7,4-7,1 (m, 5H, Ar); 6,82/6,55 (AB-System, J_{AB} = 3,8 Hz 3,72 (s,2H, CH₂); 3,71(s,2H, CH₂); 3,21 (s; 3H, SO₂CH₃), 2,82(s,2H,CH₂), 1,619 (q,4H, 2-CH₂, J = 7,4Hz; 0,899 (t, 6H, J = 7,4Hz, 2CH₃-)
10	融点: 158 - 160°C IR: 3225 (-NH-), 1721 (-C=O); 1432, 1184, 1084 (-SO₂) NMR: 8,02 (b,1H; NH-); 7,9-7,8 (m;2H; AA') 7,4-7,1(m = ,7H, Ar + BB'); 6,740/6,446(AB,2H, JAB=3,7Hz); 3,58(s,4H, 2-CH₂); 2,79 (s,2H,CH₂), 2,45(s;3H,Ar-CH₃); 1,57 (q,4H;2CH₂); 0,861(t,6H,2CH₃)
11	融点: 163 °C IR: 3220, 2950, 1721, 1432, 1395, 1341, 1176, 1113, 971, 878 NMR: 7,31-7,14 (m, 5H, arom.); 6,83 + 6,56(AB,2H,J = 3,7Hz--CHCH-); 3,72(s,2H,); 3,69(s,2H); 3,44(s,3H,-SO₂CH₃); 2,84(s,2H, -CH₂-); 1,30(s,6H,-CH₃)

10

20

30

40

12	融点: 188°C IR: 3235 (-NH-), 1725 (-C=O), 1442, 1166, 1083 (SO₂-) NMR: 8,1(b,1H,-NH), 7,9-7,8(m,2H,AA',Ar), 7,4-7,1(m,7H,Ar + BB') 6,74, 2,82(s,2H, CH₂); 2,29-2,41(m,2H,CH₂-COOH) (6,45(AB,JAB=3,75Hz); 3,58(s,2H,CH₂); 3,56(s,2H,CH₂) 2,80(s,2H,CH₂),2,45(s,3H,Ar-CH₃);1,25(5,6H;2CH₃)
13	融点 199°C IR: 1704 (C = O) NMR: 7,23-7,11(m,5H,Ar); 6,80 / 6,61(AB,2H,J=3,8Hz, thien.); 3,71(s,2H, CH₂); 3,06(t,2H, CH₂, J=6,7 Hz), 2,79 (s,2H, CH₂), 2,36(t,2H,J=6,8Hz, CH₂); 1,24 (s, 6H, 2 CH₃)
14	融点: 123°C IR: 1700 (C = O) NMR: 7,3-7,15(m, 5H; Ph); 6,70 (H_A, 1H, J_{AB}= 3,5 Hz), 6,50 (H_B, 1H, J_{AB}=3,5 Hz) 3,65 (t, 2H, CH₂), 2,88 (t, 2H, CH₂), 2,49/2,45 (2 quin. 4H, 2CH₂) 2,35 (t,2H, CH₂), 2,14 (t, 2H; CH₂); 1,77 (quin. 2H, CH₂)
15	IR: 1703 (C=O) NMR: 7,20-7,08 (m, 5H, arom.); 6,80, 6,62 (AB, 3,8 Hz, Thiophen); 2,31-2,64 (m, 4H, C-2 und CH₂-COOH); 2,70-3,10 (m, 4H, C-1 und Py-CH₂); 3,91 (t, 2H, J = 7 Hz, C -3)

10

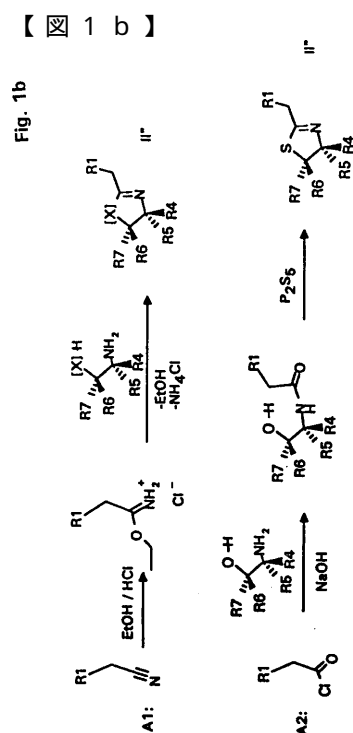
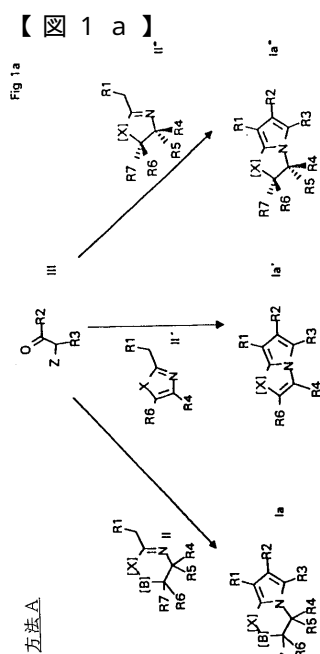
20

30

40

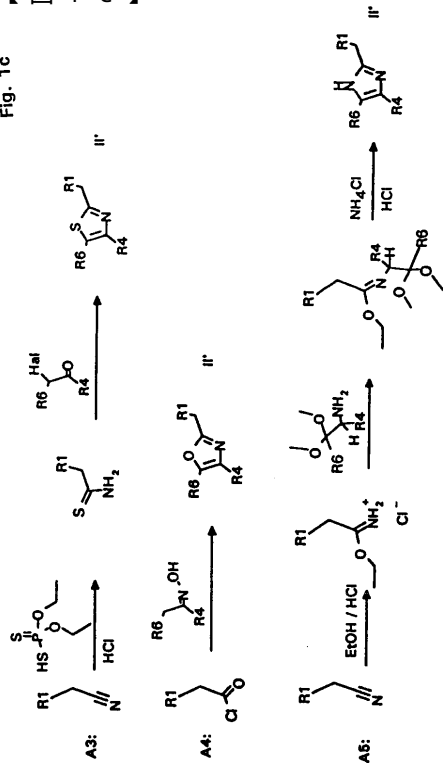
16	NMR: 7,21-7,0 (m, 5H, Ar); 6,78, 6,61 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,30 (q, 1H, J = 0,8 Hz); 3,81 (s, 2H, CH ₂); 2,41 (d, 3H, J = 0,8 Hz)
17	融点 : >190°C (Zers.) NMR: 7,8 (s, 1H, NH); 7,20-7,04 (m, 5H, Ar); 6,78, 6,68 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,31 (q, 1H, 0,8 Hz); 3,78 (s, 2H, CH ₂); 3,08 (s, 3H, CH ₃); 2,39 (d, 3H, 0,8 Hz)

10



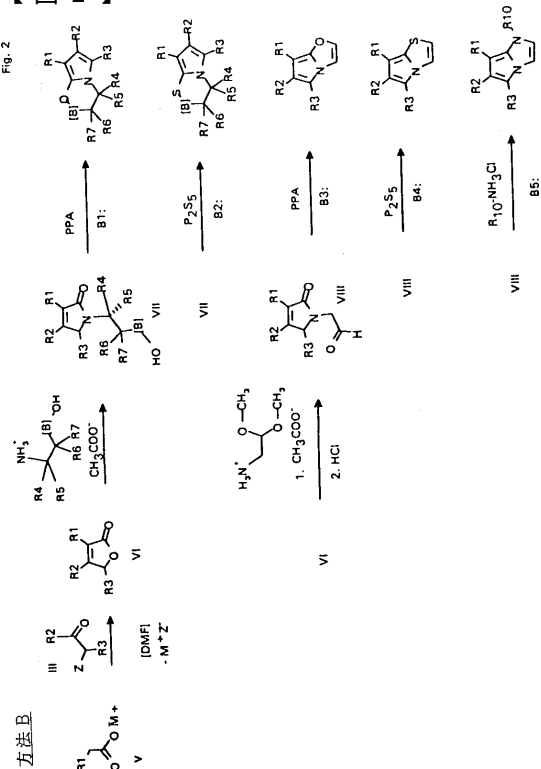
【図 1 c】

Fig. 1c



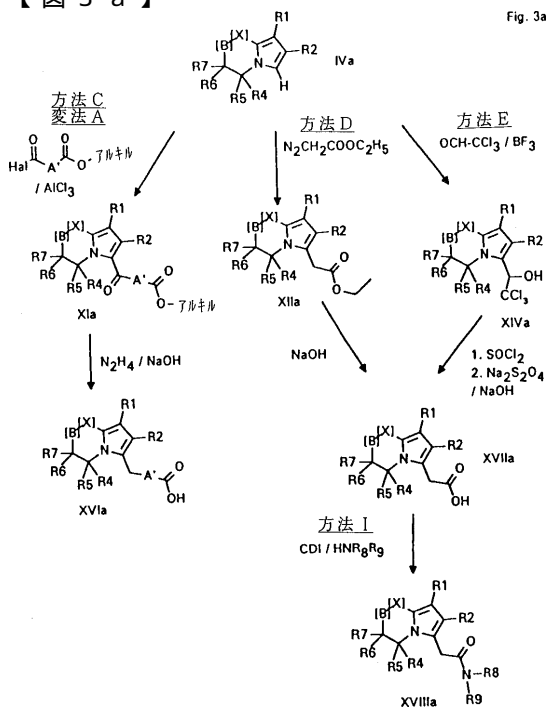
【図 2】

Fig. 2



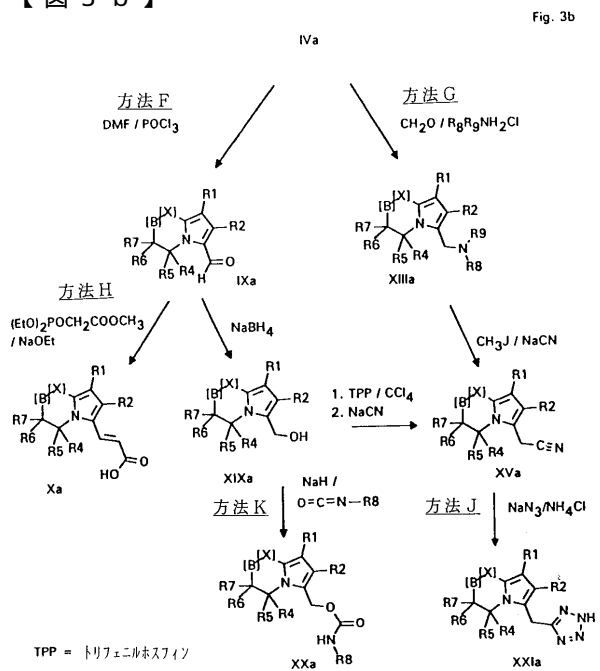
【図 3 a】

Fig. 3a



【図 3 b】

Fig. 3b



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 513/04	C 0 7 D 513/04	3 2 5
// C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4 A
C 0 7 D 498/04	C 0 7 D 498/04	1 0 3

(72)発明者 ダンハート, ガード

ドイツ連邦共和国デー 5 5 1 2 7 マインツ、ルーエスツラーセ 1 7

審査官 胡田 尚則

(56)参考文献 特開平 0 3 - 0 0 5 4 5 5 (J P , A)

特表平 1 0 - 5 0 6 3 6 9 (J P , A)

特表平 1 0 - 5 0 6 3 7 0 (J P , A)

特開昭 6 0 - 1 7 2 9 7 7 (J P , A)

特開昭 5 9 - 1 3 4 7 9 7 (J P , A)

特開昭 5 9 - 1 3 7 4 9 0 (J P , A)

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1 9 8 5 年, 第 3 3 巻, 第 5 号, p . 9 1 9 - 9 2 3

Archiv der Pharmazie, 1 9 8 6 年, 第 3 1 9 巻, 第 4 号, p . 3 5 4 - 3 6 0

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

C07D471/04

C07D487/04

C07D498/04

C07D513/04

A61K31/407

A61K31/4164

A61K31/421

A61K31/426

A61K31/437

A61K31/519

A61K31/5365

A61K31/542

A61K31/55

CA(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)