

(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2010-500378

(P2010-500378A)

(43) 公表日 平成22年1月7日 (2010. 1. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/06 (2006. 01)	C 0 7 D 409/06 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 P 27/06 (2006. 01)	A 6 1 P 27/06	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/4155 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4155	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2009-523990 (P2009-523990)	(71) 出願人	390040637
(86) (22) 出願日	平成19年8月9日 (2007. 8. 9)		アラーガン インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月10日 (2009. 4. 10)		A L L E R G A N , I N C O R P O R A T E D
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/075550		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
(87) 国際公開番号	W02008/021933		6 1 2 アーヴィン デュポント ドライ
(87) 国際公開日	平成20年2月21日 (2008. 2. 21)		ヴ 2 5 2 5
(31) 優先権主張番号	60/821, 994	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成18年8月10日 (2006. 8. 10)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

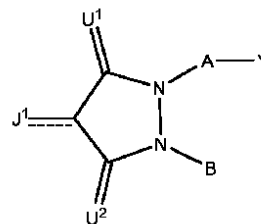
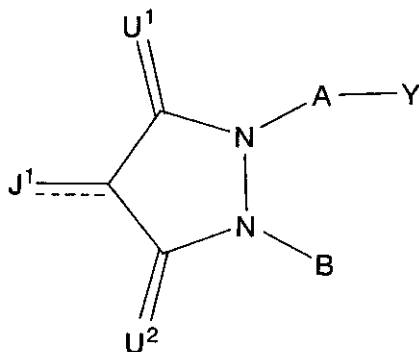
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療用 N-アリアルまたは N-ヘテロアリアルピラゾリジンおよびピラゾリジノン誘導体

(57) 【要約】

下記の構造：

【化 1】



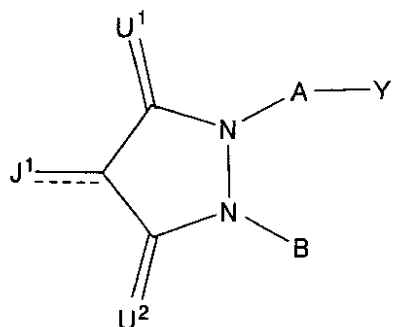
を有する化合物、並びに該化合物に関連する治療方法、
組成物および医薬品を本明細書において開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造を有する化合物、その製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化 1】



10

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ は、SまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得；

20

U^1 および U^2 は、個々に、水素、OまたはSであり；

J^1 は、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたは CF_3 であり；そして、

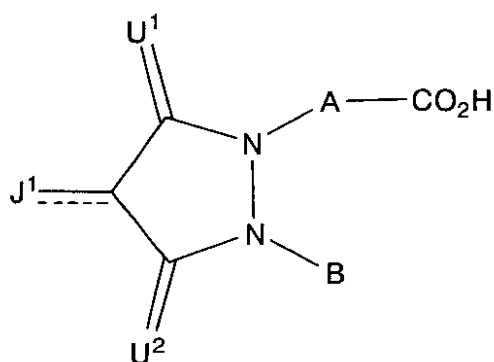
Bは、置換アリアルまたは置換ヘテロアリアルである)。

【請求項 2】

下記の構造を有するカルボン酸またはそのバイオイソスターである化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

30

【化 2】



40

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得；

U^1 および U^2 は、個々に、水素、OまたはSであり；

J^1 は、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたは CF_3 であり；そして

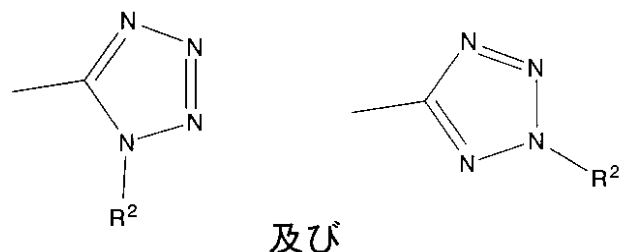
50

Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【請求項 3】

Yが、 CO_2R^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 CH_2OH 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、下記：

【化 3】



10

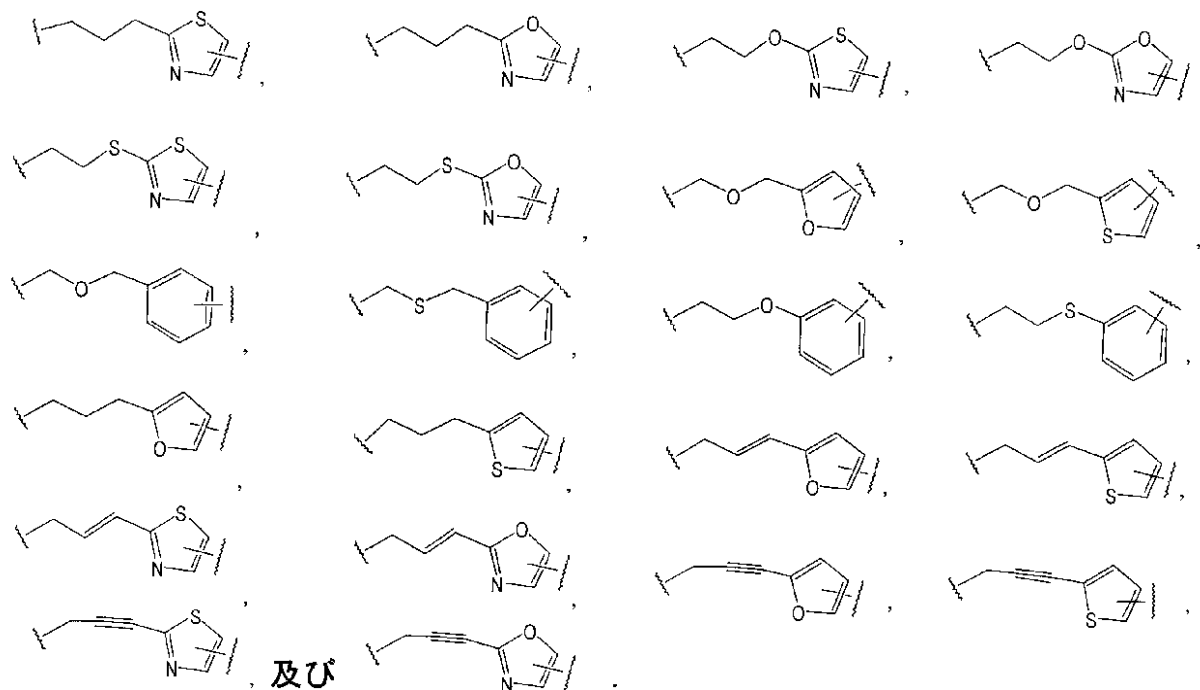
(式中、 R^2 は、個々に、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)

から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

Aが、下記から選ばれる構造を有する、請求項 3 記載の化合物：

【化 4】



20

30

40

【請求項 5】

Aが、5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

Aが、6-ヘキシルである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 7】

Aが、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 8】

Bが、置換フェニルである、請求項 4 記載の化合物。

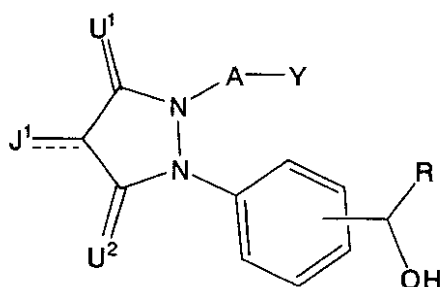
【請求項 9】

下記の構造を有する請求項 1 記載の化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそ

50

のプロドラッグ：

【化 5】



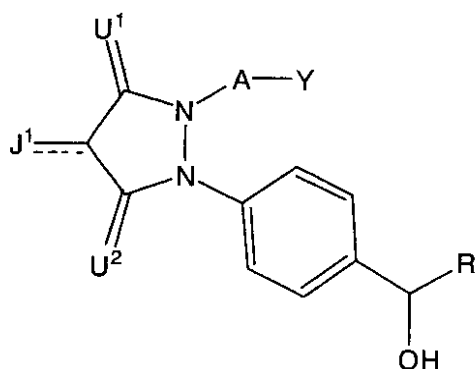
10

(式中、Rは、水素または C_{1-10} ヒドロカルビルである)。

【請求項 10】

下記の構造を有する請求項 4 記載の化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化 6】



20

(式中、Rは、水素または C_{1-10} ヒドロカルビルである)。

【請求項 11】

Jが、水素である、請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

U^1 が、Hである、請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の化合物。

30

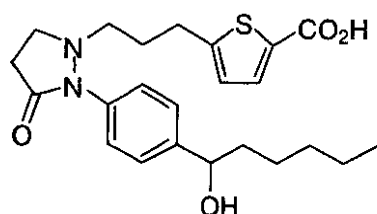
【請求項 13】

U^2 が、Oである、請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

下記の式を有する、請求項 13 記載の化合物：

【化 7】



40

【請求項 15】

請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物の、哺乳類の緑内障または高眼圧症の治療用医薬品の製造における使用。

【請求項 16】

請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物を緑内障または高眼圧症の治療のために哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 17】

請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物含む組成物、容器、並びに前記組成物を緑

50

内障または高眼圧症の治療のために哺乳類に投与するための使用説明書を含むキット。

【請求項 18】

請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物を含み、眼科的に許容し得る液体である組成物。

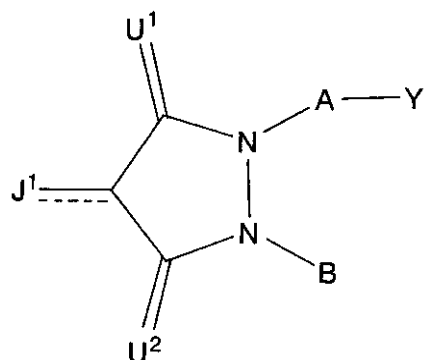
【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

本明細書においては、下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグを開示する：

【化 1】



(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ は、SまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得；

U^1 および U^2 は、個々に、水素、OまたはSであり；

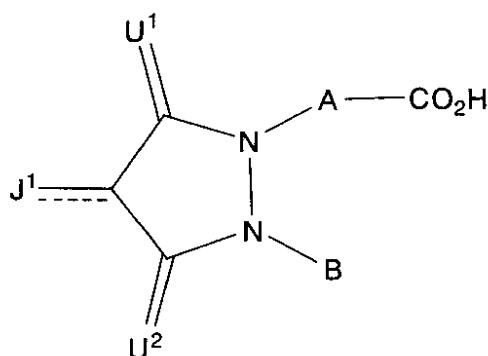
J^1 は、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたは CF_3 であり；そして、

Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【0002】

また、本明細書においては、下記の構造を有するカルボン酸またはそのバイオイソスター、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグも開示する：

【化 2】



(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて

て、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得；

U^1 および U^2 は、個々に、水素、OまたはSであり；

J^1 は、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたは CF_3 であり；そして

Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【0003】

“ バイオイソスターは、化学的または物理的類似性を有し且つ広範囲の同様な生物学的特性を生じる置換基または基である ”。Silverman, Richard B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Edition, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, p. 29。

限定するつもりはないが、有機酸官能基は、カルボン酸のバイオイソスターである。1つの有機酸官能基は、有機分子上の酸性官能基である。限定するつもりはないが、有機酸官能基は、炭素、イオウまたはリンの酸化物を含み得る。従って、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、ある種の化合物においては、Yは、カルボン酸、スルホン酸またはホスホン酸官能基である。

さらに、上記の有機酸の1つの14個までの炭素原子を含むアミドまたはエステルも意図する。エステルにおいては、ヒドロカルビル成分により、カルボン酸エステル、例えば、 CO_2Me 、 CO_2Et 等におけるように、酸の水素原子を置換する。

アミドにおいては、アミン基により、上記酸のOHを置換する。アミドの例としては、 $CO-N(R^2)_2$ 、 $CON(OR^2)R^2$ 、 $CON(CH_2CH_2OH)_2$ および $CONH(CH_2CH_2OH)$ があり、 R^2 は、個々に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、フェニルまたはビフェニルである。また、 $CONHSO_2R^2$ のような成分は、スルホン酸 R^2-SO_3H のアミドであるとみなし得るという事実にもかかわらずカルボン酸のアミドである。また、次のアミド類もとりわけ意図する： $CONSO_2$ -ビフェニル、 $CONSO_2$ -フェニル、 $CONSO_2$ -ヘテロアリールおよび $CONSO_2$ -ナフチル。上記ビフェニル、フェニル、ヘテロアリールまたはナフチルは、置換しても置換しなくてもよい。

【0004】

Han等(Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 3487-3490)は、下記に示す基が、カルボン酸に対する適切なバイオイソスターであることを最近証明している。これらの基を有する化合物のHCV NS3プロテアーゼ抑制における活性は、その基を CO_2H によって置換している同様な化合物と匹敵するか或いはそれよりも優れていた。即ち、Yは、下記に示す任意の基であり得る。

【0005】

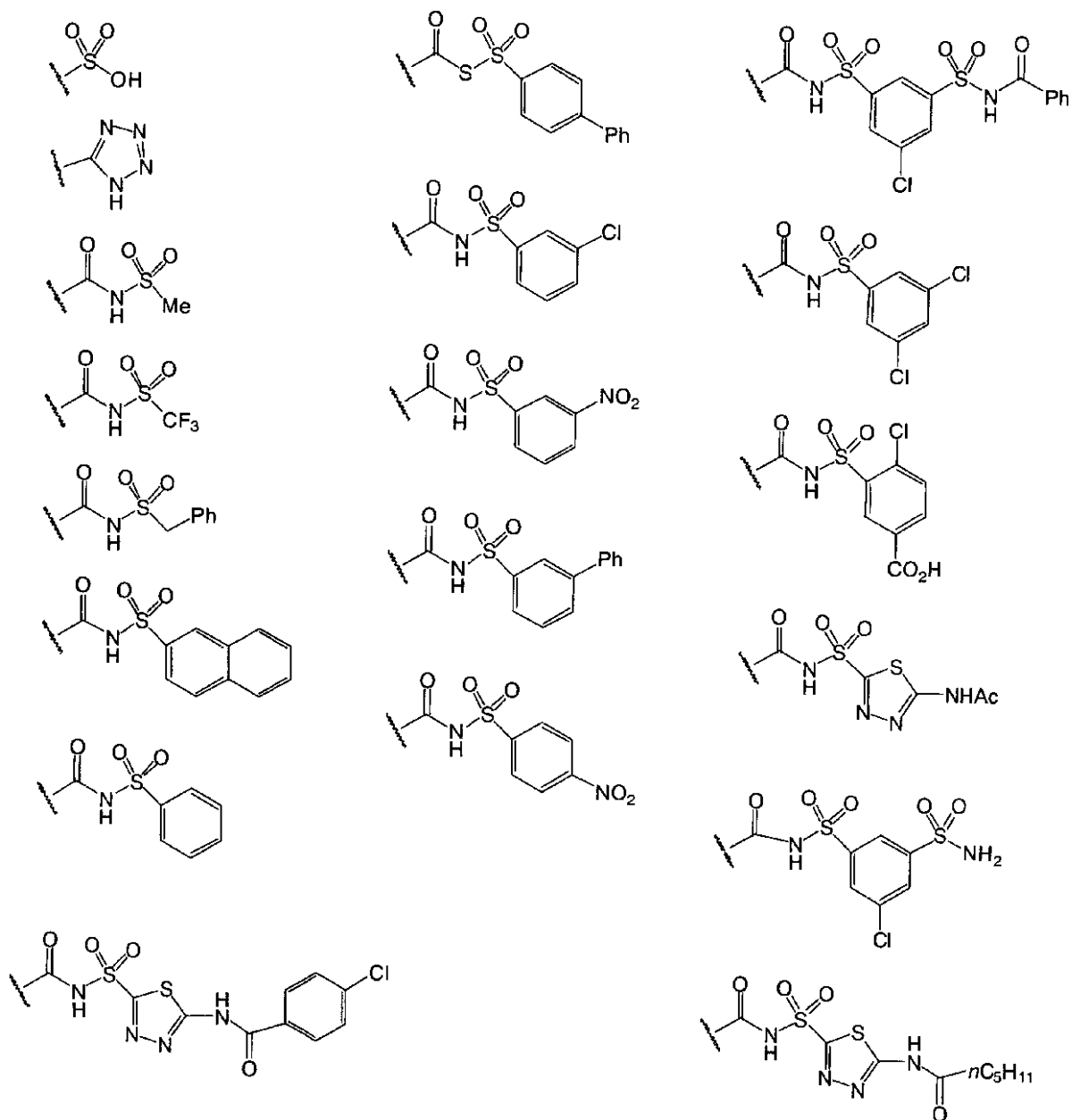
Han等に従うカルボン酸バイオイソスター

10

20

30

【化 3】



【0006】

また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであり得る。エーテルは、ヒドロキシルの水素が炭素によって置換されている官能基であり、例えば、Yは、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 等である。また、これらの基も、カルボン酸のバイオイソスターである。

“14個までの炭素原子”とは、カルボン酸エステルまたはアミドのカルボニル炭素、およびエーテルの $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}$ 中の両炭素原子を含むY成分全体が0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の炭素原子を有することを意味する。

最後に、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、Yは、テトラゾリル官能基であり得る。

限定するつもりはないが、上記で示したYを有する化合物の例を、下記に示す。これらの例においては、Rは、本明細書において定義した限定を条件として、Hまたはヒドロカルビルである。下記の各構造体は、個々に意図する特定の実施態様、並びに下記の構造によって示される化合物の製薬上許容し得る塩類およびプロドラッグを代表する。しかしながら、下記に示す構造の範囲に属し得ない他の例も可能である。

10

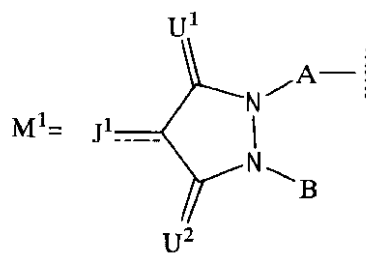
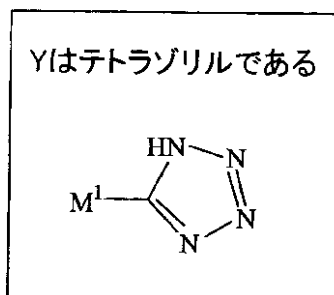
20

30

40

50

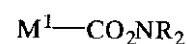
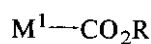
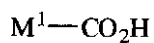
【化 4】



有機酸

エステル

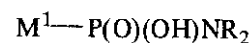
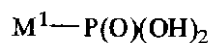
アミド



カルボン酸

カルボン酸エステル

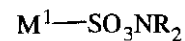
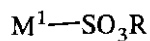
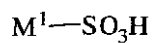
カルボン酸アミド



ホスホン酸

ホスホン酸エステル

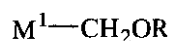
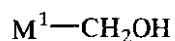
ホスホン酸アミド



スルホン酸

スルホン酸エステル

スルホン酸アミド



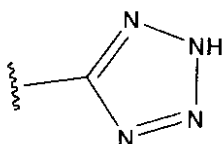
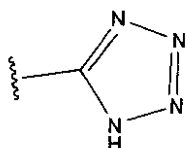
Yはヒドロキシメチルである

エーテル

【 0 0 0 7】

テトラゾリル官能基は、カルボン酸のもう 1 つのバイオイソスターである。非置換テトラゾリル官能基は、2 つの互変異性形を有し、水性または生物学的媒質中で急速に相互転換し得、従って、互いに等価である。これらの互変異性体を、下記に示す。

【化 5】



さらに、 R^2 が $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニルまたはビフェニルである場合、下記に示すもののような他の異性体形のテトラゾリル官能基も可能であり、 C_{12} までの非置換およびヒドロカルビル置換テトラゾリルは、用語“テトラゾリル”の範囲内であるとみなす。

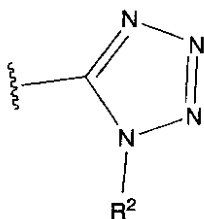
10

20

30

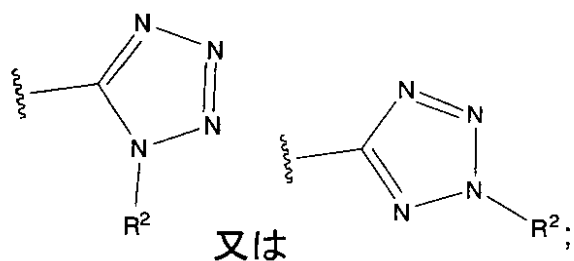
40

【化 6】



また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、1つの実施態様においては、Yは、 CO_2R^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 CH_2OH 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、下記である： 10

【化 7】



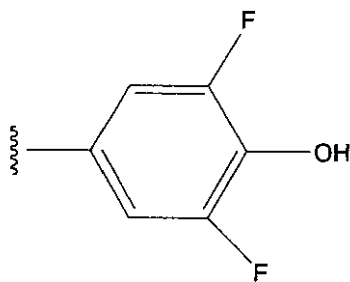
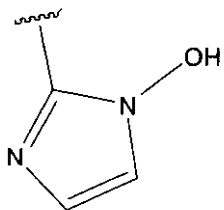
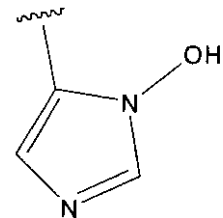
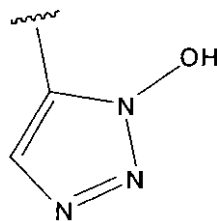
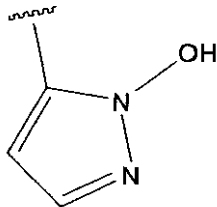
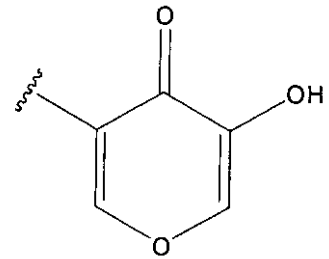
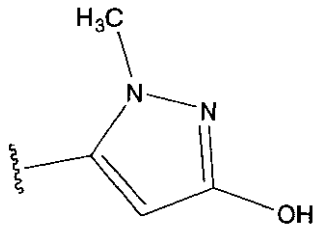
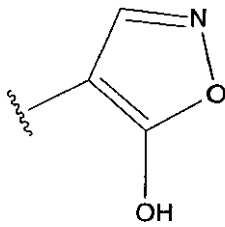
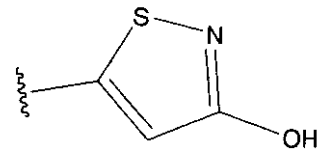
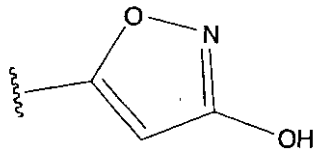
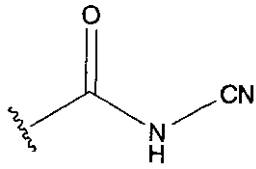
(式中、 R^2 は、個々に、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)。 20

【0008】

Silverman(p.30)によれば、下記に示す成分もカルボン酸のバイオイソスターである。

Silvermanに従うカルボン酸バイオイソスター

【化 8】



【0009】

Orlek等(J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735)は、カルボン酸に対する適切なバイオイソスターとしてのオキサジアゾール類を開示している。これらのエステル代替物は、改良された代謝安定性を有する強力なムスカリン作用薬であることが証明されている。また、オキサジアゾール類は、Anderson等(Eur. J. Med. Chem. 1996, 31, 417-425)によって、ベンゾジアゼピンレセプターにおいて改良された生体内有効性を有するカルボキサミド代替物としても説明されている。

Orlek等に従うカルボン酸バイオイソスター

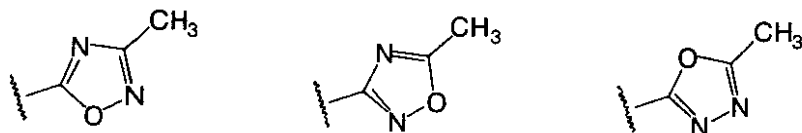
10

20

30

40

【化 9】



【0010】

Kohara等(J. Med. Chem. 1996, 39, 5228-5235)は、テトラゾールに対する適切なバイオイソスターとしての酸性複素環を開示している。これらのカルボン酸代替物は、改良された代謝安定性を有する強力なアンジオテンシンIIレセプター拮抗薬であることが証明されている。

10

Kohara等に従うテトラゾールバイオイソスター

【化 10】



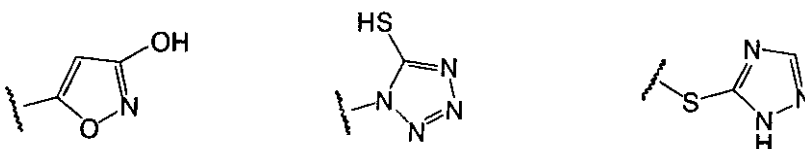
【0011】

Drysdale等(J. Med. Chem. 1992, 35, 2573-2581)は、非ペプチドCCK-Bレセプター拮抗薬のカルボン酸擬態物を開示している。これらのバイオイソスターの多くの結合親和性は、親カルボン酸と同様である。

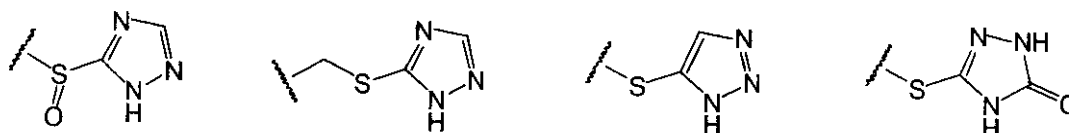
20

Drysdale等に従うカルボン酸バイオイソスター

【化 11】



30



【0012】

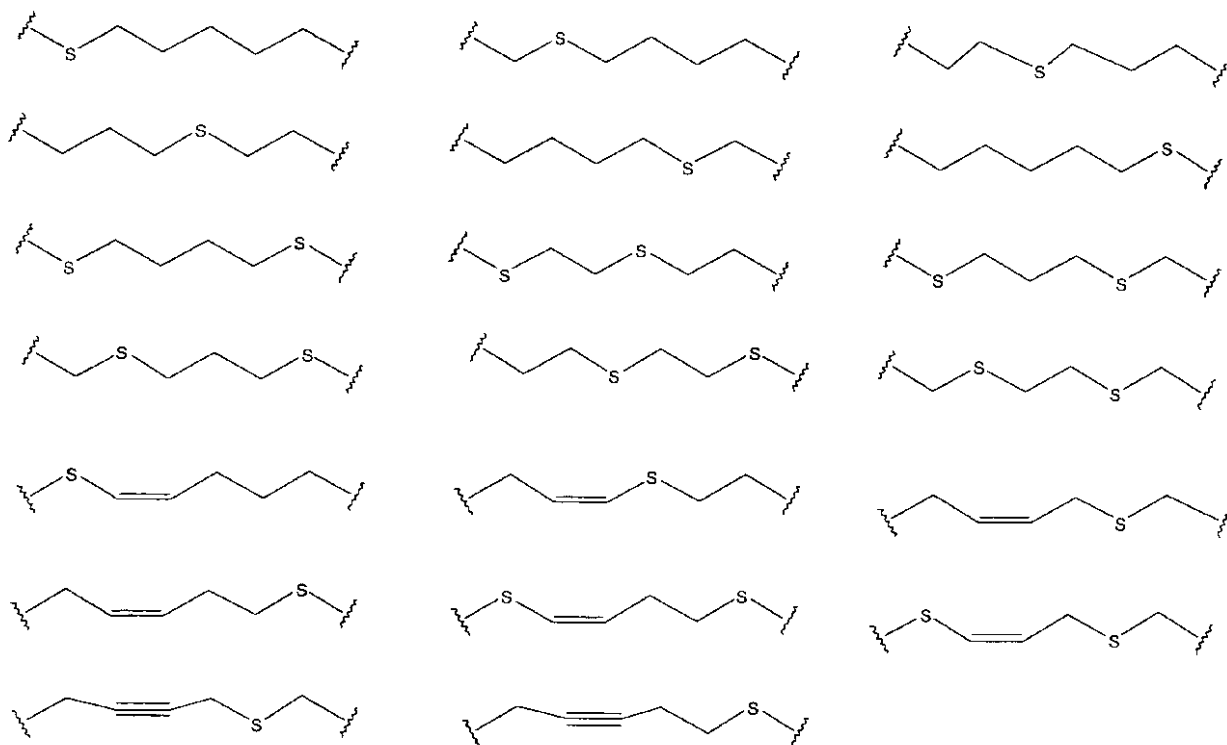
Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得る。

40

従って、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 、または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり得る。

また、Aは、炭素のいずれかがSまたはOによって置換されているこれら3つの成分の1つに関連する基であり得る。例えば、Aは、Sにより1個または2個の炭素原子を置換している下記の1つ等のような成分であり得る。

【化 1 2】



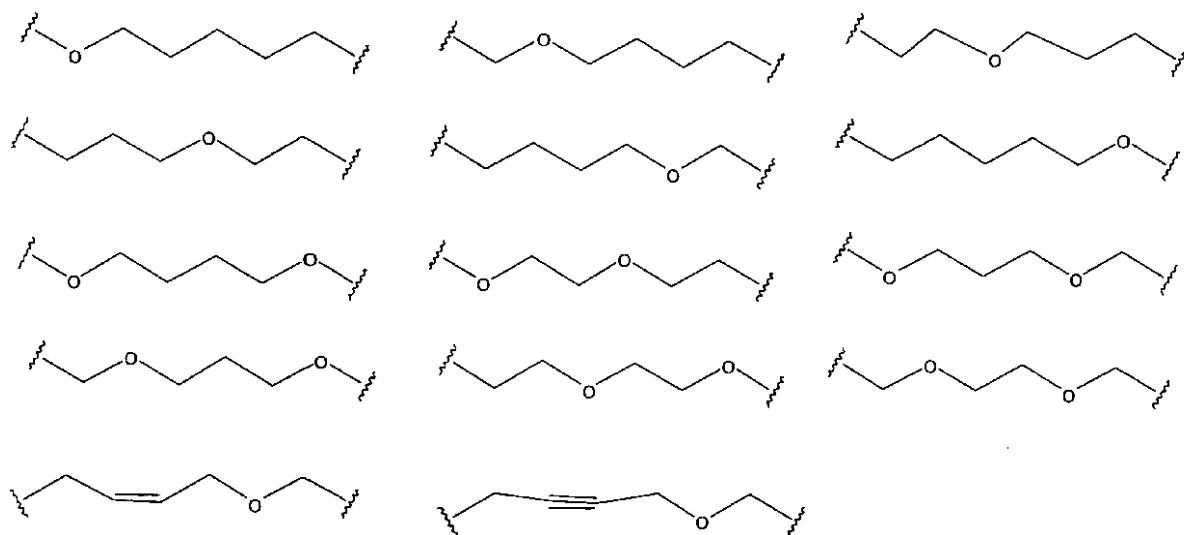
10

20

【0 0 1 3】

また、Aは、0により1個または2個の炭素原子を置換している下記の1つ等のような成分であり得る。

【化 1 3】



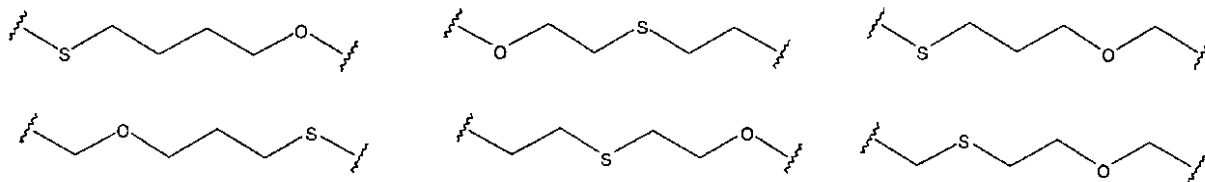
30

40

【0 0 1 4】

また、Aは、下記の1つ等のように、1個の炭素原子を置換している0およびもう1個の炭素原子を置換しているSを有し得る。

【化 1 4】



【0015】

また、ある種の実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得る。換言すれば、1つの実施態様においては、Aは、下記：

1) a) 1、2、3または4個の $-CH_2-$ 成分、またはb) 0、1または2個の $-CH_2-$ 成分および $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ ；および、

2) Ar、例えば、 $-CH_2-Ar-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-$ 、 $-CH=CH-Ar-$ 、 $-C\equiv C-Ar-$ 、 $-CH_2-Ar-CH_2-$ 、 $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-CH_2Ar-C\equiv C-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ 等を含み；

もう1つの実施態様においては、Aは、下記：

1) a) 0および0、1、2または3個の $-CH_2-$ 成分、またはb) 0および0または1個の $-CH_2-$ 成分および $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ ；および、

2) Ar、例えば、 $-O-Ar-$ 、 $Ar-CH_2-O-$ 、 $-O-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-OAr-CH=CH-$ 、 $-O-Ar-C\equiv C-$ 、 $-O-CH_2-Ar-$ 、 $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-O-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-O-CH_2Ar-C\equiv C-$ 等を含み；あるいは、

【0016】

もう1つの実施態様においては、Aは、下記：

1) a) Sおよび0、1、2または3個の $-CH_2-$ 成分、またはb) Sおよび0または1個の $-CH_2-$ 成分および $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ ；および、

2) Ar、例えば、 $-S-Ar-$ 、 $Ar-CH_2-S-$ 、 $-S-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-SAr-CH=CH-$ 、 $-S-Ar-C\equiv C-$ 、 $-S-CH_2-Ar-$ 、 $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-S-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-S-CH_2Ar-C\equiv C-$ 等を含む。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は3であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は2であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得る。

【0017】

インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンとは、分子の2つの他の部分と連結しているアリール環もしくは環系またはヘテロアリール環もしくは環系を称する、即ち、上記2つの部分は、環に2つの異なる環位置において結合している。インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンは、置換してもまたは置換しなくてもよい。非置換インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンは、これらのアリーレンが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有さない。置換インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンは、これらのアリーレンが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有する。

【0018】

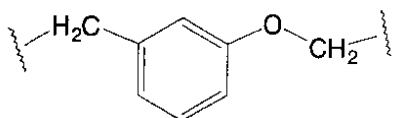
1つの実施態様においては、Arは、置換または非置換のインターフェニレン、インターチエニレン、インターフリレン、インターピリジニレン、インターオキサゾリレンおよびインターチアゾリレンである。もう1つの実施態様においては、Arは、インターフェニレン(Ph)である。もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_2-Ph-$ である。Ar置換基は、

各々、0～4個の炭素原子、0～3個の酸素原子、0～2個のイオウ原子、0～2個の窒素原子、0～3個のフッ素原子、0～1個の塩素原子、0～1個の臭素原子、0～1個のヨウ素原子および0～10個の水素原子を有する。

【0019】

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{Ar}-\text{OCH}_2-$ である。もう1つの実施態様においては、Aは $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ である。もう1つの実施態様においては、Phは、1および3位置で結合しており、或いは、Aが下記に示す構造を有するときのようなm-インターフェニレンとして知られている。

【化15】



10

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ または $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$ であり、1個の $-\text{CH}_2-$ はSまたはOによって置換し得る。

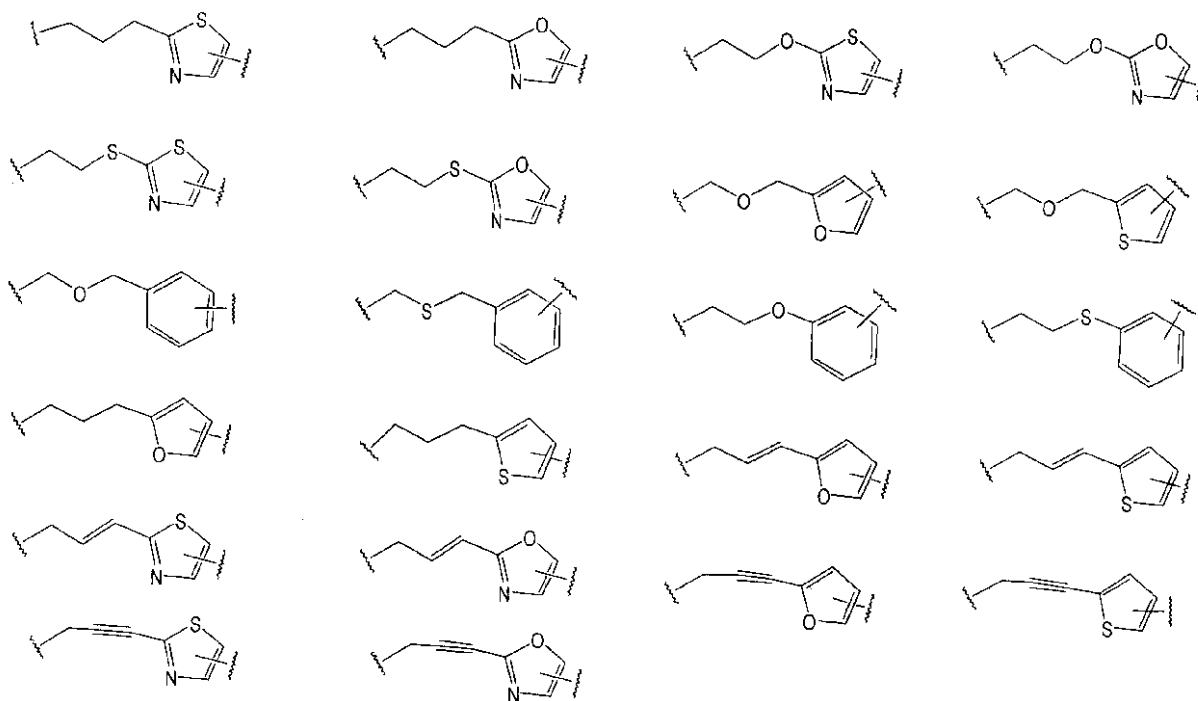
もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ または $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$ である。

1つの実施態様においては、Arは、チエニルである。

20

他の実施態様においては、Aは下記に示す構造の1つを有する。

【化16】



30

40

【0020】

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_6-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ である。

50

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ であり；Phは、インターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$ であり；mPhは、m-インターフェニレンである。

10

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ であり；Arは、2,5-インターチエニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ であり；Arは、2,5-インターフリレンである。

【0021】

もう1つの実施態様においては、Aは、(3-メチルフェノキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである。

20

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(メトキシメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(3-プロピルフェニル)である。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-メチルフェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-(2-エチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-フェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-メトキシブチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)チオフエン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)チオフエン-2-イルである。

30

もう1つの実施態様においては、Aは、6-ヘキシルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである。

【0022】

インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンとは、分子の2つの他の部分と連結しているアリーレンもしくは環系またはヘテロアリーレンもしくは環系を称する、即ち、上記2つの部分は、環に2つの異なる環位置において結合している。インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンは、置換してもまたは置換しなくてもよい。非置換インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンは、これらのアリーレンが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有さない。置換インターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンは、これらのアリーレンが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有する。

40

【0023】

1つの実施態様においては、Arは、置換または非置換のインターフェニレン、インターチエニレン、インターフリレン、インターピリジニレン、インターオキサゾリレンおよびインターチアゾリレンである。もう1つの実施態様においては、Arは、インターフェニレン(Ph)である。もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$ である。本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、置換基は、4個以下の重原子を有し得る；重原子は、任意の安定な組合せにおけるC、N、O、S、P、F、Cl、Brおよび/またはIである。また、特定の置換基において必要な任意の数の水素原子も含ませ得る。置換基は、当該化合物が本明細書において説明するように有用であるために十分に安定でなければならない

50

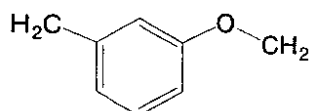
。上記した原子以外に、置換基は、置換基が酸性でありその塩形が安定である場合、金属カチオンまたは上記していない原子を有する任意の他の安定なカチオンも有し得る。例えば、 $-OH$ は、 $-O-Na^+$ 塩を形成し得；或いは、 CO_2H は、 CO_2-K^+ 塩を形成し得る。上記塩の存在し得るカチオンは、上記“4個以下の重原子”には計数しない。従って、置換基は、 C_4 までのアルキル、アルケニル、アルキニル等のような、4個までの炭素原子を有するヒドロカルビル； C_3 までのヒドロカルビルオキシ； CO_2H 、 SO_3H 、 $P(O)(OH)_2$ 等のような有機酸およびその塩類； CF_3 ； F 、 Cl または Br のようなハロ；ヒドロキシル； NH_2 および C_3 までのアルキルアミン官能基； CN 、 NO_2 等のような他のNまたはS含有置換基等であり得る。

【0024】

1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_m-Ph-(CH_2)_o-$ であり、mとoの和は1、2または3であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2-Ar-OCH_2-$ である。もう1つの実施態様においては、Aは $-CH_2-Ph-OCH_2-$ である。もう1つの実施態様においては、Phは、1および3位置で結合しており、或いは、Aが下記に示す構造を有するときのようなm-インターフェニレンとして知られている。

【化17】



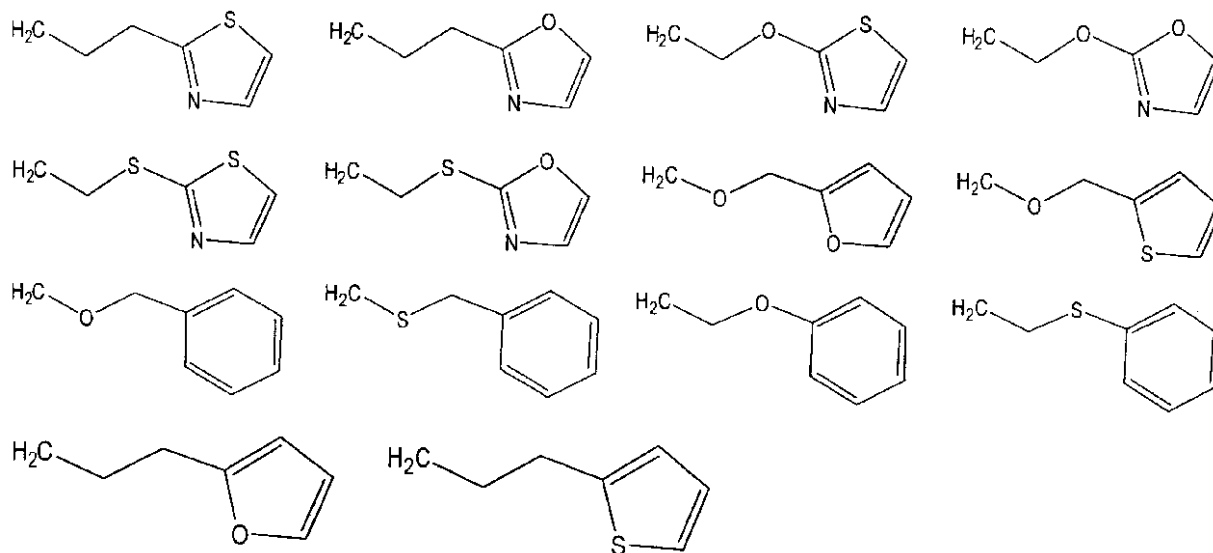
【0025】

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_2-Ph-$ であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_2-Ph-$ である。

他の実施態様においては、Aは、下記に示す構造の1つを有し、Yは、芳香環または芳香族複素環に結合している。

【化18】



【0026】

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2OCH_2Ar$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2SCH_2Ar$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_3Ar$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_6-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ である。

10

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ であり；Phは、インターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$ であり；mPhは、m-インターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ であり；Arは、2,5-インターチエニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ であり；Arは、2,5-インターフリレンである。

【0027】

20

もう1つの実施態様においては、Aは、(3-メチルフェノキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(メトキシメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(3-プロピルフェニル)である。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-メチルフェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-(2-エチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-フェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-メトキシブチルである。

30

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)チオフエン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)チオフエン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、6-ヘキシルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである。

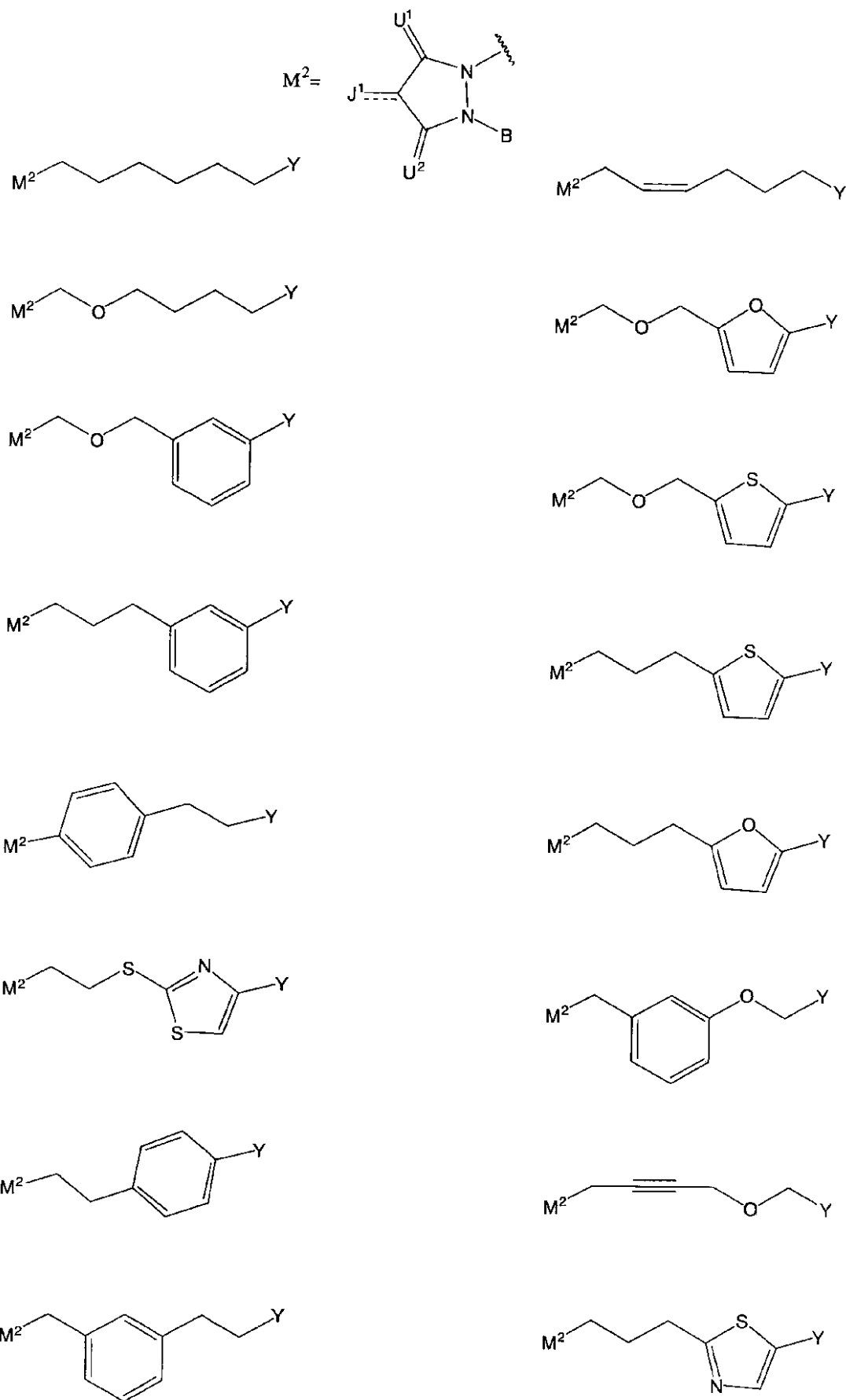
【0028】

下記に示す構造の各々に従う化合物、その製薬上許容し得る塩およびそのプロドラッグを、個々の実施態様として意図する。換言すると、各構造体は、異なる実施態様を示す。

【0029】

40

【化 19】

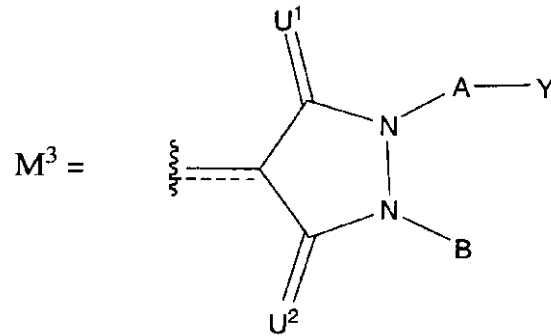


【0030】

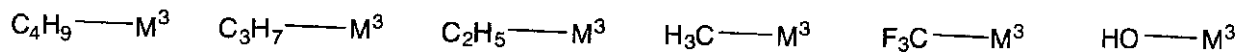
J^1 は、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4 50

、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；またはCF₃である。従って、下記に示す各構造体は、個々に意図する化合物の実施態様を示す。また、下記の構造に従う化合物の製薬上許容し得る塩およびプロドラッグも意図する。

【化 20】



10



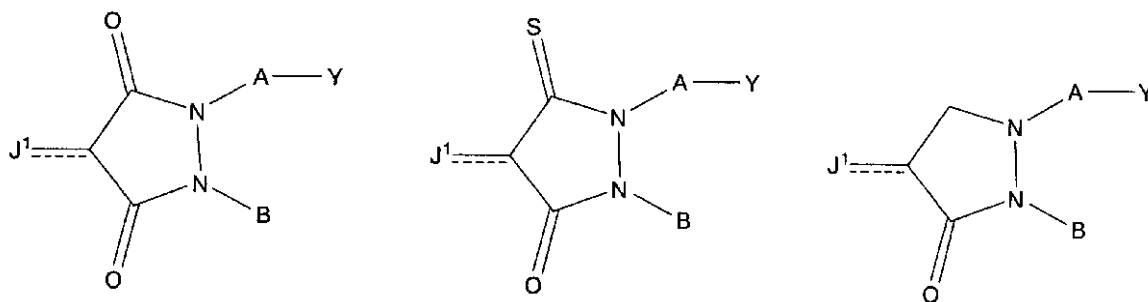
20



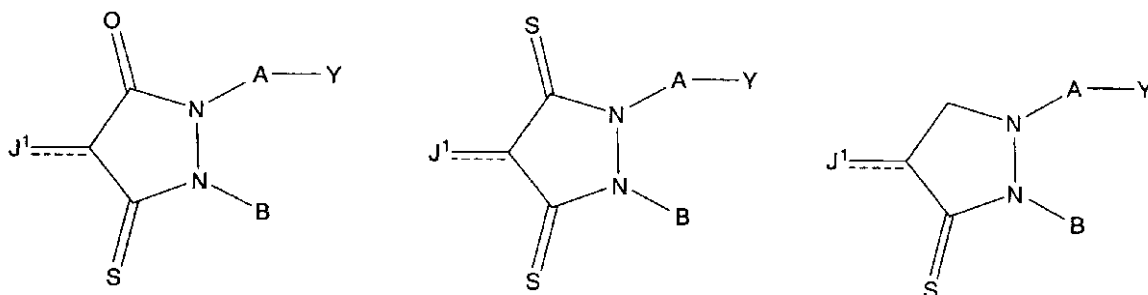
【0031】

U¹およびU²は、個々に、水素、OまたはSである。従って、下記に示す各構造体は、個々に意図する化合物の実施態様を示す。また、下記の構造に従う化合物の製薬上許容し得る塩およびプロドラッグも意図する。

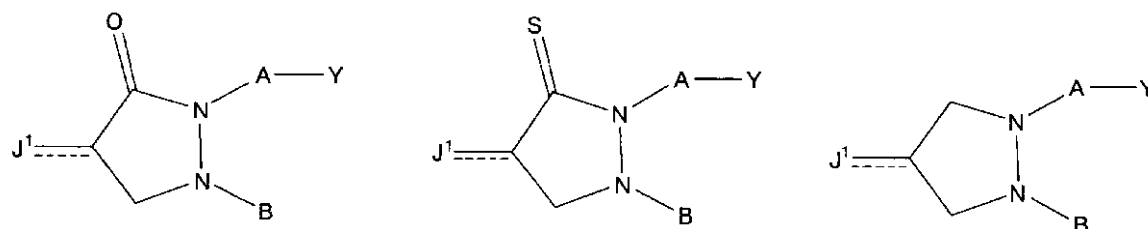
【化 2 1】



10



20



【0032】

30

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル等のような芳香族環または環系である。

ヘテロアリールは、環中に1個以上のN、OまたはS原子を有するアリールである、即ち、1個以上の環炭素は、N、Oおよび/またはSによって置換されている。限定するつもりはないが、ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジニル、フリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、イミジゾールオリル(imidizololy)、インドリル等がある。

【0033】

40

アリールまたはヘテロアリール置換基は、任意の安定な組合せにおいて各々20個までの非水素原子と必然なだけの水素原子を有し得る；非水素原子は、任意の安定な組合せにおけるC、N、O、S、P、F、Cl、Brおよび/またはIである。しかしながら、組合せた全ての置換基における非水素原子の総数も、20個以下でなければならない。置換基は、当該化合物が本明細書において説明するように有用であるために十分に安定でなければならない。上記の原子以外に、置換基は、置換基が酸性でありその塩形が安定である場合、金属カチオンまたは上記していない原子を有する他の安定なカチオンも有し得る。例えば、-OHは、-O-Na⁺塩を形成し得；或いは、CO₂Hは、CO₂-K⁺塩を形成し得る。従って、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、置換基は、ヒドロカルビル、即ち、線状、枝分れまたは環状のヒドロカルビルを含むアルキル、アルケニル、アルキニル等およびこれらの組合せのような炭素と水素のみからなる成分；OCH₃、OCH₂CH₃、O-シクロヘキシル等のようなO-ヒドロカルビルを意味する、19個までの炭素原子のヒドロカルビルオキシ；CH₂OCH₃、(CH₂)₂OCH(CH₃)₂等のような他のエーテル置換基；S-ヒドロカルビルおよび他のチオエーテル置換基のようなチオエーテル置換基；CH₂OH、C(CH₃)₂OH等のようなヒドロカルビ

50

ル-OHを意味する、19個までの炭素原子のヒドロキシヒドロカルビル；NO₂、CN等のような、また、NH₂、NH(CH₂CH₃OH)、NHCH₃等のようなアミノも包含する窒素置換基；CO₂H、エステル、アミド等のようなカルボニル置換基；クロロ、フルオロ、ブロモ等のようなハロゲン；CF₃、CF₂CF₃等のようなフルオロカルビル；PO₃²⁻等のようなリン置換基；S-ヒドロカルビル、SH、SO₃H、SO₂-ヒドロカルビル、SO₃-ヒドロカルビル等のようなイオウ置換基であり得る。

【0034】

置換アリールまたはヘテロアリールは、その環または環系が担持する限りの置換基を有し得、置換基は同一または異なるものであり得る。従って、例えば、アリール環またはヘテロアリール環は、クロロとメチル；メチル、OHおよびF；CN、NO₂およびエチル等によって置換し得、本開示に照らして可能性のある任意の考えられる置換基または置換基の組合せを含み得る。

また、置換アリールまたは置換ヘテロアリールは、1個以上の環が芳香族であり、1個以上の環が芳香族ではない二環式または多環式環系も含む。例えば、インダノニル、インダニル、インダノリル、テトラロニル等は、置換アリールである。このタイプの多環式環系においては、非芳香環ではない芳香環または芳香族複素環は、分子の残余、即ち、Bではない分子の部分に結合していなければならない。換言すれば、本明細書において-B(-は結合である)を示すいずれの構造においても、その結合は、芳香族環への直接結合である。

【0035】

1つの実施態様においては、Bは、置換アリールまたはヘテロアリールである。

もう1つの実施態様においては、Bは、置換フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、ハロゲン原子を有さない。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシブチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシヘプチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシペンチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルオクタン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである。

【0036】

もう1つの実施態様においては、Bは、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、3-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-5,5-ジメチルヘキシル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-tert-ブチルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-ヘキシルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルで

ある。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-シクロヘキシル-1-ヒドロキシプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル)フェニルである。

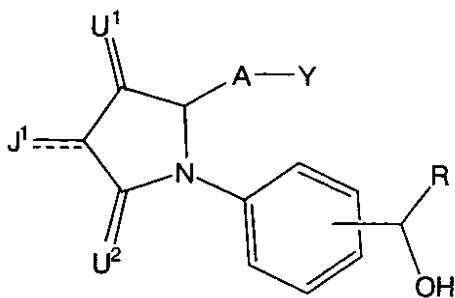
もう1つの実施態様においては、Bは、4-(シクロヘキシルメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)フェニルである。

【0037】

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

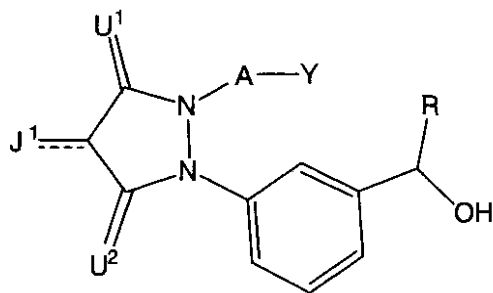
【化22】



(式中、Rは、水素または C_{1-10} ヒドロカルビルである)。

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

【化23】



(式中、Rは、水素または C_{1-10} ヒドロカルビルである)。

【0038】

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

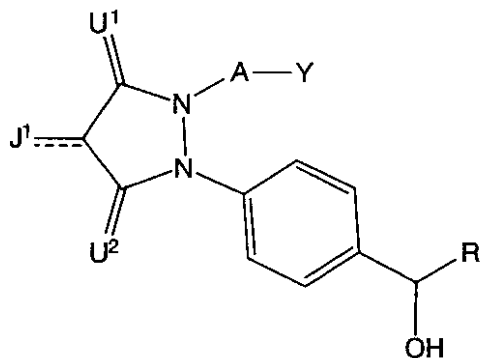
10

20

30

40

【化 2 4】

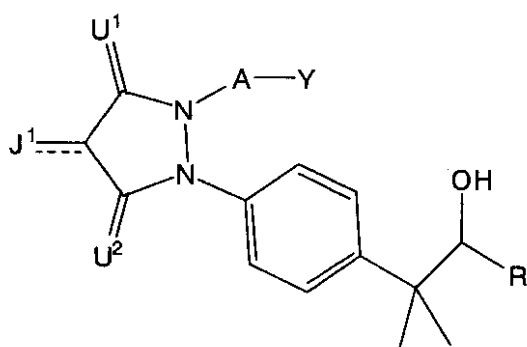


10

(式中、Rは、水素または C_{1-10} ヒドロカルビルである)。

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物である。

【化 2 5】



20

【0039】

“ C_{1-10} ”ヒドロカルビルは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するヒドロカルビルである。

ヒドロカルビルは、炭素と水素のみからなる成分であり、限定するものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル等；さらにある場合にはアリール；並びにこれらの組合せを包含する。

30

アルキルは、下記のような二重または三重結合を有さないヒドロカルビルである：

メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等のような線状アルキル；

イソプロピル、各枝分れブチル異性体(即ち、sec-ブチル、tert-ブチル等)、各枝分れペンチル異性体(即ち、イソペンチル等)、各枝分れヘキシル異性体およびより高級の枝分れアルキルフラグメントのような枝分れアルキル；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のようなシクロアルキル；および、

分子の残余に末端、内部または環炭素原子のような任意の利用可能な位置で結合し得る、線状または枝分れいずれかの環状および非環状成分の双方からなるアルキルフラグメント。

40

アルケニルは、線状アルケニル、枝分れアルケニル、環状アルケニルおよびこれらのアルキル同様の組合せのような、1個以上の二重結合を有するヒドロカルビルである。

アルキニルは、線状アルキニル、枝分れアルキニル、環状アルキニルおよびこれらのアルキル同様の組合せのような、1個以上の三重結合を有するヒドロカルビルである。

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル等のような非置換または置換芳香族環または環系である。アリールは、アリールがヘテロ原子を含む置換基を有するかどうかによって、ヒドロカルビルであり得るか或いはあり得ない。

アリールアルキルは、アリールによって置換されたアルキルである。換言すれば、アルキルは、分子の残余部分にアリールを連結している。例としては、 $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$

50

CH₂-フェニル等である。アリールアルキルは、アリール成分がヘテロ原子を含む置換基を有するかどうかによって、ヒドロカルビルであり得るか或いはあり得ない。

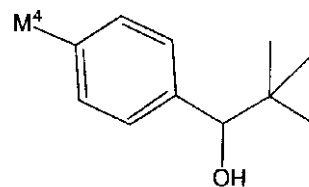
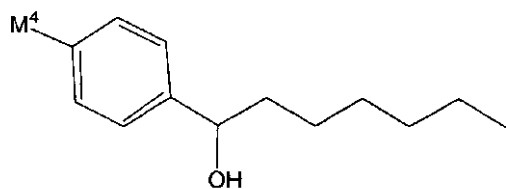
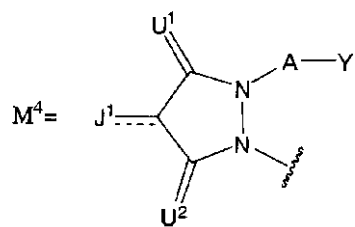
非共役ジエンまたはポリエン類は、共役していない1個以上の二重結合を有する。これらのジエンまたはポリエン類は、線状、枝分れまたは環状、或いはこれらの組合せであり得る。

また、上記の組合せも可能である。

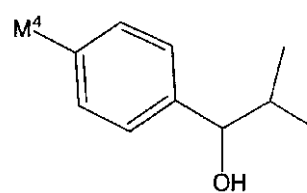
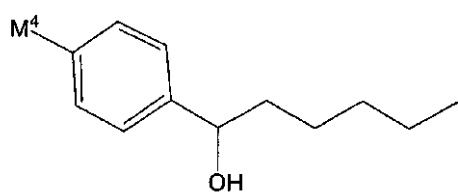
【0040】

従って、下記の構造体の各々を意図する。これらの構造体、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグは、個々に、本明細書において意図する1つの実施態様である化合物を示す。換言すると、各構造体は、異なる実施態様を示す。

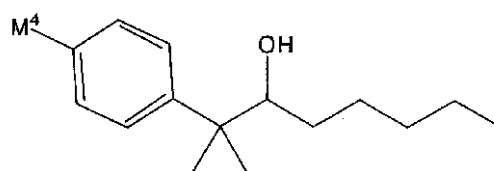
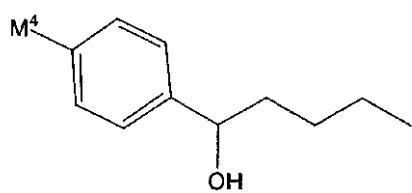
【化 2 6】



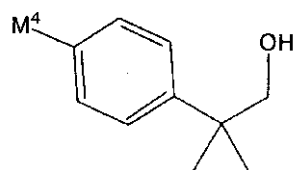
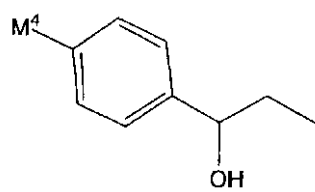
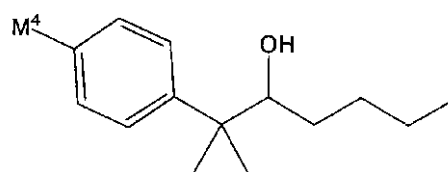
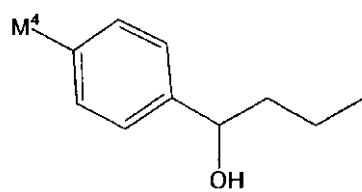
10



20



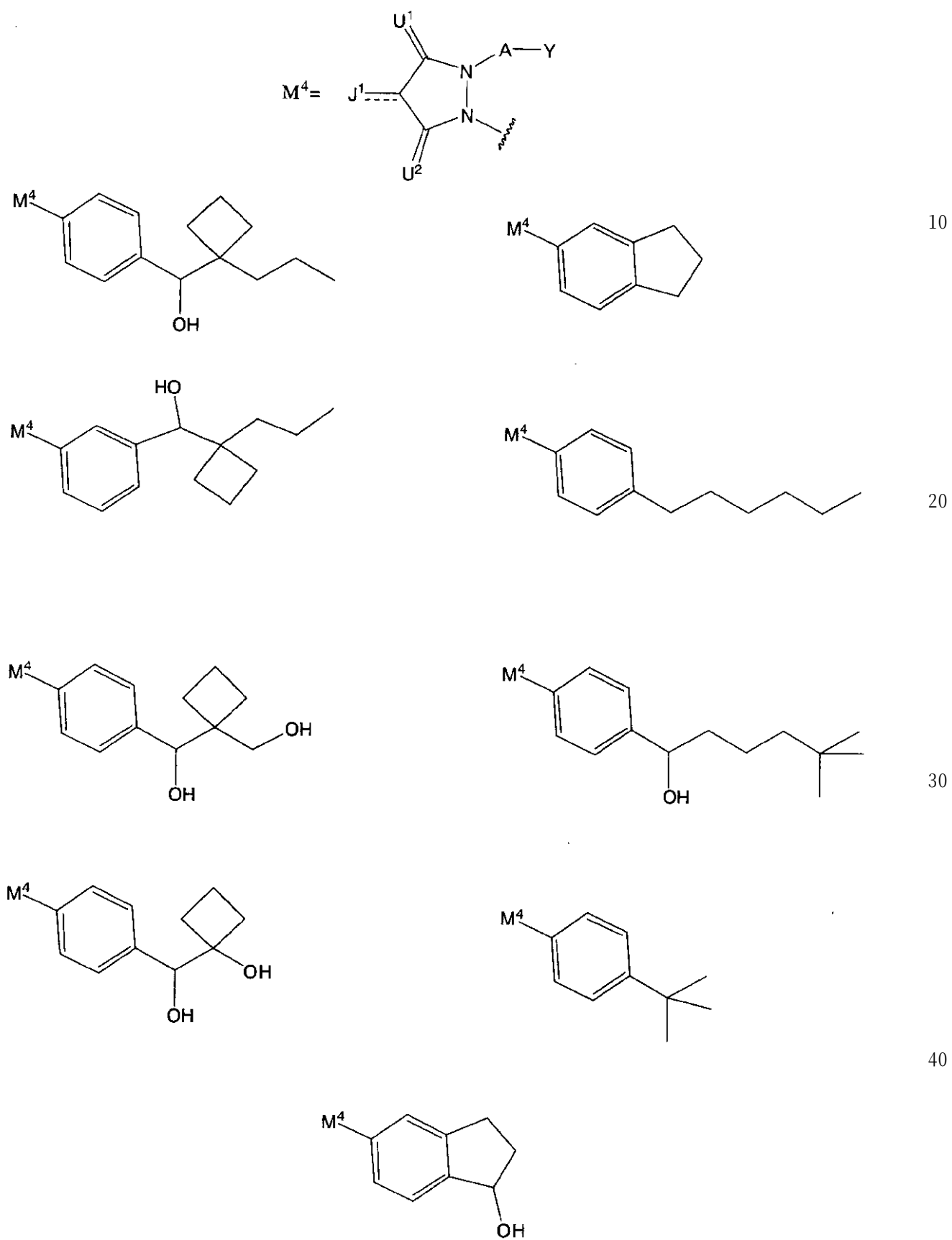
30



40

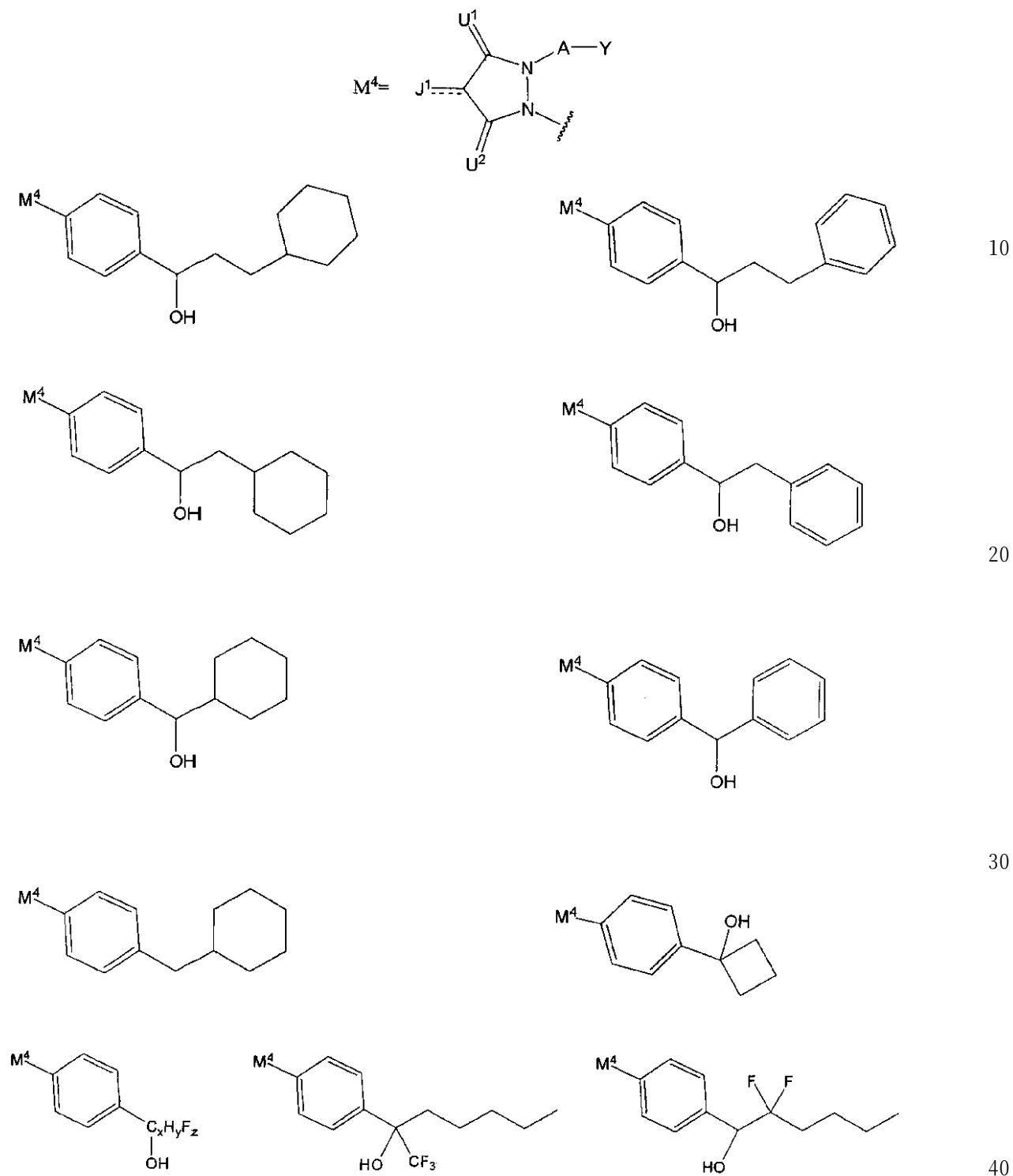
【 0 0 4 1】

【化 2 7】



【 0 0 4 2】

【化 2 8】



上記実施態様においては、 x は5、6または7であり、 $y+z$ は $2x+1$ である。

1つの実施態様においては、 x は5であり、 $y+z$ は11である。

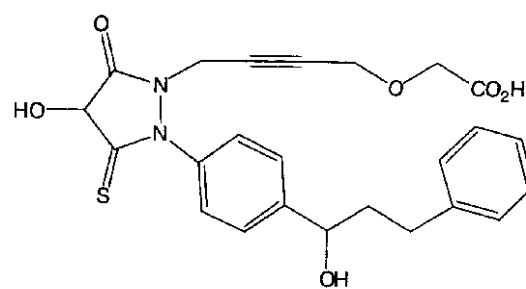
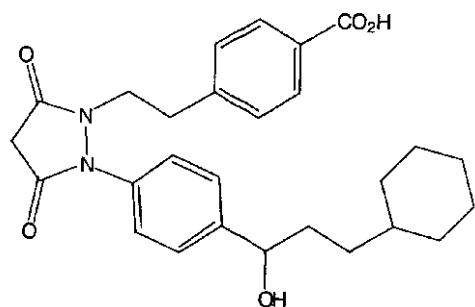
もう1つの実施態様においては、 x は6であり、 $y+z$ は13である。

もう1つの実施態様においては、 x は7であり、 $y+z$ は15である。

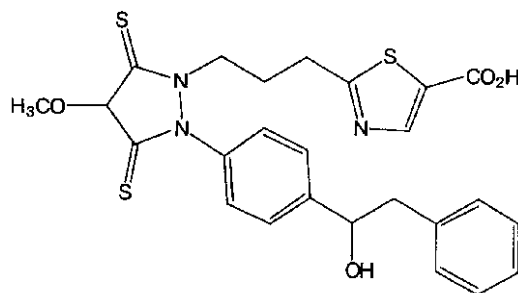
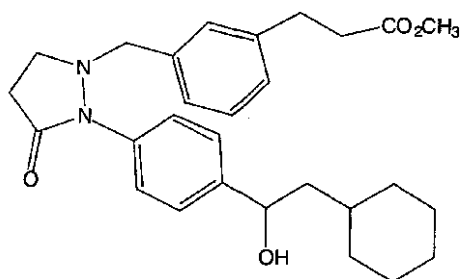
【0043】

有用な化合物の推定例を下記に示す。

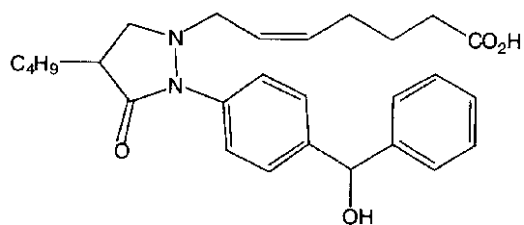
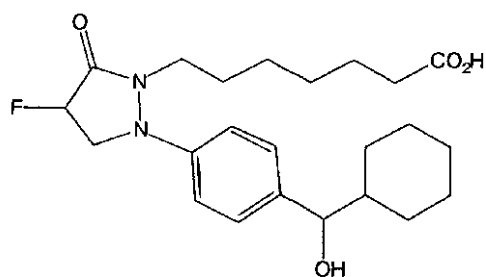
【化 2 9】



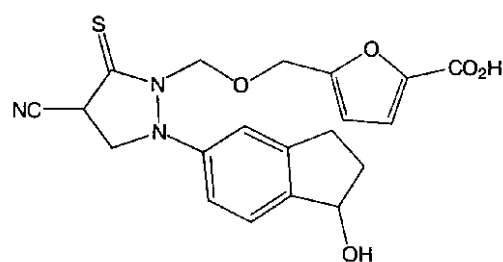
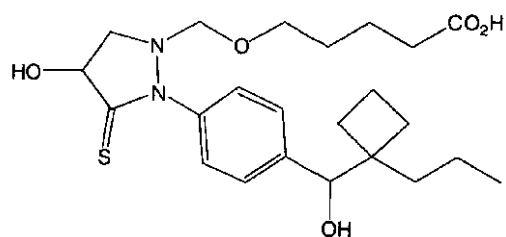
10



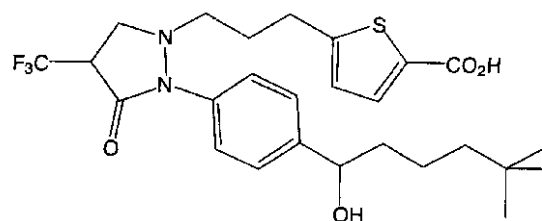
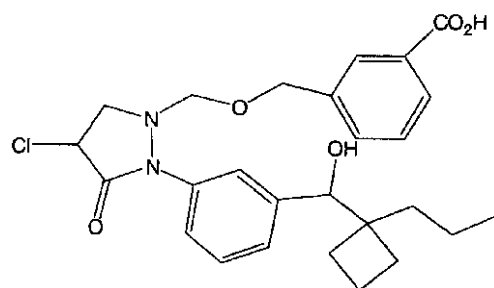
20



30

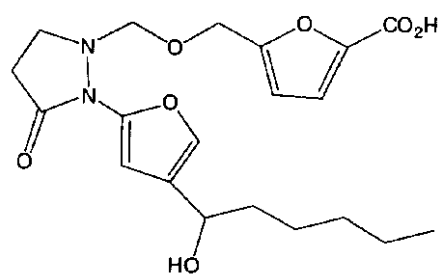
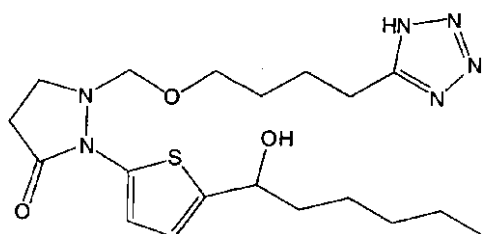
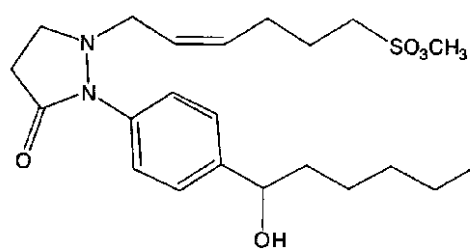
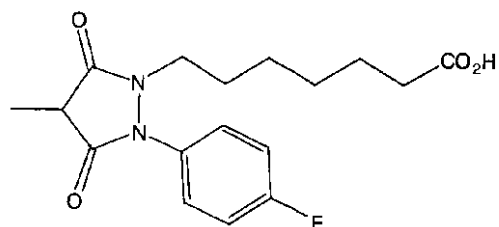


40

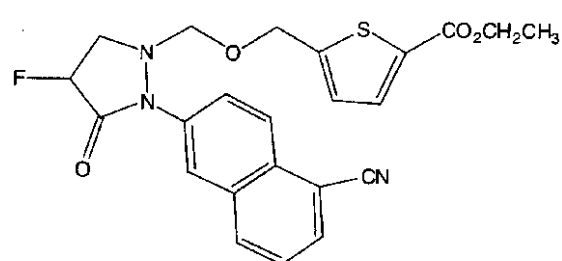
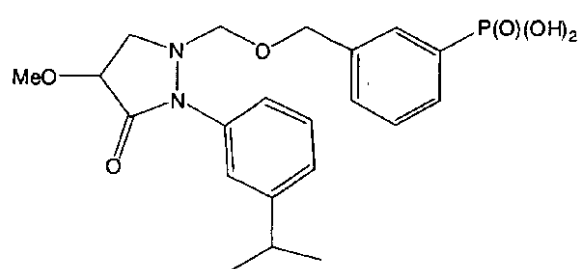


【 0 0 4 4】

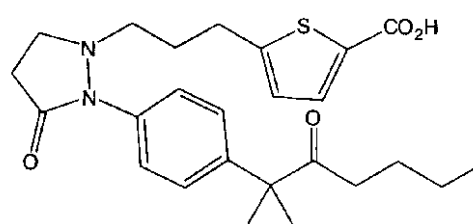
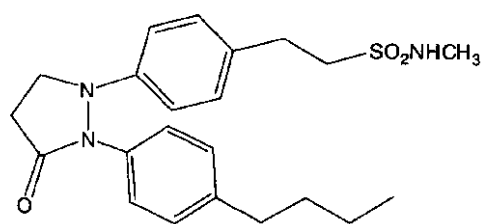
【化 3 0】



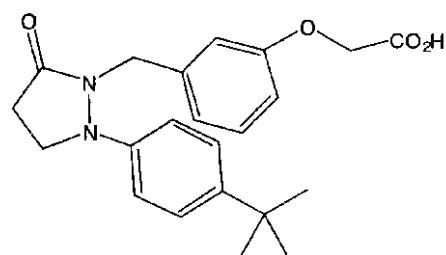
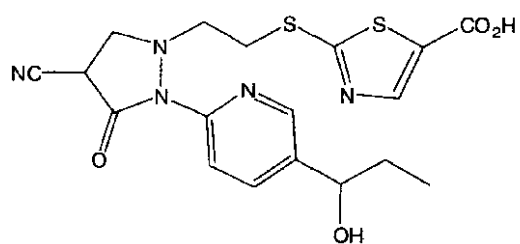
10



20



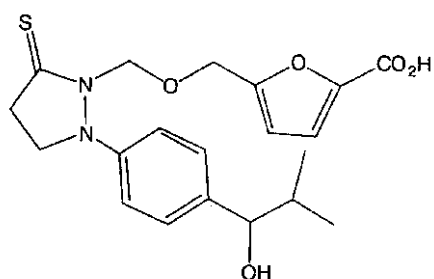
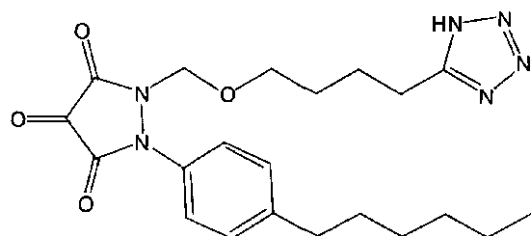
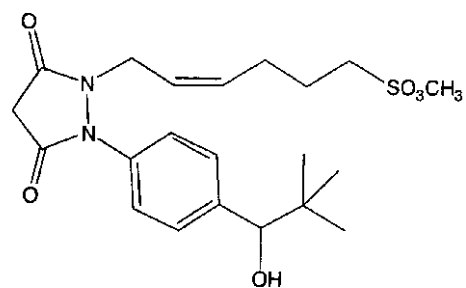
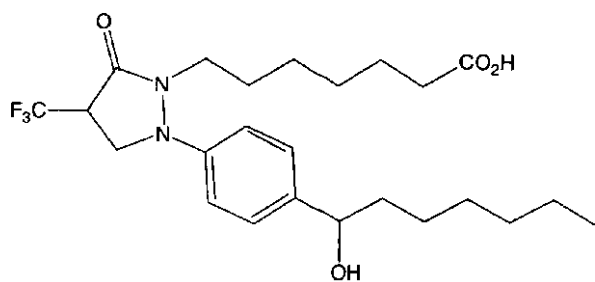
30



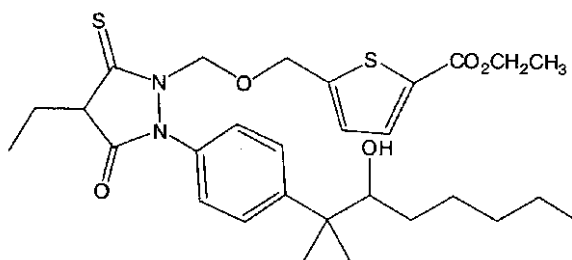
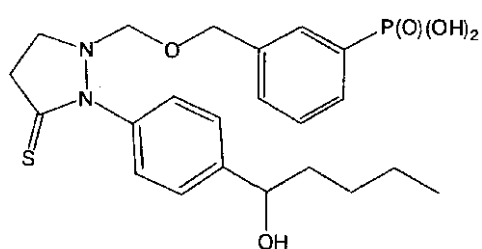
40

【 0 0 4 5】

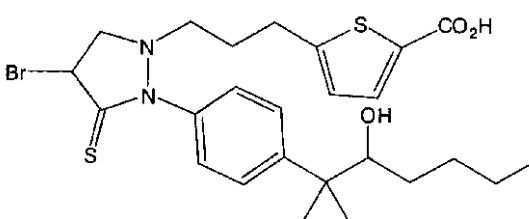
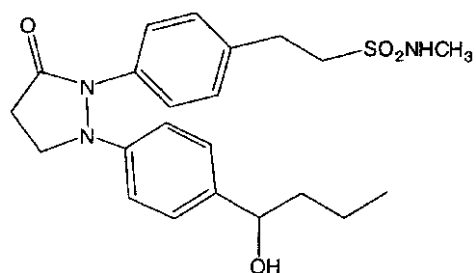
【化 3 1】



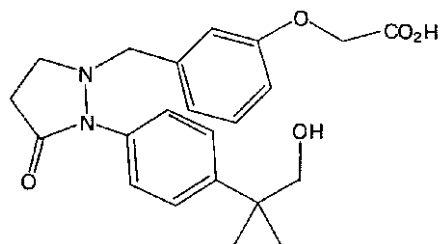
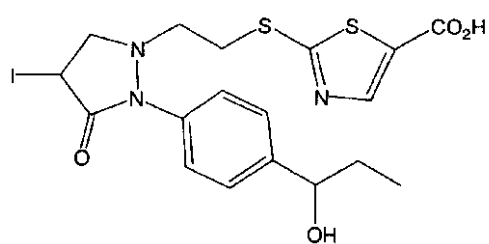
10



20



30



40

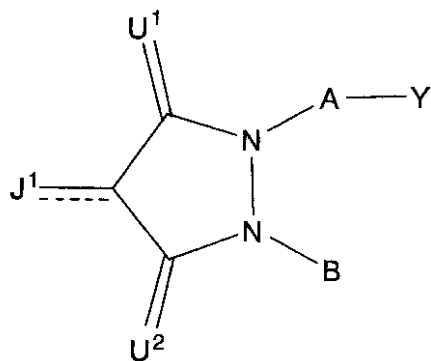
【0046】

化合物例：

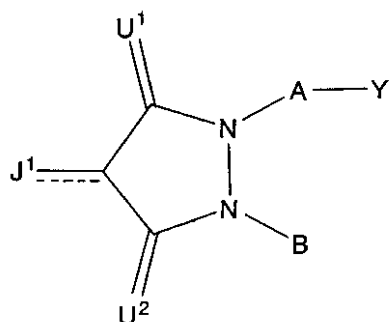
以下は、有用な化合物の推定例である：

化合物例 1：下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化 3 2】



10



20

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ は、SまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ によって置換し得；

30

U^1 および U^2 は、個々に、水素、OまたはSであり；

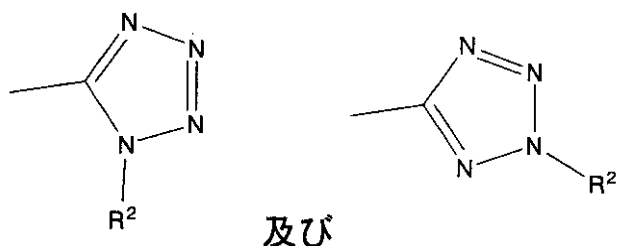
J^1 は、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたは CF_3 であり；そして、

Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【0047】

化合物例 2：Yが、 CO_2R^2 、 $CON(R^2)_2$ 、 $CON(OR^2)R^2$ 、 $CON(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $CONH(CH_2CH_2OH)$ 、 CH_2OH 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $CONHSO_2R^2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、下記：

【化 3 3】



40

(式中、 R^2 は、個々に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)

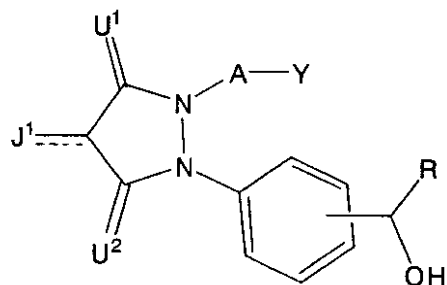
から選ばれる、化合物例 1 に従う化合物。

化合物例 3：Bが、置換フェニルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

50

化合物例 4：下記の構造を有する、化合物例 1 または 2 に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化 3 4】



10

(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

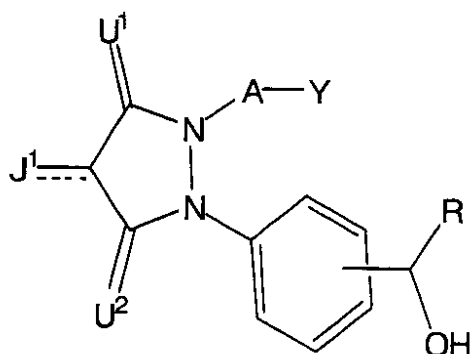
【0048】

化合物例 5：Rが、アルキルである、化合物例 4 に従う化合物。

化合物例 6：Rが、アリールアルキルである、化合物例 4 に従う化合物。

化合物例 7：下記の構造を有する、化合物例 1～6 のいずれか 1 つに従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化 3 5】



20

(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

【0049】

30

化合物例 8：Aが、(3-メチルフェノキシ)メチルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 9：Aが、(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 10：Aが、2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 11：Aが、2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 12：Aが、3-(メトキシメチル)フェニルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

40

化合物例 13：Aが、3-(3-プロピルフェニル)である、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 14：Aが、3-メチルフェネチルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 15：Aが、4-(2-エチル)フェニルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 16：Aが、4-フェネチルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 17：Aが、4-メトキシブチルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 18：Aが、5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 19：Aが、5-(メトキシメチル)チオフェン-2-イルである、化合物例 1 または

50

2 に従う化合物。

化合物例 2 0 : Aが、5-(3-プロピル)フラン-2-イルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 2 1 : Aが、5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 2 2 : Aが、6-ヘキシルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 2 3 : Aが、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

【0050】

化合物例 2 4 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。 10

化合物例 2 5 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 6 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 7 : Bが、4-(1-ヒドロキシブチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 8 : Bが、4-(1-ヒドロキシヘプチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 9 : Bが、4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。 20

化合物例 3 0 : Bが、4-(1-ヒドロキシペンチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 1 : Bが、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 2 : Bが、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 3 : Bが、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルオクタン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 4 : Bが、1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。 30

化合物例 3 5 : Bが、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0051】

化合物例 3 6 : Bが、3-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 7 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-5,5-ジメチルヘキシル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 8 : Bが、4-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。 40

化合物例 3 9 : Bが、4-tert-ブチルフェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 0 : Bが、4-ヘキシルフェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 1 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 2 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 3 : Bが、4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。 50

化合物例 4 4 : Bが、4-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 2 3 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 5 : Bが、4-(3-シクロヘキシル-1-ヒドロキシプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 2 3 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 6 : Bが、4-(シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 2 3 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 7 : Bが、4-(シクロヘキシルメチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 2 3 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 8 : Bが、4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 2 3 のいずれか 1 つに従う化合物。

10

【0052】

化合物例 4 9 : J¹がHである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 0 : J¹がOである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 1 : J¹がOHである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 2 : J¹が、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する0-アルキルである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 3 : J¹が、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 4 : J¹がFである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 5 : J¹がClである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

20

化合物例 5 6 : J¹がBrである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 7 : J¹がIである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 8 : J¹がCNである、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 9 : J¹がCF₃である、化合物例 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 0 : U¹がHである、化合物例 1 ~ 5 9 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 1 : U¹がOである、化合物例 1 ~ 5 9 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 2 : U¹がSである、化合物例 1 ~ 5 9 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 3 : U²がHである、化合物例 1 ~ 6 2 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 4 : U²がOである、化合物例 1 ~ 6 2 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 5 : U²がSである、化合物例 1 ~ 6 2 のいずれか 1 つに従う化合物。

30

【0053】

以下は、推定化合物例を使用する組成物、キット、方法、用途および医薬品の推定例である。

組成物例：

化合物例 1 ~ 6 5 のいずれか 1 つに従う化合物を含む組成物；該組成物は、眼科的に許容し得る液体である。

医薬品例：

化合物例 1 ~ 6 5 のいずれか 1 つに従う化合物の、哺乳類の緑内障または高眼圧症の治療用医薬品の製造における使用。

化合物例 1 ~ 6 5 のいずれか 1 つに従う化合物の、ヒトの脱毛症(禿頭症)の治療用医薬品の製造における使用。

40

化合物例 1 ~ 6 5 のいずれか 1 つに従う化合物を含む医薬品；該組成物は、眼科的に許容し得る液体である。

方法例：

化合物例 1 ~ 6 5 のいずれか 1 つに従う化合物を哺乳類に緑内障または高眼圧症の治療のために投与することを含む方法。

キット例：

化合物例 1 ~ 6 5 のいずれか 1 つに従う化合物を含む組成物、容器、並びに緑内障または高眼圧症の治療のために上記組成物を哺乳類に投与することについての使用説明書を含むキット。

50

【0054】

“製薬上許容し得る塩”とは、親化合物の活性を保持し、親化合物と比較して、投与する対象者に対してまた投与するのに関連して何らさらなる有害なまたは厄介な作用を与えない任意の塩である。また、製薬上許容し得る塩は、酸、他の塩、または酸もしくは塩に転換するプロドラッグの投与の結果として生体内で生じ得る任意の塩も称する。

酸性官能基の製薬上許容し得る塩類は、有機または無機塩基から誘導し得る。塩は、一価または多価イオンを含み得る。とりわけ興味あるのは、無機イオンのリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムである。有機塩は、アミン類、とりわけモノ-、ジ-およびトリアルキルアミンまたはエタノールアミンのようなアンモニウム塩によって製造し得る。また、塩は、カフェイン、トロメタミンおよび同様な分子によっても形成し得る。塩酸またはある種の他の製薬上許容し得る酸は、アミンまたはピリジン環のような塩基性基を含有する化合物と塩を形成し得る。

【0055】

“プロドラッグ”は投与後に治療活性化合物に転換する化合物であり、この用語は、当該技術において一般に理解されているように本明細書においても広く解釈すべきである。本発明の範囲を限定するつもりはないが、転換は、エステル基またはある種の他の生物学的に不安定な基の加水分解によって生じ得る。一般的には(必然的ではなく)、プロドラッグは、転換する治療活性化合物よりも不活性であるかまたはあまり活性でない。本明細書において開示する化合物のエステルプロドラッグを、とりわけ意図する。エステルは、C1のカルボン酸(即ち、天然プロスタグランジンの末端カルボン酸)から誘導し得、或いはエステルは、フェニル環上のような分子の他の部分上のカルボン酸官能基から誘導し得る。限定するつもりはないが、エステルは、アルキルエステル、アリールエステルまたはヘテロアリールエステルであり得る。用語アルキルとは、当業者が一般的に理解している意味を有し、線状、枝分れまたは環状アルキル成分を称する。エステルのアルキル成分が1~6個の炭素原子を有するC₁₋₆アルキルエステルは、とりわけ有用であり、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび1~6個の炭素原子を有するこれらの組合せ等がある。

【0056】

当業者であれば、医薬品の投与または製造に当っては、本明細書において開示する化合物を当該技術においてそれ自体周知である製薬上許容し得る賦形剤と混合し得ることは容易に理解し得るであろう。とりわけ、全身投与すべき薬物は、経口投与または非経口投与または吸入に適する粉末、ピル、錠剤等として、或いは、溶液、エマルジョン、懸濁液、エアゾール、シロップまたはエリキシル剤として調合し得る。

【0057】

固形の投与剤形または医薬品用には、無毒性固形担体として、限定するものではないが、製薬級のマンニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリン酸ナトリウム、ポリアルキレングリコール、タルカム、セルロース、グルコース、スクロースおよび炭酸マグネシウムがある。固形投与剤形は、コーティングしなくてもよく、或いは、既知の方法によってコーティングして胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させ、それによって、長期に亘る持続作用を付与し得る。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を使用し得る。また、固形投与剤形は、米国特許第4,256,108号、第4,166,452号および第4,265,874号に記載された方法によってコーティングして、制御放出用の浸透性治療用錠剤を調製することもできる。薬物投与可能な液体投与剤形は、例えば、例えば水、生理食塩水、含水デキストロース、グリセリン、エタノール等のような担体中の1種以上の現在有用な化合物および任意成分としての製薬用アジュバントの溶液または懸濁液を含み、それによって、溶液または懸濁液を調製することができる。必要に応じて、投与すべき製薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤等のような少量の無毒性補助物質もまた含有し得る。そのような助剤の典型的な例は、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、酢酸

ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン等である。そのような投与剤形の実際の調製方法は、既知であり、当業者にとっては明白であろう；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980を参照されたい。投与すべき製剤組成物は、いずれにしても、一定量の1種以上の現在有用な化合物を所望する治療効果を与える有効量で含有する。

【0058】

非経口投与は、一般的には、皮下、筋肉内または静脈内のいずれかの注射に特徴を有する。注射物質は、通常の剤形で、液体の溶液または懸濁液、注入前に液体中溶液または懸濁液にするのに適する固形剤形、またはエマルジョンのいずれかとして調製し得る。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセリン、エタノール等である。さらに、必要に応じて、投与する注射用製薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤等のような少量の無毒性補助物質も含有し得る。

投与する現在有用な化合物(1種以上)の量は、所望する治療効果(単数または複数の)、治療する特定の哺乳類、哺乳類症状の重篤度および性質、投与方式、使用する特定化合物(1種以上)の有効性および薬力学、並びに処方医師の判断による。現在有用な化合物(1種以上)の製薬上有効な投与量は、約0.5または約1～約100mg/kg/日の範囲内であり得る。

【0059】

眼科的に許容し得る液体を、眼に局所投与し得るように調合する。快適性を可能な限り最大限にするべきであるが、場合によって、製剤検討事項(例えば、薬物安定性)は、最適よりも低い快適性を必要とする。快適性を最大限にできない場合、液体は、液体が患者にとって局所眼科使用において寛容であるように調合すべきである。さらに、眼科的に許容し得る液体は、単回使用用に包装するか、或いは、多数回使用における汚染を防止するために防腐剤を含有しなければならない。

眼科用途においては、液剤または医薬品は、多くの場合、主ビヒクルとして生理食塩溶液を使用して調製し得る。眼科用液剤は、好ましくは、適切な緩衝系によって快適なpHに維持すべきである。また、製剤は、通常製薬上許容し得る防腐剤、安定剤および界面活性剤も含有し得る。

【0060】

本発明の製薬組成物において使用し得る防腐剤は、限定するものではないが、塩化ベンズアルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀がある。有用な界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、各種の有用なビヒクルを、本発明の眼科用調製物において使用し得る。これらのビヒクルとしては、限定するものではないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび精製水がある。

【0061】

張度調節剤は、必要に応じてまたは便宜上添加し得る。張度調節剤としては、限定するものではないが、塩類、とりわけ塩化ナトリウム、塩化カリウム；マンニトールまたはグリセリン；或いは任意の他の適切な眼科的に許容し得る張度調節剤がある。

pHを調整するための種々の緩衝液および手段は、得られる製剤が眼科的に許容し得る限り使用し得る。従って、緩衝液としては、酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液およびホウ酸塩緩衝液がある。酸または塩基類は、これらの製剤のpHを必要に応じて調整するのに使用し得る。

同様な趣旨において、本発明において使用する眼科的に許容し得る酸化防止剤としては、限定するものではないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンがある。

眼科用製剤に含ませ得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤は、エデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート剤もエデト酸二ナトリウムの代りにまたは一緒に使用し得る。

【0062】

上記の各成分は、通常、下記の量で使用する：

成分	量(質量/容量%)
活性成分	約0.001～5
防腐剤	0～0.10
ビヒクル	0～40
張度調節剤	1～10
緩衝液	0.01～10
pH調節剤	適量 pH 4.5～7.5
酸化防止剤	必要に応じて
界面活性剤	必要に応じて
精製水	100%にするための必要量

10

【0063】

局所用途においては、本明細書において開示する化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、液剤または懸濁液等を使用する。局所製剤は、一般に、製薬用担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐剤系および皮膚軟化剤からなり得る。

本発明の活性化合物の実際の投与量は、特定の化合物および治療すべき症状による；適切な投与量の選択は、明らかに熟練技術者の知識範囲内である。

緑内障のような眼を侵す疾患の治療においては、これらの化合物は、局所、眼周囲、眼内、或いは、当該技術において既知の任意の他の有効手段によって投与し得る。

20

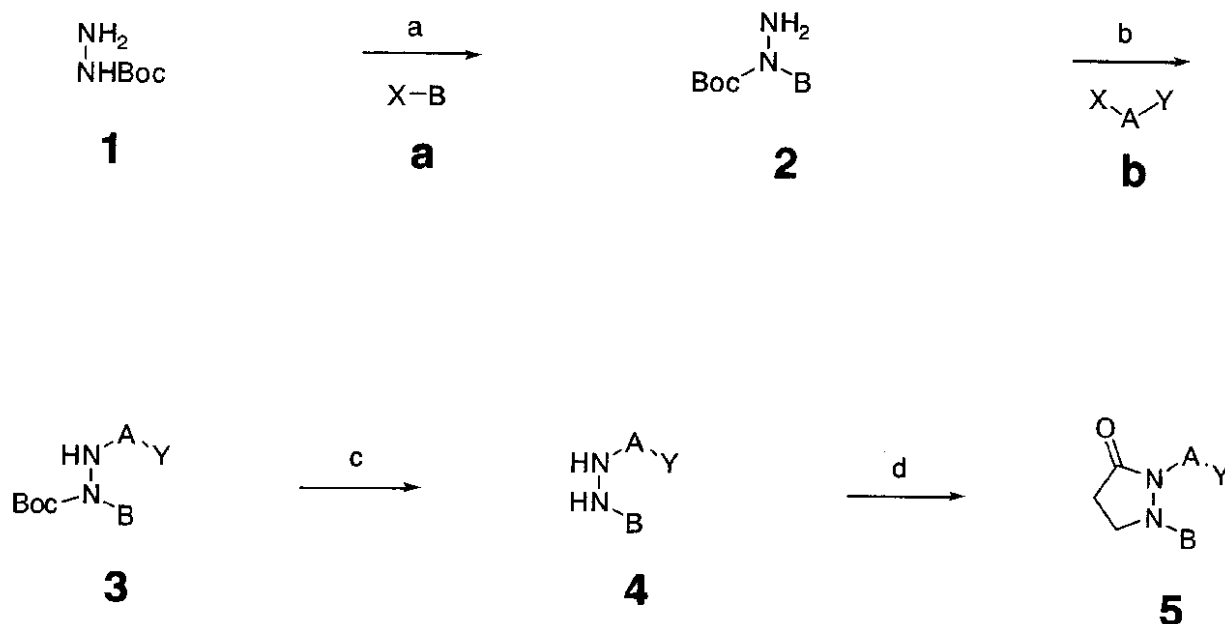
当業者であれば、ハッチ型ウェッジ/固形ウェッジ(hatched wedge/solid wedge)構造特性に関連する立体化学の意味は理解していることである。例えば、入門有機化学教本(Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63)は、“ウェッジは紙面から観察者に向かう結合を示す”、さらに“点線”として示されるハッチ型ウェッジは“観察者から後退する結合を示す”と説明している。

【0064】

合成方法：

スキーム 1

【化 3 6】



(a) a, CuI, MeN(H)CH₂CH₂N(H)Me, K₂CO₃, MeCN; (b) NaH, b, DMF; (c) TFA, CH₂Cl₂; (d) 3-クロロプロピオニルクロライド, K₂CO₃, DMF.

【0065】

多くの方法が存在するけれども、本明細書において開示した化合物の1つの例としての合成は、商業的に入手可能なN-Bocヒドラジン(1、カルバジン酸t-ブチルとしても知られている、Aldrich Chemical社；スキーム1参照)によって開始し得る。種々の置換プロモフェニルおよび他のプロモアリアル化合物aを使用するBuchwaldの銅触媒手順(Org. Lett. 2001, 3, 3803-3805)に従い、N-アリアル化が生じて2が得られる。ハロアレン類aは、商業的に入手可能であり或いは公表された文献手順に従い製造し得る。例えば、2004年12月10日に出願された米国特許出願第11/009,298号および2005年12月6日に出願された米国仮特許出願第60/742,779号(両特許出願とも本明細書に参考として明確に合体させる)は、多くの有用な置換プロモフェニル化合物の製造方法を開示している。また、これらの手順は、置換プロモチエニル、置換プロモフリル、置換プロモピリジニル、置換プロモナフチル、置換プロモベンゾチエニル等のような他のプロモアリアル化合物に容易に適応化させ得る。その後、中間体2を、求電子剤bを使用してN'上でアルキル化して、中間体3を得る。

【0066】

Bの例としては、エチル 7-プロモヘプタノエート(Aldrich Chemical社から商業手に入手可能)およびメチル 7-プロモヘプト-5-イノエート(Org. Synth. 1993, Collect. Vol. VIII, 415-420)がある。また、bの例としては、アリアルおよびヘテロアリアル基を担持する求電子剤がある[例えば、メチル 4-(2-プロモエチル)ベンゾエート(商業的に入手可能な4-(2-プロモエチル)安息香酸から1工程で得られる)、およびメチル 5-(3-プロモプロピル)-チオフェン-2-カルボキシレート(WO 2004/037786号参照；本明細書に参考として合体させる)]。他のbの調製方法は、当業者であれば、本開示に基づき容易に究明し得ることである。

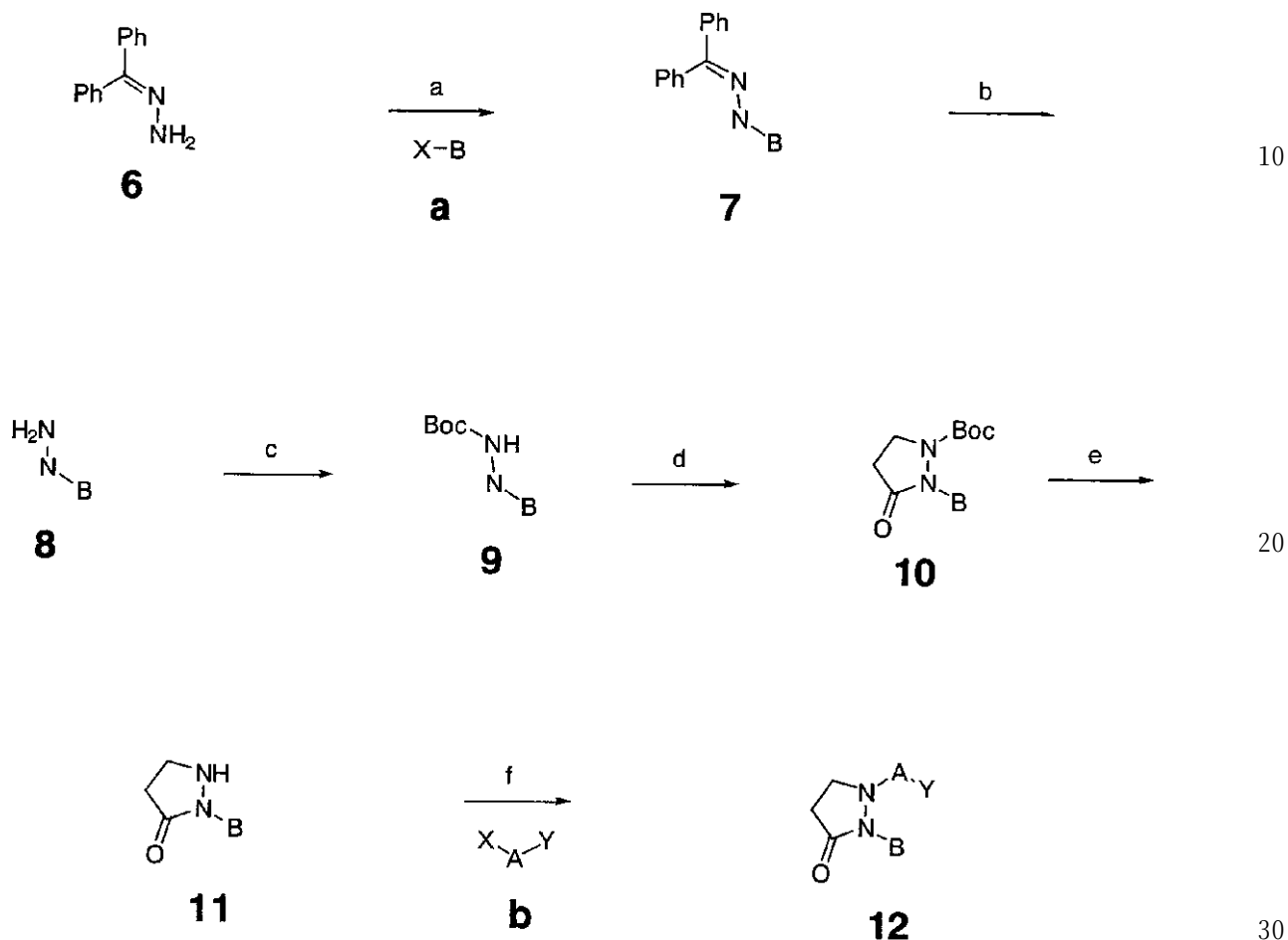
その後、中間体3を脱保護して中間体4を得、これを3-クロロプロピオニルクロライドで処理し(Araldi等、の米国2004/0254233の方法を使用して)、生成物5を得る。化合物5

は、目的化合物であり得、或いは、目的化合物に達するためには脱保護および/または官能化を必要とし得る(BとYの性質次第)。

【0067】

スキーム 2

【化37】



(a) a, Pd(OAc)₂, BINAP, NaOt-Bu, トルエン; (b) TsOH, H₂O, EtOH; (c) BOC₂O, CH₂Cl₂; (d) 3-クロロプロピオニルクロライド*, K₂CO₃, DMF; (e) TFA, CH₂Cl₂; (f) NaH, b, DMF.

【0068】

もう1つの推定例においては、ベンゾフェノンヒドラゾン(4、Aldrich chemical社)が、出発物質として機能する(スキーム2参照)。この場合、種々の置換ブロモフェニルおよび他のブロモアリアル化合物aを使用するBuchwaldのパラジウム触媒手順(J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6621-6622)に従い、N'-アリアル化が生じて5が得られる。脱保護により、保護されているアリアルヒドラジン6を露呈させて、N-Boc-N'-アリアルヒドラジン7を得る。6のような置換アリアルヒドラジンは、多種類が商業的に入手可能である。9を3-クロロプロピオニルクロライドで処理して(Araldi等, の米国2004/0254233の方法を使用して)、中間体10を得、その後、これを脱保護し、窒素上でアルキル生成物12を得る。

化合物12は、目的化合物であり得、或いは、目的化合物に達するためには脱保護および/または官能化を必要とし得る(BとYの性質次第)。

中間体2および9は、位置異性体である。また、ある場合には、2に達するのに使用する

40

50

る銅化学反応によっても、化合物 7 が得られる(上記Buchwald、およびBuchwald, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727-7729を参照されたい)。また、パラジウム触媒アリール化によっても、主として異性体 2 優位の位置異性体混合物が得られる(Wang, et al., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3543-3546)。このことは、化合物 9 への別法を示している。

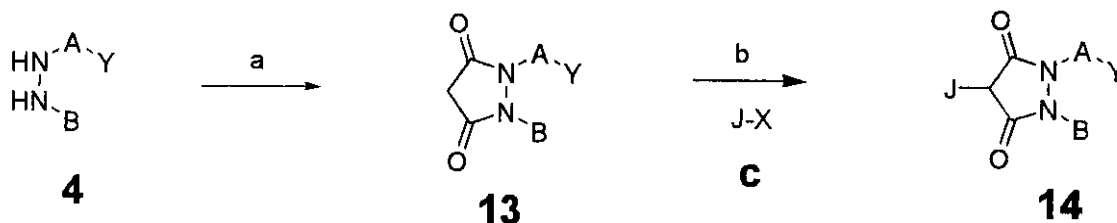
【0069】

もう 1 つの推定例(スキーム 3)においては、中間体 3 を、塩化マロニル(またはマロネートの他の活性化源)を使用して環化して、ピラゾリジンジオン 13 を得る。このものは、目的化合物であり得、或いは両ケトンに隣接する炭素において置換した 14 のような化合物への中間体として機能し得る。ジオン 13 の環メチレンを、Vennerstrom and Holmes, J. Med. Chem. 1987, 30, 563-567 の方法を使用し、アルキル求電子剤 J を使用して、炭酸カリウムのような弱塩基を使用することによってアルキル化する。塩素化(J=Cl)は、Pesin et al. Z. Obshch. Khim. 1958, 20, 2816-2820 の方法を使用して達成し得る。当該技術において既知の他の求電子剤も、他の J 基を導入するように意図し得る(例えば、J=OH のためのデイビス(Davis)オキサジリジン試薬または他の適切な試薬、さらに、J=Br のための Br₂ または NBS)。別法として、J は、化合物 4 と反応させる前のマロネート誘導体に導入し得る。Cl および Br のようなハロゲン類は、求核置換離脱基として有用であるので、求核剤 J- またはその合成上の等価物を使用して他の J 基を得るための手段を提供する。また、J が OH である化合物もトリフラート、トシレート等によって誘導体化して、求核置換における良好な離脱基を提供し得る。例えば、J=CN は、この方式において達成し得る。これらの手順は、当該技術において周知である。

【0070】

スキーム 3

【化 38】



(a) CH₂(COCl)₂, Et₃N, ジオキサン; (b) c, K₂CO₃, DMF.

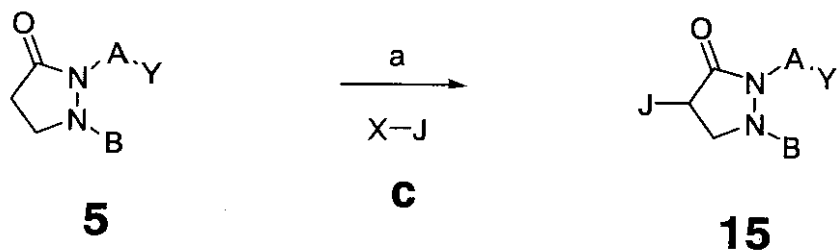
【0071】

ピラゾリジノン 5 および 12 のケトンに隣接する炭素は、アルキル求電子剤 J を使用し、塩基として LDA を使用することによってアルキル化し得る(例えば、Hlasta et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 1560-1570) (スキーム 4)。他の J 基は、LDA およびスキーム 3 において上述した求電子剤を使用して導入し得る。別法として、J は、化合物 4 または化合物 9 と反応させる前のクロロプロピオネート誘導体に導入し得る。

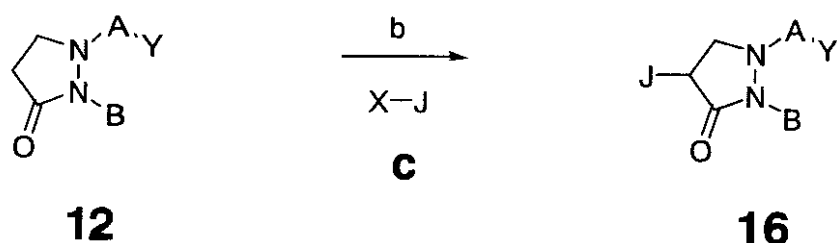
【0072】

スキーム 4 :

【化 3 9】



10



20

(a) **c**, LDA, THF.

【0073】

カルボニル酸素は、Lawessonの試薬または他の方法を使用してイオウで置換し得る。即ち、J¹、U¹および/またはU²がSである化合物を調製し得る。

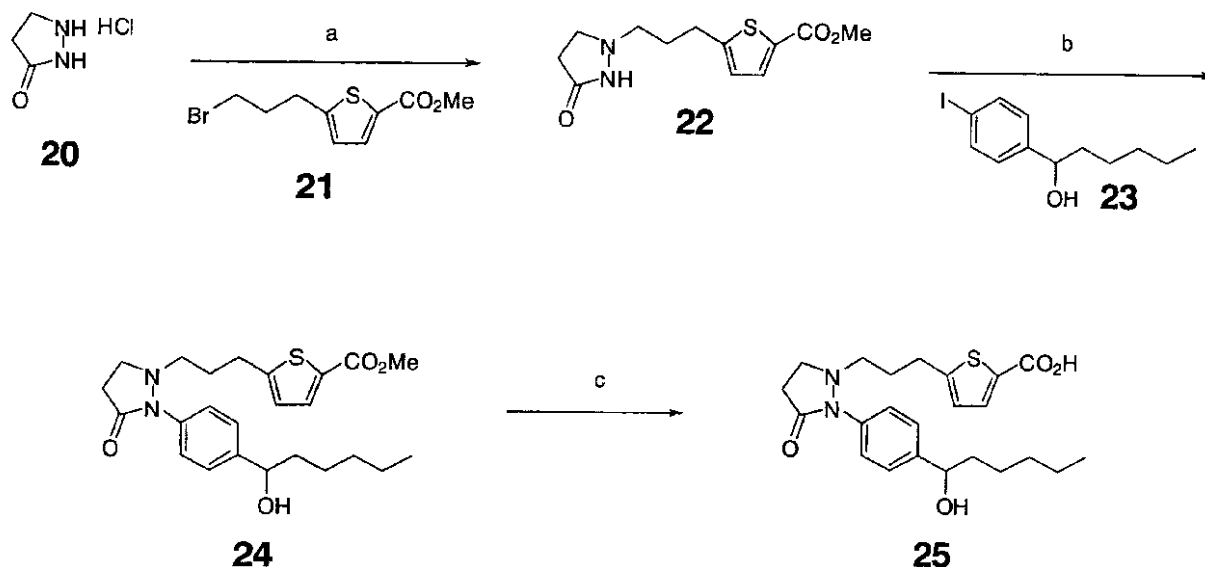
また、これらの合成手順の各工程は、再編し得る。例えば、スキーム 1 においては、N'-アルキル化は、アミドN-アリアル化前に起り得る。また、クロロ-またはヨード-アレーン類を、上述したブロモアレーンの代わりに使用し得ることも考えられる。必要なクロロ-またはヨード-アレーンは、ブロモアレーンを調製するのに使用した手順と同様な手順によって調製し得る。N-Bocヒドラジンおよびベンゾフェノンヒドラゾンに対する他の出発物質としては、商業的に入手可能な3-ピラゾリジノンHCl(スキーム 5 および実施例 1 参照)および3,5-ピラゾリジンジノンがある。

30

【0074】

スキーム 5 :

【化 40】



(a) K_2CO_3 , DMF, rt; (b) CuI, 1,10-フェナントロリン, Cs_2CO_3 , DMF, 80 °C; (c) LiOH(水溶液), THF, 40°C.

【実施例 1】

【0075】

5-(3-(2-(4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-3-オキソピラゾリジン-1-イル)プロピル)チオフェン-2-カルボン酸(25):

工程 1: 22を得るための 21 による 20 のアルキル化

炭酸カリウム(8.28g、60.0ミリモル)、メチル 5-(3-ブロモプロピル)-チオフェン-2-カルボキシレート(21、調製用、Billot, X等のW02004/037786号参照(本明細書に参考として合体させる); 5.66g、21.5ミリモル)、3-ピラゾリジノンHCl(20; 2.57g、21.0ミリモル)およびDMF(25mL)を、アルゴン下に混合し、室温で攪拌した。室温で3時間後、HPLC分析は反応の完了を示し、EtOAc(100mL)を添加した。混合物を水で洗浄した(2×75mL)。混ぜ合わせた水性相をEtOAc(50mL)で逆抽出した。混ぜ合わせた有機相を塩水(75mL)で洗浄し、濾紙で濾過し、真空中で濃縮して、7.5gの粗油状物を得た。粗生成物を75gのシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%CH₂Cl₂/ヘキサン→CH₂Cl₂→20%EtOAc/CH₂Cl₂→100%EtOAc→10%MeOH/EtOAc、勾配)により精製して、3.2mg(57%)の放置中に固化した22を得た。

【0076】

工程 2: 24を得るための 23 による 22 のアリアル化

炭酸セシウム(4.89g、15.0ミリモル)、ヨウ化銅(I)(19mg、0.10ミリモル)、1,10-フェナントロリン(180mg、1.0ミリモル)、アミド22(2.88g、10.7ミリモル)および1-(4-ヨードフェニル)ヘキサン-1-オール(23、OldおよびDinhのW02006/098918号において同類のプロモアレールについて説明された方法を使用して4-ヨードベンズアルデヒドから調製; 3.34g、11.0ミリモル)およびDMF(25mL)を、密閉可能なチューブに混合した。アルゴンを混合物中に15分間バブリングし、チューブを密閉し、混合物を80°Cで1夜加熱した。冷却したとき、HPLC分析は、反応が起きてないことを示した。さらなるヨウ化銅(I)(60mg、0.32ミリモル)および1,10-フェナントロリン(180mg、1.0ミリモル)を添加し、混合物を80°Cで1夜加熱した。冷却したとき、HPLC分析は、反応がほぼ完了したことを示した。EtOAc(100mL)を添加し、混合物を25gのシリカゲルで濾過し、パッドをEtOAc(150mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、3.7gの粗油状物を得た。粗生成物を50gのシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→25%CH₂Cl₂/ヘキサン→CH₂Cl₂→5%Et

OAc/CH₂Cl₂→25%EtOAc/CH₂Cl₂、勾配)により精製して、0.29g(6%)の24を褐色油状物として得た。

【0077】

工程3：25を得るための24の鹼化

水酸化リチウム(0.22mLの1.0M 水溶液、0.22ミリモル)を、THF(0.22mL)中のエステル24(20mg、0.045ミリモル)の溶液に添加した。溶液を40℃で18時間加熱し、その後、室温に冷却した。混合物を1.0M HCl(1mL)とEtOAc(5mL)間に分配した。相を分離し、水性相をEtOAcで抽出した(2×5mL)。混ぜ合わせた抽出物を塩水(5mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を4gのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(C H₂Cl₂→20% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、11mg(57%)の標示化合物を得た。

10

本開示に基づき、本明細書で開示する化合物の多くの他の製造方法が当業者にとっては明白であろう。

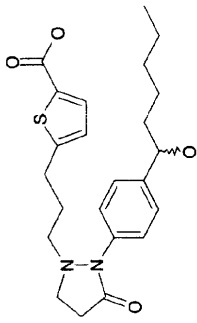
【0078】

生体内試験

2006年10月26日に出願された米国特許出願第11/553,143号(参考として本明細書に合体させる)は、下記の表における生体内データを得るのに使用した方法を説明している。

【表 1】

構造	EP2 データ			EP4 データ		他のレセプター (nMでのEC ₅₀)					
	flpr EC50	cAMP EC50	Ki	flpr EC50	Ki	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
	79	1.8	251	NT	>10000	NA	NA	5068	NA	NA	NA



【0079】

上記の説明は、本発明を実施するのに使用し得る特定の方法および組成物を詳述してお

10

20

30

40

50

り、意図する最良の形態を示している。しかしながら、当業者にとっては、所望の薬理特性を有するさらなる化合物を同様な方法で調製し得ること、また、開示した化合物は種々の出発化合物から種々の化学反応を介しても得ることができることが明白である。同様に、種々の製薬組成物も、実質的に同じ結果でもって調製し使用することができる。従って、詳細ではあるが、上記は、明細書に示されており、本発明の範囲全体を限定するものと解釈すべきではなく、むしろ、本発明の範囲は、特許請求の範囲の法的解釈によってのみ決定すべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/075550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/08 C07D231/22 C07D409/06 A61K31/4155 A61P27/06
A61P17/14

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

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, BEILSTEIN 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	EP 1 481 976 A (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 1 December 2004 (2004-12-01) see claim 1 and examples	1-18
A	WO 2004/043354 A (MERCK & CO INC [US]; DOHERTY JAMES B [US]; CHEN MENG-HSIN [US]; LIU LU) 27 May 2004 (2004-05-27) see claim 1 and examples	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2008

Date of mailing of the international search report

28/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

TRAEGLER-GOELDEL, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/075550

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 claims 16 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/US2007/075550

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1481976	A	01-12-2004	AU 2003211574 A1	16-09-2003
			BR 0308166 A	18-01-2005
			CA 2477715 A1	12-09-2003
			CN 1653046 A	10-08-2005
			WO 03074483 A1	12-09-2003
			MX PA04008596 A	06-12-2004
			NZ 535024 A	27-10-2006
			RU 2306309 C2	20-09-2007
WO 2004043354	A	27-05-2004	US 2005124577 A1	09-06-2005
			AU 2003287481 A1	03-06-2004
			CA 2505127 A1	27-05-2004
			EP 1581503 A2	05-10-2005
			JP 2006510742 T	30-03-2006
			US 2006020000 A1	26-01-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, 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

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 オールド ディヴィッド ダブリュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92620 アーヴィン タイパー ウェイ 13771

(72)発明者 ディン ダニー ティー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92840 ガーデン グローヴ カレッジ アベニュー
11531

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC92 DD22 EE01

4C086 AA01 AA02 BC36 GA04 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA33