

(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2009-514935

(P2009-514935A)

(43) 公表日 平成21年4月9日(2009.4.9)

(51) Int.Cl.

C07D 241/04 (2006.01)
C07D 295/22 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/16 (2006.01)

F 1

C07D 241/04
C07D 295/22 CSPA
A61K 31/495
A61P 11/00
A61P 11/16

テーマコード(参考)

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-539486 (P2008-539486)
(86) (22) 出願日 平成18年11月1日 (2006.11.1)
(85) 翻訳文提出日 平成20年7月1日 (2008.7.1)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2006/004075
(87) 國際公開番号 WO2007/052023
(87) 國際公開日 平成19年5月10日 (2007.5.10)
(31) 優先権主張番号 0522619.6
(32) 優先日 平成17年11月5日 (2005.11.5)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 0607353.0
(32) 優先日 平成18年4月12日 (2006.4.12)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ASTRAZENECA AKTIEBO
LAG
スウェーデン国エスエー-151 85セ
ーデルティエ
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74) 代理人 100101454
弁理士 山田 阜二
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規化合物

(57) 【要約】

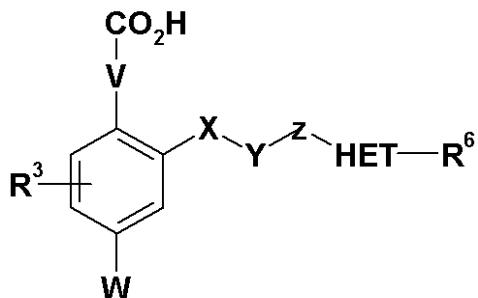
本発明は、呼吸器障害の処置用医薬化合物として有用な置換アリール酸、それらを含む医薬組成物、およびそれらの製造法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物またはそのカルボン酸バイオアイソスター(bioisostere)：

【化 1】



10

(I)

〔式中：

VはCR¹R²、CR¹R²-CR¹R²であるか、またはVはS(O)_nCR¹R²(ここで、nは0、1または2である)、NR¹CR¹R²、CCR¹R²、CR¹R²CまたはCR¹CR²であり；

20

R¹およびR²は、独立して、水素原子、ハロゲン、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₇シクロアルキルまたはC₁-C₆アルキル基であり、後4者の基は、所望によりハロゲン、C₃-C₇シクロアルキル、NR⁹R¹⁰、OR⁸、S(O)_nR⁷(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか；

または

R¹およびR²は、一緒になって、O、S、NR¹から選択される1個以上の原子を所望により含む3-8員環を形成でき、そしてそれ自体、所望により1個以上のC₁-C₃アルキルまたはハロゲンで置換されており；

Wは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、SO₂R⁷、SO₂NR⁹R¹⁰、OR⁸、またはC₁-C₆アルキルであり、後者は、所望によりハロゲン、OR⁸およびNR⁷R⁸、S(O)_nR⁵(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

30

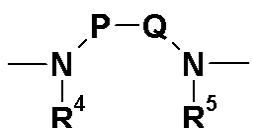
R³は、水素、ハロゲン、CN、ニトロ、SO₂R⁷、OR⁸、SR⁷、SOR⁷、SO₂NR⁹R¹⁰、CONR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、NR¹SO₂R⁷、NR¹CO₂R⁷、NR¹COR⁷またはC₁-C₆アルキルから独立して選択される1個以上の置換基であり、後者は、所望によりハロゲン、OR⁸およびNR⁹R¹⁰、S(O)_nR⁷(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

Xは、結合、またはC₁-C₆アルキル(所望により、ハロゲン、C₁-C₆アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており、後者は、所望によりハロゲン、OR⁶およびNR⁷R⁸、S(O)_nR⁵(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている)であり；

40

Yは、以下のタイプのジアミンであり：-

【化 2】



R⁴およびR⁵は、独立して、水素、SO₂R⁷、C(O)R⁷、CO₂R⁷およびC₁-C₆アルキルであり、後者は、所望により、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、OR

50

⁸ および NR^9R^{10} 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0 、 1 または 2 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており ;

R^4 および R^5 は、 一緒になって、 または R^4 と R^5 の一方が P または Q に結合して、 1 個または 2 個の環内窒素原子を有する飽和ヘテロ環式 3 - 10 員環を形成し ;

P および Q は、 所望により、 独立して、 (=O) 、 ハロゲン、 OR^8 および NR^9R^{10} 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0 、 1 または 2 である) 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 アリールまたはヘテロアリール (後 2 者は、 所望によりハロゲン、 OR^8 および NR^9R^{10} 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0 、 1 または 2 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている) から選択される 1 個以上の置換基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

Z は、 結合、 $(CR^{1-2})n - C(O)$ 、 $(CR^{1-2})n - S(O)n$ 、 $C(O)(CR^{1-2})n$ 、 または $S(O)_2(CR^{1-2})n$ 、 $S(O)_2N(CR^{1-2})n$ (ここで、 $n = 0$ 、 1 または 2 である) であり ;

HET は、 アリールまたはヘテロアリールであり ;

R^6 は、 水素、 ハロゲン、 CN 、 ニトロ、 COR^7 、 CO_2R^8 、 SO_2R^7 、 OR^8 、 SR^8 、 SOR^7 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^8SO_2R^7$ 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 アリール、 ヘテロアリール、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基であり、 後 4 者の基は、 所望によりハロゲン、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 CN 、 OR^8 、 NR^9R^{10} 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0 、 1 または 2 である) 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^8COR^7 、 $SO_2NR^9R^{10}$ および $NR^8SO_2R^7$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており ;

R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 アリールまたはヘテロアリール基であり、 これら全て、 所望によりハロゲン原子、 OR^8 、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ で置換されていてよく ;

R^8 は水素、 $C_1 - C_6$ 、 アルキル、 アリールまたはヘテロアリール基であり、 これら全て、 所望によりハロゲン原子、 OR^8 、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ で置換されていてよく ;

R^9 および R^{10} は、 独立して、 水素、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、 後 2 者の基は、 所望によりハロゲン、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 OR^6 および $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $S(O)_nR^6$ (ここで、 $n = 0$ 、 1 または 2 である) 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^7R^8$ および $NR^6SO_2R^5$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されているか ;

または

R^9 および R^{10} は、 それらが結合している窒素原子と一緒にになって、 所望により O 、 $S(O)_n$ (ここで、 $n = 0$ 、 1 または 2 である) 、 NR^{1-3} から選択される 1 個以上の原子を含む 3 - 8 員飽和ヘテロ環式環であり、 それ自体、 所望によりハロゲンまたは $C_1 - C_3$ アルキルで置換されており ;

R^{1-1} は、 水素原子、 $C(O)R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルアリールまたはヘテロアリール基 (後 3 者は、 所望によりハロゲンで置換されていてよい) であり ;

R^{1-2} は、 水素、 または $C_1 - C_6$ アルキル基からの 1 個以上であり、 後者は、 所望によりハロゲン、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 OR^8 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0 、 1 または 2 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており ;

R^{1-3} は、 水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-CO-C_1 - C_4$ アルキル、 $C O Y C_1 - C_4$ アルキル (ここで、 Y は O または NR^7 である) であり ; そして

R^{1-4} および R^{1-5} は、 独立して、 水素、 $C_1 - C_4$ アルキルであるか、

または

R^{1-4} および R^{1-5} は、 それらが結合している窒素原子と一緒にになって、 所望により O 、 $S(O)_n$ (ここで、 $n = 0$ 、 1 または 2 である) 、 NR^{1-3} から選択される 1 個以上の原子を含む 3 - 8 員飽和ヘテロ環式環を形成でき、 それ自体、 所望によりハロゲンまたは C_1

10

20

30

40

50

-₃ アルキルで置換されている。] およびそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

V が C R¹ R²、C R¹ R² - C R¹ R²、C C R¹ R² または C R¹ R² C である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W が水素、ハロゲンまたは C F₃ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ および R² が水素である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R³ が水素である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

X が C H₂ である、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

基 Z が S O₂、S O₂ C H₂、C (O) C H₂ である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

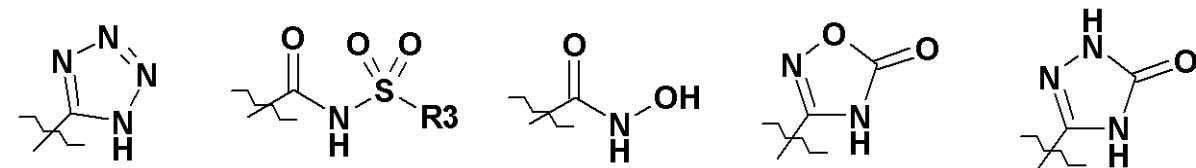
【請求項 8】

基 Y が、それが結合している 2 個の窒素原子と一緒にになって、所望により C₁ - C₄ アルキルで置換されている 4 - 7 員飽和環を形成する、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

カルボン酸バイオアイソスターが、式(XI)から(XV)：

【化 3】



(XI)

(XII)

(XIII)

(XIV)

(XV)

の群である、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

3 - (2 - {[4 - (ベンジルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム；

3 - (2 - {[[(3S) - 4 - (ベンジルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)プロパン酸；

3 - (4 - クロロ - 2 - {[[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)プロパン酸ナトリウム；

3 - (4 - クロロ - 2 - {[[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)プロパン酸；

3 - [4 - クロロ - 2 - ({[(3S) - 3 - メチル - 4 - [(4 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル]プロパン酸；

3 - [4 - クロロ - 2 - ({[(3S) - 3 - メチル - 4 - [(3 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル]プロパン酸；

3 - [4 - クロロ - 2 - ({[(3S) - 3 - メチル - 4 - [(2 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル]プロパン酸；

(2 - {[[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)酢酸；

(4 - クロロ - 2 - {[[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)酢酸；

10

20

30

40

50

{ 4 - クロロ - 2 - [((3 S) - 3 - メチル - 4 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } ピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル } 酢酸 ;

[4 - クロロ - 2 - { ((3 S) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル] 酢酸 ;

[4 - クロロ - 2 - { ((3 S) - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル] 酢酸 ;

[4 - クロロ - 2 - { ((3 S) - 4 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル] 酢酸 ;

(2 - { [(3 S) - 4 - (ベンジルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] メチル } - 4 - クロロフェニル) 酢酸 ;

[4 - クロロ - 2 - { ((3 S) - 4 - [(4 - クロロフェニル) アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル] 酢酸 ;

(4 - クロロ - 2 - { [(3 S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル } フェニル) 酢酸 ;

[4 - クロロ - 2 - { ((3 S) - 4 - [(4 - フルオロフェニル) アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル] 酢酸 ;

[4 - クロロ - 2 - { ((3 S) - 3 - エチル - 4 - [(4 - フルオロフェニル) アセチル] ピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル] 酢酸 ;

[4 - クロロ - 2 - { ((3 S) - 4 - [(4 - クロロフェニル) アセチル] - 3 - エチルピペラジン - 1 - イル } メチル] フェニル] 酢酸 ;

2 - { [(3 S) - 4 - (ベンジルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] メチル } - 4 - クロロフェニル) - N - (メチルスルホニル) アセトアミド

およびそれらの薬学的に許容される塩

から選択される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 1】

治療に使用するための、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項 1 2】

プロスタグランдин類が仲介する疾患の処置方法であって、患者に治療的有効量の請求項 1 から 10 のいずれかに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 3】

プロスタグランдин D 2 が仲介する疾患の処置方法であって、患者に治療的有効量の請求項 1 から 10 のいずれかに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4】

喘息および鼻炎のような呼吸器疾患を有するまたは危険性のある患者における、該疾患の処置方法であって、該患者に、治療的有効量の請求項 1 から 10 のいずれかに記載の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、呼吸器障害の処置のための医薬化合物として有用な置換アリール酸、それらを含む医薬組成物、およびそれらの製造法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

EPA 1 1 7 0 5 9 4 は、オーファン受容体 C R T H 2 のリガンドである、プロスタグランдин D 2 が仲介する疾患状態の処置に有用な化合物の同定方法を開示する。G B 1 3 5 6 8 3 4 は、抗炎症性、鎮痛性および解熱性活性を有すると言われる一連の化合物を開示する。本発明により、ある種のフェノキシ酢酸類が C R T H 2 受容体で活性であること

10

20

30

40

50

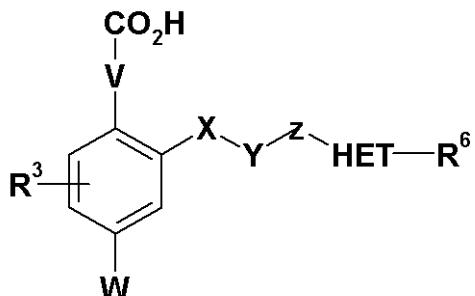
が判明し、その結果、喘息およびCOPDを含む種々の呼吸器疾患の処置に有用であることが期待される。

【発明の開示】

【0003】

第一の局面において、故に、本発明は、式(I)の化合物またはそのカルボン酸バイオアイソスター(bioisostere)：

【化1】



(I)

〔式中：

VはCR¹R²、CR¹R²-CR¹R²であるか、またはVはS(O)_nCR¹R²(ここで、nは0、1または2である)、NR¹CR¹R²、CCR¹R²、CR¹R²CまたはCR¹CR²であり；

R¹およびR²は、独立して、水素原子、ハロゲン、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₇シクロアルキルまたはC₁-C₆アルキル基であり、後4者の基は、所望によりハロゲン、C₃-C₇シクロアルキル、NR⁹R¹⁰、OR⁸、S(O)_nR⁷(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか；

または

R¹およびR²は、一緒になって、O、S、NR¹から選択される1個以上の原子を所望により含む3-8員環を形成でき、そしてそれ自体、所望により1個以上のC₁-C₃アルキルまたはハロゲンで置換されており；

Wは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、SO₂R⁷、SO₂NR⁹R¹⁰、OR⁸、またはC₁-C₆アルキルであり、後者は、所望によりハロゲン、OR⁸およびNR⁷R⁸、S(O)_nR⁵(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

R³は、水素、ハロゲン、CN、ニトロ、SO₂R⁷、OR⁸、SR⁷、SOR⁷、SO₂NR⁹R¹⁰、CONR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、NR¹SO₂R⁷、NR¹CO₂R⁷、NR¹COR⁷またはC₁-C₆アルキルから独立して選択される1個以上の置換基であり、後者は、所望によりハロゲン、OR⁸およびNR⁹R¹⁰、S(O)_nR⁷(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

Xは、結合、またはC₁-C₆アルキル(所望により、ハロゲン、C₁-C₆アルキル後者は、所望によりから独立して選択される1個以上の置換基で置換されておりハロゲン、OR⁶およびNR⁷R⁸、S(O)_nR⁵(ここで、nは0、1または2である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている)であり；

【0004】

Yは以下のタイプのジアミンであり：-

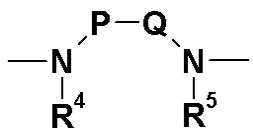
10

20

30

40

【化2】



R^4 および R^5 は、独立して、水素、 SO_2R^7 、 $C(O)R^7$ 、 CO_2R^7 および $C_1 - C_6$ アルキルであり、後者は、所望により、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 OR^8 および NR^9R^{10} 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0、1 または 2 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；

R^4 および R^5 は、一緒になって、または R^4 と R^5 の一方が P または Q に結合して、1 個または 2 個の環内窒素原子を有する飽和ヘテロ環式 3-10員環を形成し； 10

P および Q は、所望により (=O)、ハロゲン、 OR^8 および NR^9R^{10} 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0、1 または 2 である)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール (後 2 者は、所望によりハロゲン、 OR^8 および NR^9R^{10} 、 $CONR^9R^{10}$ 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0、1 または 2 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Z は、結合、 $(CR^{1-2})n - C(O)$ 、 $(CR^{1-2})n - S(O)n$ 、 $C(O)(CR^{1-2})n$ 、または $S(O)_2(CR^{1-2})n$ 、 $S(O)_2N(CR^{1-2})n$ (ここで、 $n = 0$ 、1 または 2 である) であり； 20

HET は、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^6 は、水素、ハロゲン、 CN 、ニトロ、 COR^7 、 CO_2R^8 、 SO_2R^7 、 OR^8 、 SR^8 、 SOR^7 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $NR^8SO_2R^7$ 、 $NR^8CO_2R^8$ 、 NR^8COR^7 、 $NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基であり、後 4 者の基は、所望によりハロゲン、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 CN 、 OR^8 、 NR^9R^{10} 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0、1 または 2 である)、 $CONR^9R^{10}$ 、 NR^8COR^7 、 $SO_2NR^9R^{10}$ および $NR^8SO_2R^7$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており； 30

【0005】

R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリール基であり、これら全て、所望によりハロゲン原子、 OR^8 、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ で置換されていてよく；

R^8 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリール基であり、これら全て、所望によりハロゲン原子、 OR^8 、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ で置換されていてよく；

R^9 および R^{10} は、独立して、水素、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、後 2 者の基は、所望によりハロゲン、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 OR^6 および $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $S(O)_nR^6$ (ここで、 $n = 0$ 、1 または 2 である)、 $CONR^7R^8$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^7R^8$ および $NR^6SO_2R^5$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されているか； 40

または

R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により O 、 $S(O)_n$ (ここで、 $n = 0$ 、1 または 2 である)、 NR^{1-3} から選択される 1 個以上の原子を含む 3-8 員飽和ヘテロ環式環であり、それ自体、所望によりハロゲンまたは $C_1 - C_3$ アルキルで置換されており；

R^{11} は、水素原子、 $C(O)R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルアリールまたはヘテロアリール基 (後 3 者は、所望によりハロゲンで置換されていてよい) であり；

R^{12} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル基からの 1 個以上であり、後者は、所望によりハロゲン、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 OR^8 、 $S(O)_nR^7$ (ここで、 n は 0、1 または 2 である) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されてお 50

り；

R¹~³ は、水素、C₁~₄ アルキル、-CO-C₁~₄ アルキル、CO-Y-C₁~₄ アルキル（こおで、YはOまたはNR⁷である）であり；そして

R¹~⁴ およびR¹~⁵ は、独立して、水素、C₁~₄ アルキルであるか、または

R¹~⁴ およびR¹~⁵ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望によりO、S(O)_n（ここで、n = 0、1または2である）、NR¹~³ から選択される1個以上の原子を含む3~8員飽和ヘテロ環式環を形成でき、それ自体、所望によりハロゲンまたはC₁~₃ アルキルで置換されている。】

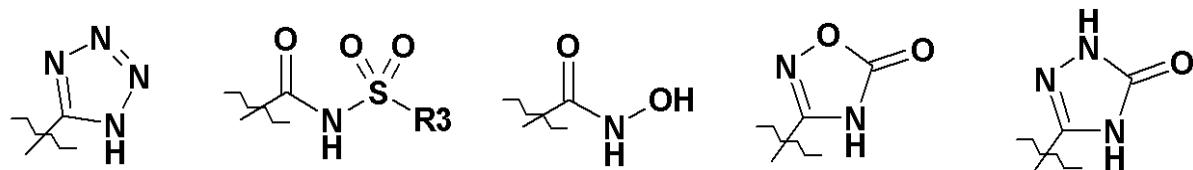
およびそれらの薬学的に許容される塩に関する。

10

【0006】

ここで使用される基-CO₂Hは、カルボン酸バイオアイソスターを含むと理解すべきである。これは、医薬品化学者には周知の用語であり、カルボン酸基と類似の酸-塩基特性を有する官能基を意味する。既知のカルボン酸アイソスターは、以下の基を含むが、これらに限定されない：

【化3】



20

【0007】

Yとして定義の単環式飽和環の例は、ピペラジン、アルキル置換ピペラジン（例えばメチル、エチルまたはプロピルピペラジン）、ピペラジノン、イミダゾリジン、ホモピペラジン、アミノピロリジン、アミノアゼチジンおよびアミノピペリジンを含む。

アリールの例は、フェニルおよびナフチルを含む。

【0008】

ヘテロアリールは、所望によりN、SおよびOから選択される1個以上のヘテロ原子を含む、5~7員芳香環として定義され、または6,6-もしくは6,5-縮合二環式環であり得る。本二環式環は炭素または窒素を介して結合してよく、5または6員環を介して結合してよく、そして完全にまたは一部飽和であってよい。例は、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、イソキサゾール、ピロール、イソチアゾールおよびアズレン、ナフチル、インデン、キノリン、イソキノリン、インドール、インドリジン、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、1H-インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、プリン、4H-キノリジン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、ブテリジン、キノロンおよび1,2-メチレンジオキシベンゼンを含む。

30

【0009】

本明細書の文脈内で、特記しない限り、基アリールおよびヘテロアリールは、所望によりR⁶で置換されていてよい。

40

【0010】

本明細書の文脈内で、特記しない限り、置換基中のアルキルもしくはアルケニル基またはアルキルもしくはアルケニル部分は、直鎖でも分枝鎖でもよい。

【0011】

R¹~⁴ およびR¹~⁵ について定義のヘテロ環式環は飽和ヘテロ環を意味し、例は、モルホリン、チオモルホリン、アゼチジン、イミダゾリジン、ピロリジン、ピペリジンおよびピペラジンを含む。

【0012】

好みしくはVがCR¹R²、CR¹R²-CR¹R²、CCR¹R²またはCR¹R²Cであり、より好みしくはVがCH₂またはCH₂CH₂である。

50

好ましくはWが水素またはハロゲンであり、より好ましくはWがハロゲンであり、最も好ましくはクロロである。

【0013】

好ましくはR¹およびR²が独立して水素である。

好ましくはR³が水素である。

好ましくはXがCH₂である。

好ましくは基Y(それが結合している2個の窒素原子と一緒にになって)がピペラジンであり、それは、所望によりC₁ - C₄アルキルで置換されていてよい。

【0014】

好ましくは基ZがSO₂、SO₂CH₂、C(O)CH₂、より好ましくはSO₂CH₂またはC(O)CH₂である。

好ましくはHETがアリール、またはヘテロアリールであり、より好ましくはHETがフェニルである。

好ましくはR⁶が水素またはハロゲン、水素、C₁ - C₆アルキル(所望により1個以上のハロゲン原子で置換されている)、アルコキシ(アルキル基は、所望によりハロゲン原子で置換されている)から選択される1個以上の置換基である。より好ましくはR⁶がここで例示の置換基の一つである。

【0015】

本発明の好ましい化合物は以下を含む：

3 - (2 - {[4 - (ベンジルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム；

3 - (2 - {[(3S) - 4 - (ベンジルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)プロパン酸；

3 - (4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)プロパン酸ナトリウム；

3 - (4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)プロパン酸；

3 - [4 - クロロ - 2 - ({ (3S) - 3 - メチル - 4 - [(4 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]プロパン酸；

3 - [4 - クロロ - 2 - ({ (3S) - 3 - メチル - 4 - [(3 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]プロパン酸；

3 - [4 - クロロ - 2 - ({ (3S) - 3 - メチル - 4 - [(2 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]プロパン酸；

(2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)酢酸；

(4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)酢酸；

{4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - {[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}ピペラジン - 1 - イル}メチル}フェニル]酢酸；

[4 - クロロ - 2 - ({ (3S) - 4 - [(4 - メトキシフェニル)アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]酢酸；

[4 - クロロ - 2 - ({ (3S) - 4 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]酢酸；

[4 - クロロ - 2 - ({ (3S) - 4 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]酢酸；

(2 - {[(3S) - 4 - (ベンジルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)酢酸；

[4 - クロロ - 2 - ({ (3S) - 4 - [(4 - クロロフェニル)アセチル] - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]酢酸；

(4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル]酢酸；

10

20

30

40

50

ル]メチル}フェニル)酢酸；

[4-クロロ-2-((3S)-4-[(4-フルオロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル)フェニル]酢酸；

[4-クロロ-2-((3S)-3-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)アセチル]ピペラジン-1-イル}メチル)フェニル]酢酸；

[4-クロロ-2-((3S)-4-[(4-クロロフェニル)アセチル]-3-エチルピペラジン-1-イル}メチル)フェニル]酢酸；

2-(2-{{(3S)-4-(ベンジルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル}-4-クロロフェニル)-N-(メチルスルホニル)アセトアミド

およびそれらの薬学的に許容される塩。

10

【0016】

ある種の式(I)の化合物は、立体異性形態で存在できる。本発明は、式(I)の化合物の全ての幾何および光学異性体ならびにラセミ体を含むそれらの混合物を包含することは理解すべきである。互変体およびそれらの混合物も本発明の一つの局面を形成する。

【0017】

上記式(I)の化合物は、それらの薬学的に許容される塩または溶媒和物、好ましくは塩基付加塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、エチルジアミン、メグルミン、トロメタミンまたはプロカイン、または酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シウ酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩に変換できる。

20

【0018】

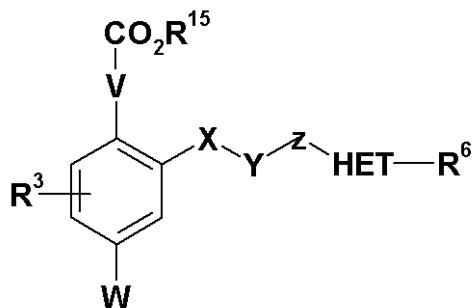
本発明の方法において、出発試薬または中間体化合物に存在するある種の官能基を、保護基により保護する必要があり得ることを、当業者は認識するであろう。故に、式(I)の化合物の製造は、適当な段階で、1個以上の保護基の除去を含み得る。官能基の保護および脱保護は、'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press(1973)および'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience(1999)に十分に記載されている。

30

【0019】

式(I)の化合物は、式(II)：

【化4】



40

(II)

[式中、R¹~R⁵はメチル、エチルまたは3級ブチルであり、そして酸性または塩基性条件下で、例えば適当な溶媒、例えばジクロロメタン、THFまたはメタノール中、トリフルオロ酢酸または希水酸化ナトリウム中の搅拌により容易に除去できる。]

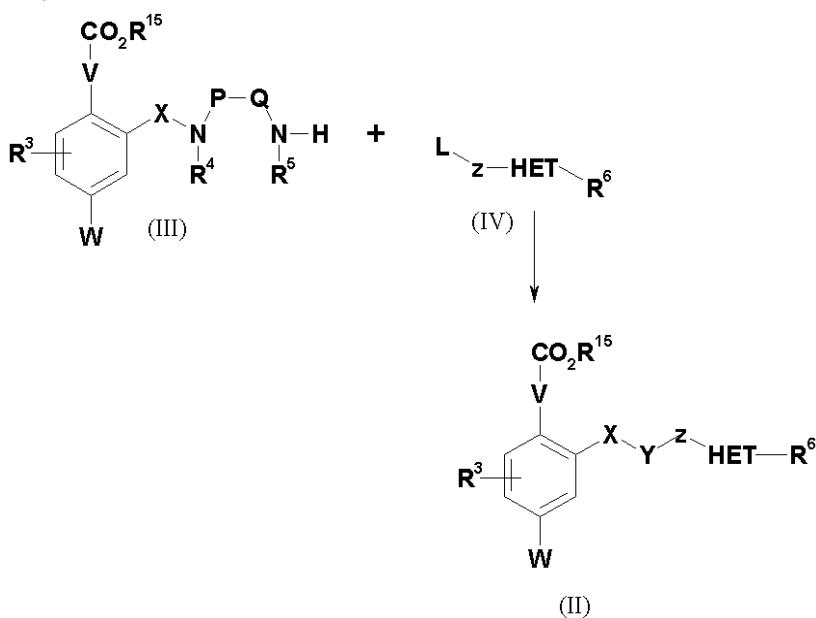
の加水分解により製造できる。R¹、R²、R³、R⁶、W、X、YおよびZは式(I)の化合物において定義の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。式(II)の化合物は、新規であり、本発明のさらなる部分を形成する。

【0020】

式(II)の化合物は、式(III)の化合物から、スキーム1に記載の通り製造する。

50

【化5】



スキーム1

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁻⁵、P、Q、W、X、YおよびZは式(II)の化合物において定義の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。]

【0021】

ZがSO₂、またはC(O)であるとき、式(III)の化合物を式(IV)のスルホニルクロライドまたは酸クロライド(式中、L = 塩素である)と反応させる。本反応は、塩基、例えば、トリエチルアミン、水性炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムの存在下、適当な有機溶媒、例えばジクロロメタン中で行う。Zがアルキルであるとき、式(III)の化合物を、適当な塩基、例えばトリエチルアミンまたは水素化ナトリウムを使用して、有機溶媒、例えばDMFまたはDCM中、アルキルクロライドと反応させる。

【0022】

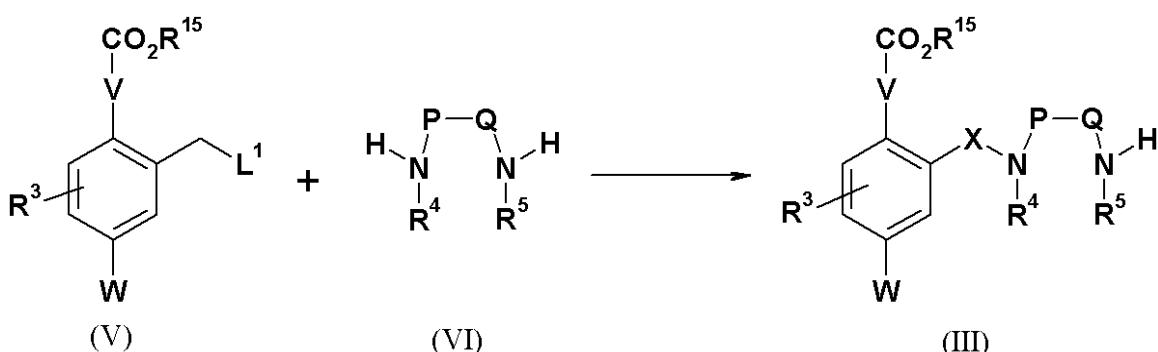
L = OHおよびZ = C(O)であるとき、本反応は、カップリング剤、例えばHATUを、適当な有機溶媒、例えばDMF、DCMまたはNMP中で使用して行う。

式(IV)の化合物は市販されているか、または当業者により容易に製造できる。

【0023】

式(III)の化合物は、式(V)の化合物から、式(VI)のジアミン化合物と、塩基、例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム等の存在下、適当な有機溶媒、例えばTHF、DMFまたはジクロロメタン中のカップリング反応により製造できる；

【化6】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁻⁵、P、Q、V、W、およびXは、式(II)の化合物において定義の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。]。L¹は適当な脱離基、例えばメシレートまたはハロゲンである。

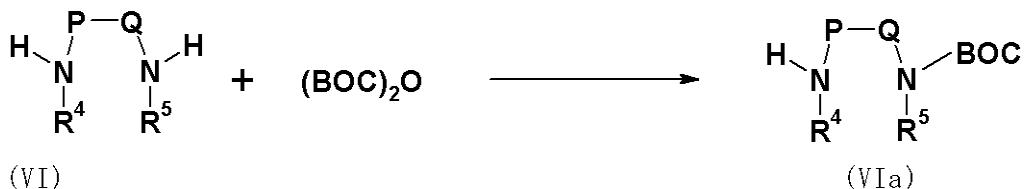
【0024】

式(VI)のジアミン化合物は、適当なアミン保護基、例えばBOC(t_{er}t-ブチルカルボニル)で式(VIa)の化合物として保護されている。この保護基を、その後酸性条件、例えばTFA下に除去する。

【0025】

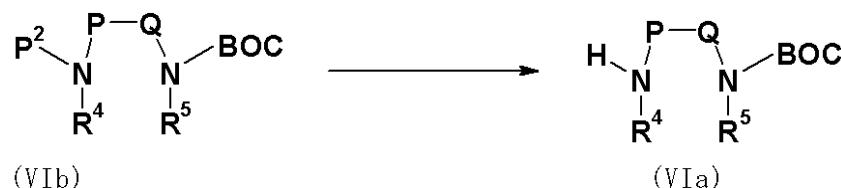
式(VIa)の化合物(ここで、アミンがBOC保護基で置換されている)は、市販されているか、または式(VI)の化合物とBOC無水物を、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下、適当な有機溶媒、例えばジクロロメタン中で反応させることにより保護し得る:

【化7】



[式中、R⁴、R⁵、PおよびQは式(I)の化合物において定義の通りである。]。ある種の式(VIa)の化合物は、式(VIb)の化合物から製造する:

【化8】

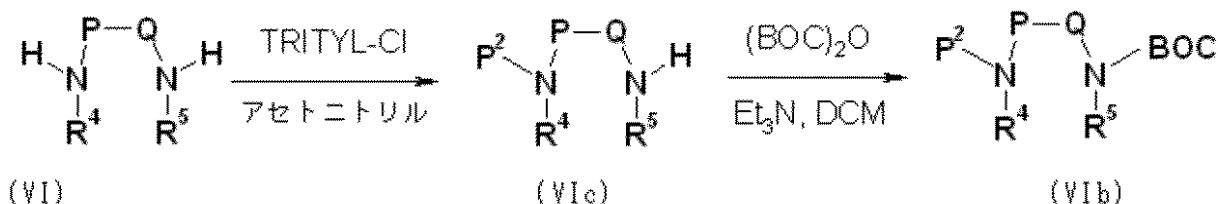


[式中、P²は適当なアミン保護基、例えばトリチルである。]。R⁴、R⁵、PおよびQは式(I)において定義の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。トリチル保護基を、酸、例えば希HClと、適当な有機溶媒、例えばエタノール中反応させることにより選択的に除去できる。

【0026】

式(VIb)の化合物はスキーム2に概説の通り形成できる:

【化9】



スキーム2

[式中、R⁴、R⁵、P、Q、およびP²は先に式(I)の化合物について定義の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。]。P²は式(VIb)の化合物について定義の通りである。

【0027】

VがCCR¹R²(ここで、R¹およびR²は水素である)の式(V)の化合物は、スキーム3に概説の通り、製造できる:

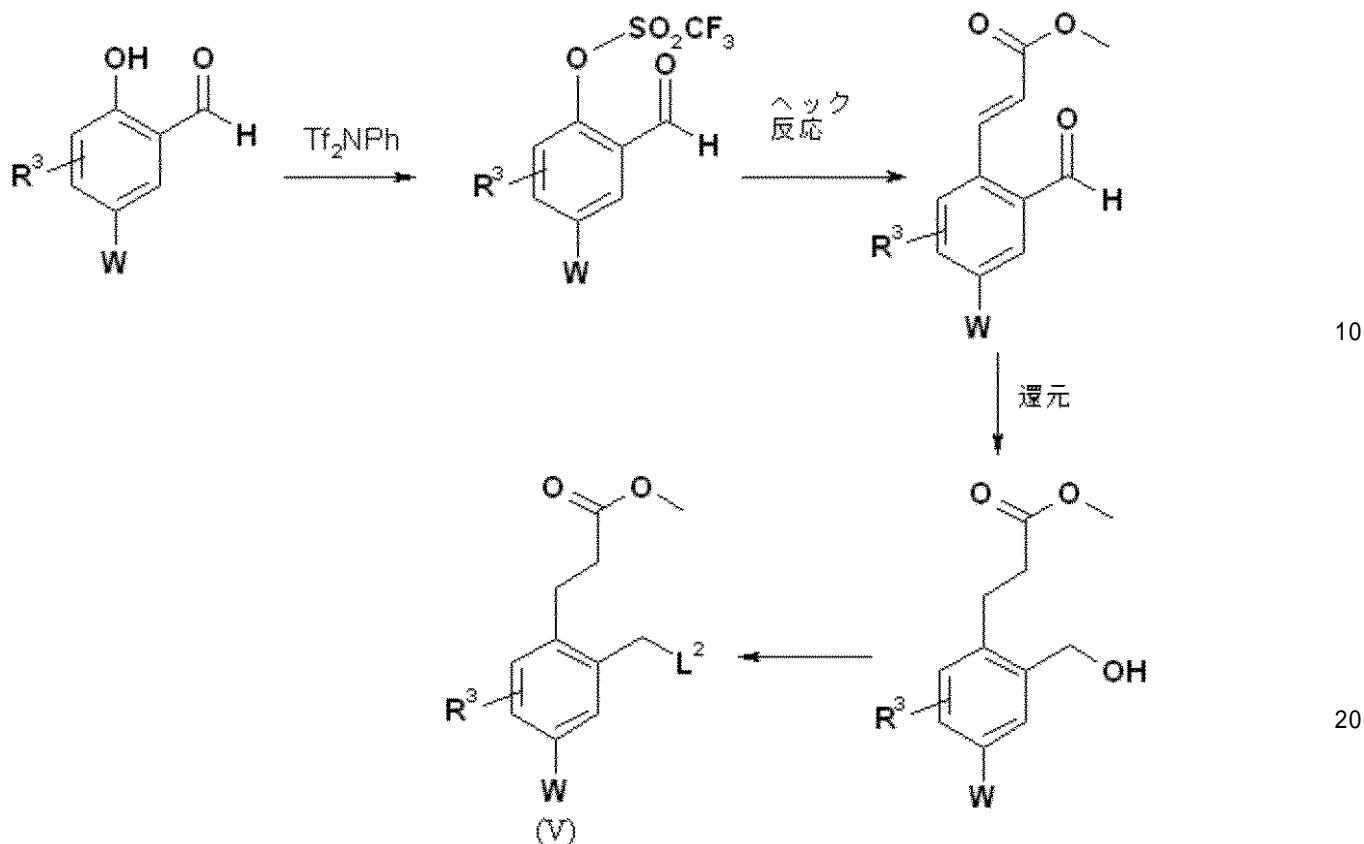
10

20

30

40

【化10】



スキーム 3

[式中、R³およびWは式(I)の化合物について定義の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。]。L²は式(V)の化合物について定義の通りである。

【0028】

ヒドロキシル基を脱離基、好ましくはトリフレートに、適當な試薬、例えばフェニルトリフラミドを、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、適當な有機溶媒中、適當にはDMF中で使用することにより変換する。次いで、この中間体をアクリレート、例えばアクリル酸メチルと Heck 反応に付す。アルケン部分およびアルデヒドを、両方とも水素化条件を使用して、適當には白金/炭により触媒して還元する。得られるヒドロキシメチル基を、メタンスルホニルクロライドと、ジクロロメタン中、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下反応させることにより、適當な脱離基に変換させる。クロロ化合物とメシレート(V)両方の混合物を得る。本混合物を分離してよく、または式(VI)の化合物との反応に直接使用する。

【0029】

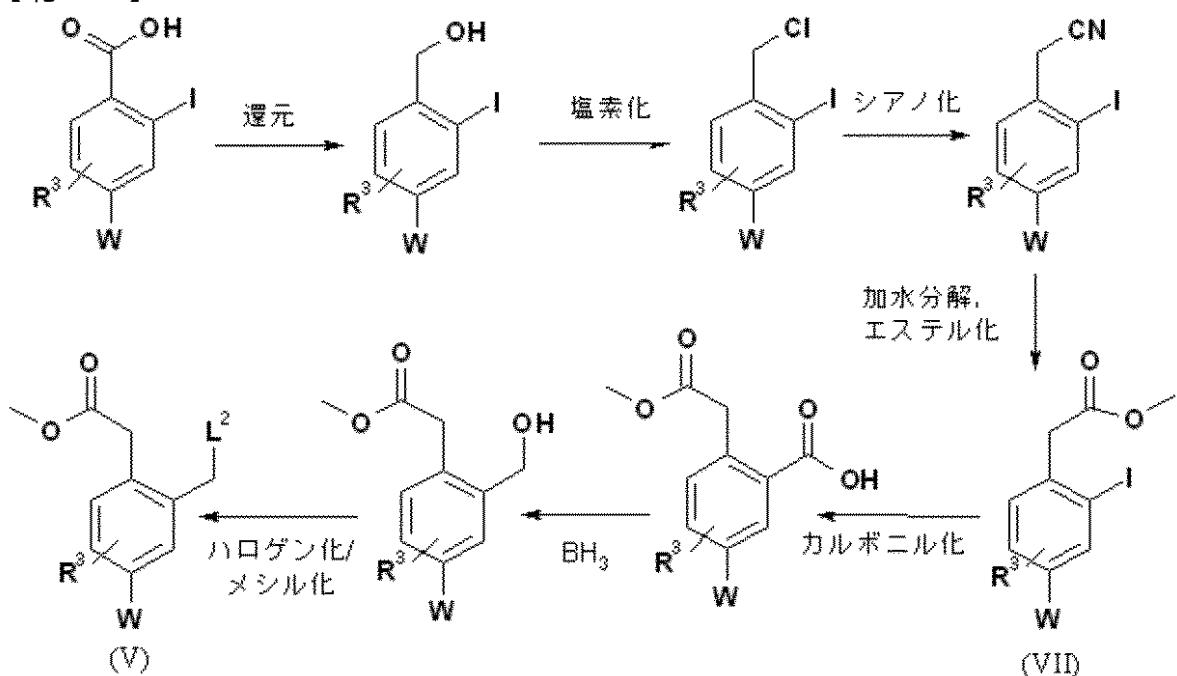
VがCH₂COOHである式(V)の化合物を、スキーム4に概説の通り、合成できる：

10

20

30

【化11】



スキーム 4

〔式中、WおよびR³は式(I)の化合物について説明の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。〕。L²は式(V)の化合物について定義の通りである。

【0030】

安息香酸出発物質を、還元剤、好ましくは、ボランを適当な有機溶媒、例えばT H F 中使用して、アルコールに変換する。次いで、アルコールを適当な塩素化剤、例えば塩化チオニルを、D M F の存在下、溶媒、例えばD C M を使用してハロゲン化する；その後のナトリウムシアニドまたはカリウムシアニドとの反応によりニトリルを得る。次いで、ニトリルを水性水酸化カリウム中、高温で、好ましくは100°で加水分解する。この段階で酸を、メタノール中でのトリメチルシリルクロライドとの搅拌のような標準法を使用してエステル化できる。

【0031】

アリールアイオダイド(VII)を、カルボニル化反応に付して、ギ酸ナトリウムおよび酢酸無水物およびパラジウム触媒との反応により酸を形成できる。好ましい触媒は、適当な有機溶媒、例えばD M F 中、高温、好ましくは80°でのビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)である。本酸を、先に記載の通りボランを使用してベンジルアルコールに還元する。得られるアルコールを、当業者に既知の標準法を使用して、メシリ化またはハロゲン化により活性化する。化合物をメタンスルホニルクロライドを使用してメシリ化するとき、メシレートおよびベンジルクロライド両方の混合物がしばしば得られる。この混合物を直接使用できる - 先に記載の通り。

【0032】

いくつかの式(V)の化合物は、式(Va)の化合物と、アルコール性溶媒、例えばエタノール中のH B r の溶液との、低温、好ましくは0°での極性有機溶媒、例えばエタノールまたはメタノール中の反応により製造できる；

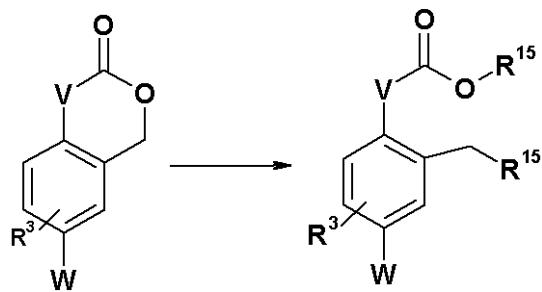
10

20

30

40

【化12】



10

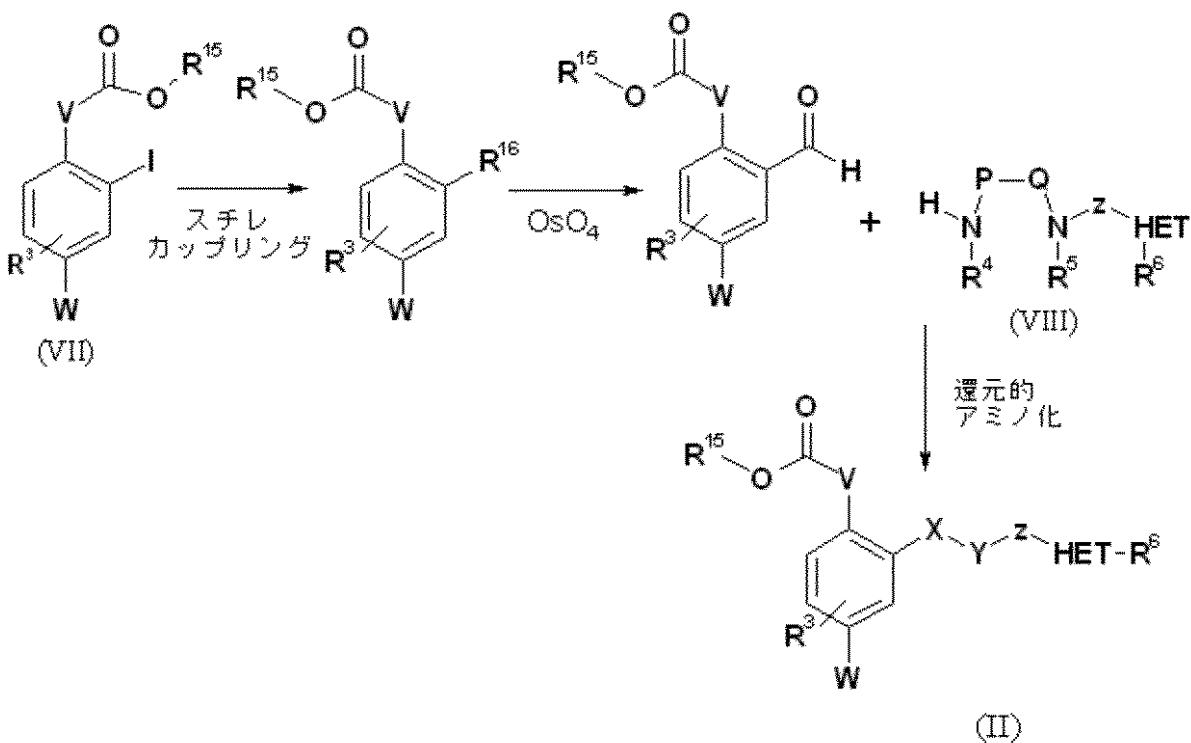
(Va)

〔式中、V、W、 R^3 および R^{1-5} は式(II)の化合物について定義の通りである。〕。

【0033】

ある種の式(II)の化合物はまたスキーム5に概説の通り製造できる：

【化13】



20

30

30

スキーム5

〔式中、 R^3 、V、Wおよび R^{1-5} は式(II)の化合物について説明の通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。〕。アリールアイオダイド(VII)を、ビニルトリブチル錫と、適当なパラジウム触媒の存在下、高温で、好ましくは85-100でスチレカップリング反応に付すことができる。アルケンを、四酸化オスミウムと、適当な溶媒、例えば3級ブタノール、THFおよび水中での反応によりアルデヒドに変換する。次いで、アルデヒドを式(VIII)の化合物と、還元的アミノ化条件下に反応させ得る。好ましくはナトリウムトリアセトキシボロハイドライドの存在下、適当な有機溶媒、例えばTHFまたはDCM中で反応させる。

40

【0034】

式(VIII)の化合物を、式(VI)の化合物から、式(V)のフェノール性化合物と $L^2C(R^1, R^2)CO_2R^{1-5}$ を、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、適当な溶媒、例えばDMF中で反応させることにより製造できる。

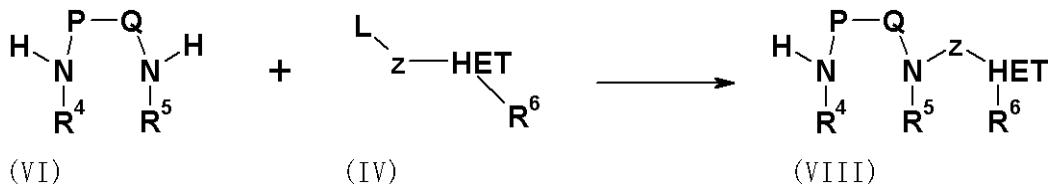
40

【0035】

50

式(VIII)の化合物は、式(VI)の化合物から、先にスキーム1に記載の通り、式(IV)の化合物と反応させることにより製造できる：

【化 1 4】



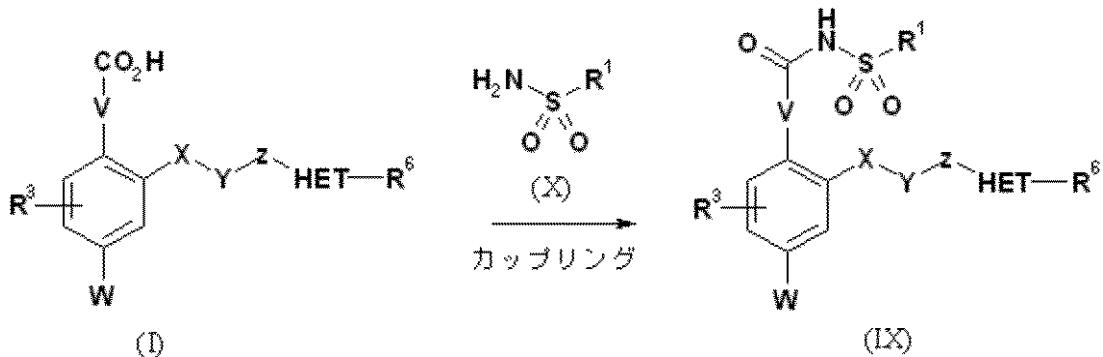
【 0 0 3 6 】

式(VI)の化合物のアミノ基は、式(IV)の化合物との反応時に保護する必要があるかもしれない。適当な保護基は、先に記載の方法を使用して容易に除去できるBOC、トリチルまたはベンジルである。いくつかの保護された式(VI)の化合物は、市販されている。

【 0 0 3 7 】

式(IX)の化合物は、スキーム6に示す通り、式(I)の化合物から、式(X)の化合物との反応により製造できる：

【化 1 5】



スキーム 6

〔式中、R¹、R³、R⁶、V、W、X、Y、ZおよびH E Tは式(I)の化合物において定義された通りであるか、またはそれらの保護された誘導体である。〕。本カップリングは、標準カップリング法を使用して実施できる。例えば、式(I)の化合物は、塩化オキサリルのような試薬を使用して酸クロライドに変換し、その後、適当な塩基、例えばヒュニッヒ塩基を適当な溶媒、例えばD C Mで使用して式(X)のアシルスルホンアミドと反応させることができる。あるいは、式(I)の化合物を、適当なカップリング剤、例えばP y B O PまたはH A T UまたはC D Iと適当な塩基、例えばヒュニッヒ塩基またはD B Uを適当な溶媒、例えばD C MまたはT H F中で使用して、式(X)のアシルスルホンアミドと直接カップリングできる。

【 0 0 3 8 】

さらなる局面において、本発明は、治療において使用するための式(I)の化合物、それらのプロドラッグ、薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

(0 0 3 9)

式(I)の化合物は、医薬としての、特にC R T h 2受容体活性のモジュレーターとしての活性を有し、過剰のもしくは制御されていないPGD₂およびその代謝物により悪化するまたはそれらが原因の、ヒトおよび非ヒト動物における状態／疾患の処置(治療的または予防的)に使用できる。

[0 0 4 0]

このような状態の例は：

1. 呼吸器：以下を含む気道の閉塞性疾患：間欠性および永続性両方のそして全ての重症度の気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬剤誘発性(アスピリンおよびNSAID誘発性を含む)および粉塵誘発性喘息、および気道過敏の他の原因を含む、

喘息、；慢性閉塞性肺疾患(C O P D)；感染性および好酸球性気管支炎を含む気管支炎；肺気腫；気管支拡張症；囊胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；特発性間質性肺炎、特発性間質性肺炎、抗新生物治療ならびに結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染を含む慢性感染に合併する線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺脈管構造の血管炎性および血栓性障害、および肺高血圧；気道の炎症性および分泌状態に関連する慢性咳、および医原性咳の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎、および血管運動神経性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻のポリープ症；一般的な風邪、および呼吸器多核体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(S A R Sを含む)およびアデノウイルスが原因の感染を含む急性ウイルス感染；

10

【0041】

2. 骨および関節：原発性および、例えば、先天的股関節異形成症に二次性の両方の、骨関節症／変形性関節症に関連するまたはそれらを含む関節炎(arthritides)；頸部および腰部脊椎炎、および背下部および頸部痛；リウマチ性関節炎およびスチル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および未分化脊椎関節症(spondarthropathy)を含む血清反応陰性脊椎関節症；敗血症性関節炎および他の感染関連関節症(arthropathies)および骨障害、例えばポット病およびポンセ症候群を含む、結核；尿酸痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患、およびカルシウムアパタイト関連腱、滑液包および滑膜炎症を含む急性および慢性結晶誘発性滑膜炎；ベーチェット病；原発性および二次性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局型強皮症；全身性エリテマトーデス、混合型結合組織疾患、および未分化結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性ミオパシー；リウマチ性多発筋痛症；どんな関節分布であれ特発性炎症性関節炎(arthritides)を含む若年性関節炎および関連症候群、およびリウマチ性熱およびその全身性合併症；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャーグ・ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発動脈炎、およびウイルス感染、過敏症反応、クリオグロブリン、およびパラプロテインに関連する脈管炎を含む脈管炎；背下部痛；家族性地中海熱、マックル・ウェルズ症候群、および家族性アイルランド熱(Familial Hibernian Fever)、キクチ病；薬剤誘発性関節痛(arthralgias)、腱炎(tendonitis)、およびミオパシー；

20

【0042】

3. 傷害[例えば運動傷害]または疾患が原因の筋骨格障害の疼痛および結合組織リモデリング：関節炎(arthritides)(例えばリウマチ性関節炎、骨関節症、痛風または結晶性関節症)、他の関節疾患(例えば椎間板変性または側頭下頸関節変性)、骨リモデリング疾患(例えば骨粗鬆症、ページェット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合型結合組織障害、脊椎関節症または歯周病(例えば歯周炎)；

30

【0043】

4. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応；植物および光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壞疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、血管浮腫、脈管炎、毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性両方の蜂巣炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病巣；固定薬疹を含む薬剤誘発性障害；

40

【0044】

5. 眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫性；網膜に影響する変性または炎症性障害；交感神経性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌、および細菌を含む感染；

【0045】

6. 胃腸管：舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性を含む食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、直腸炎、肛門搔痒症を含む大腸炎；セリアック病、過敏性腸症候群、および腸から離れて作用し得る食物関連アレルギー(例えば偏頭痛、鼻炎また

50

は湿疹)；

【0046】

7. 腹部：自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む肝炎；肝臓の線維症および硬変；胆囊炎；急性および慢性両方の膵炎；

【0047】

8. 尿生殖器：間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性(間質性)膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部膣炎；ペイロニー病；勃起不全(男女両方)；

【0048】

9. 同種移植片拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜の移植後または輸血後の急性および慢性拒絶反応；または慢性移植片対宿主病；

【0049】

10. C N S：アルツハイマー病およびCJDおよびn v CJDを含む他の認知症になる障害；アミロイド症；多発性硬化症および他の脱髓症候群；脳アテローム性動脈硬化症および脈管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節および骨疼痛、癌および腫瘍侵襲、糖尿病性、ヘルペス後、およびHIV関連ニューロパシーを含む神経障害性疼痛症候群を含む急性および慢性疼痛(中枢起源であれ末梢起源であれ、急性、間欠的または永続的)；ニューロサルコイドーシス；悪性、感染性または自己免疫性過程の中枢および末梢神経系合併症；

【0050】

11. 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質抗体症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性障害；

【0051】

12. 炎症性または免疫学的要素を有する他の障害；後天性免疫不全症候群(AIDS)、ハンセン病、セザリー症候群、および新生物隨伴症候群を含む；

【0052】

13. 心血管：冠血管および末梢循環に影響するアテローム性動脈硬化症；心膜炎；心筋炎、心筋サルコイドを含む炎症性および自己免疫性心筋症；虚血再灌流傷害；心内膜炎、弁膜炎、および感染性(例えば梅毒性)を含む大動脈炎；脈管炎；深部静脈血栓症および静脈瘤の合併症を含む静脈炎および血栓症を含む、近位および末梢静脈の障害；

【0053】

14. 腫瘍学：前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳腫瘍を含む一般的癌および骨髄(白血病を)ならびにホジキンおよび非ホジキンリンパ腫のようなリンパ増殖系に影響する悪性物；転移性疾患および腫瘍再発、および新生物隨伴症候群の予防を含む；および

【0054】

15. 胃腸管：セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、判定不能大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー、例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹。

【0055】

故に、本発明は、治療において使用するための、前記で定義の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

【0056】

好ましくは本発明の化合物は、ケモカイン受容体がC R T h 2受容体サブファミリーに属する疾患の処置に使用する。

【0057】

本発明の化合物で処置できる具体的疾患は喘息、鼻炎および、PGD₂またはその代謝物のレベルが増加している他の疾患である。本発明の化合物を喘息の処置に使用するのが

10

20

30

40

50

好みしい。

【0058】

さらなる局面において、本発明は、治療に使用するための薬剤の製造における、前記で定義の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0059】

さらなる局面において、本発明は、喘息および鼻炎の処置に使用されている薬剤(例えば吸入および経口ステロイド、吸入 2-受容体アゴニストおよび経口ロイコトリエン受容体アンタゴニスト)と組み合わせて使用するための薬剤の製造における、前記で定義の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

10

【0060】

本発明は、さらに、1種以上の列記した状態の処置のために、本発明の化合物もしくはそれらの薬学的に許容される塩、または本発明の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤を、他の1種以上の治療剤と、同時にまたは連続的にまたは組合せ製剤として投与することを含む、組合せ治療に関する。

【0061】

特に、炎症性疾患であるリウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、COPD、喘息およびアレルギー性鼻炎の処置のために、本発明の化合物を腫瘍壞死因子アルファ(TNF-α)阻害剤、例えば抗TNFモノクローナル抗体(例えばRemicade、CDP-870およびアダリムマブ)およびTNF受容体免疫グロブリン分子(例えばEnbrel)；局所適用であれ全身適用であれ非選択的シクロオキシゲナーゼ(COX)-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えばナプロキセン、フルルビプロフェン(flubiprofen)、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アザプロパゾン、ピラゾロン、例えばフェニルブタゾン、サリチレート、例えばアスピリン)、COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ(lum arocoxib)、パレコキシブおよびエトロコキシブ)；グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内、または関節内経路のいずれで投与するものであれ)；メトトレキサート、レフルノミド(lefunomide)；ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィンまたは他の非経腸または経口金製剤のような薬剤と組合せ得る。

20

【0062】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト、例えば；ジロートン；ABT-761；フェンレウトン；テポキサリン；Abbot-79175；Abbot-85761；N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド；2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドロゾン；メトキシテトラヒドロピラン、例えばZeneeca ZD-2138；化合物SB-210661；ピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物、例えばL-739,010；2-シアノキノリン化合物、例えばL-746,530；インドールおよびキノリン化合物、例えばMK-591、MK-886、およびBAY-x-1005の組合せに関する。

30

【0063】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、フェノチアジン-3-1s、例えばL-651,392；アミジノ化合物、例えばCGS-25019c；ベンズオキサラミン、例えばオンタゾラスト；ベンゼンカルボキシミドアミド、例えばBIIIL-284/260；および化合物、例えばザフィルカスト、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP-45715A)、およびBAY-x-7195から成る群から選択されるロイコトリエン(LT)B4、LTC4、LTD4、およびLTE4の受容体アンタゴニストとの組合せに関する。

40

50

【0064】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤、例えばテオフィリンおよびアミノフィリンを含むメチルキサンタニン；およびPDE4阻害剤およびアイソフォームPDE4Dの阻害剤、およびPDE5の阻害剤を含む選択的PDEアイソザイム阻害剤との組合せに関する。

【0065】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、経口的、局所的または非経腸的に適用するヒスタミン1型受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、およびミゾラスチンとの組合せに関する。

10

【0066】

本発明は、さらに、本発明の化合物と胃保護性ヒスタミン2型受容体アンタゴニストとの組合せに関する。

本発明は、さらに、本発明の化合物とヒスタミン4型受容体のアンタゴニストとの組合せに関する。

【0067】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、アルファ-1/アルファ-2アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経刺激剤、例えばプロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸トラマゾリン、および塩酸エチルノルエピネフリンとの組合せに関する。

20

【0068】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ムスカリ受容体(M1、M2、およびM3)アンタゴニストを含む抗コリン作動剤、例えばアトロピン、ヒヨスチン、グリコピロレート(glycopyrrrolate)、臭化イプラトロピウム；臭化チオトロピウム；臭化オキシトロピウム；ピレンゼビン；およびテレンゼビンとの組合せに関する。

【0069】

本発明は、さらに、本発明の化合物とベータ-アドレナリン受容体アゴニスト(ベータ受容体サブタイプ1-4を含む)、例えばイソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシリ酸ビトルテロール、およびピルブテロールとの組合せに関する。

30

【0070】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ナトリウムクロモグリケートおよびネドクロミルナトリウムを含むクロモンの組合せに関する。

【0071】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、インシュリン様増殖因子I型(IGF-1)模倣物の組合せに関する。

【0072】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、吸入グルココルチコイド、例えばフルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾンジプロピオネット、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネット、シクレソニド、およびモメタゾンフロエートの組合せに関する。

40

【0073】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)、すなわち、ストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、ならびにアグリカナーゼ；とりわけコラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメライシン-1(MMP-3)、ストロメライシン-2(MMP-10)、およびストロメライシン-3(MMP-11)およびMMP-9およびMMP-12の阻害剤の組合せに関する。

【0074】

50

本発明は、さらに、本発明の化合物とケモカイン受容体機能のモジュレーター、例えば CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 および CCR11 (C-C ファミリーについて); CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 および CXCR5 (C-X-C ファミリーについて) および C-X₃-C ファミリーについて CX₃CR1 のアンタゴニストの組合せに関する。

【0075】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、アルファ-、ベータ-、およびガンマ-インターフェロンを含む、サイトカインまたはサイトカイン機能のモジュレーター; サイトカインシグナル伝達経路上に作用する薬剤を含む、インターロイキン(IL)1 から 15 を含む IL、およびインターロイキンアンタゴニストまたは阻害剤との組合せに関する。 10

【0076】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、免疫グロブリン(Ig)または Ig 製剤またはアンタゴニストまたは Ig 機能を調節する抗体、例えば抗 IgE (オマリズマブ)との組合せに関する。

【0077】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、サリドマイドおよび誘導体、レチノイド、ジトラノール、およびカルシポトリオールを含む他の全身的または局所的に適用する抗炎症剤の組合せに関する。

【0078】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ベータ-ラクタム、フルオロキノロン、および吸入アミノグリコシドを含む抗菌剤; およびアシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル; アマンタジン、リマンタジン; リバビリン; ザナミビル(zanamavir)およびオセルタミビル(oseltamavir)を含む抗ウイルス剤; プロテアーゼ阻害剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、およびサキナビル; ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン; 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばネビラピン、エファビレンツとの組合せに関する。 20

【0079】

本発明は、さらに、本発明の化合物と心血管剤、例えばカルシウムチャネルブロッカー、ベータ-アドレナリン受容体ブロッカー、アンギオテンシン-変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシン-2受容体アンタゴニスト; 脂質低下剤、例えばスタチン、およびフィブロート; 血液細胞形態学、例えばペントキシフィリン; 血栓溶解剤、および血小板凝集阻害剤を含む抗凝血剤との組合せに関する。 30

【0080】

本発明は、さらに、本発明の化合物と CNS 剤、例えば抗鬱剤(例えばセルトラリン)、抗パーキンソン病剤(例えばデプレニル、L-ドーパ、Requip、Mirapex、MAOB 阻害剤、例えばセレギリン(selegiline)およびラサギリン、COMT 阻害剤、例えばTasmar、A-2 阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDA アンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニストおよび神経型一酸化窒素合成酵素の阻害剤)、および抗アルツハイマー病剤、例えばドネペジル、タクリン、COX-2 阻害剤、プロペントフィリンまたはメトリホナートとの組合せに関する。 40

【0081】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、中枢性および末梢性に作用する鎮痛剤、例えばオピオイドアナログおよび誘導体、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、アミトリptyline(amitriptyline)および他の抗鬱剤、および非ステロイド性抗炎症剤を含む急性および慢性疼痛の処置剤との組合せに関する。

【0082】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、非経腸的または局所的に投与する局所麻酔剤、例えばリグノカインとの組合せに関する。 50

【0083】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、(i)トリプターゼ阻害剤；(ii)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；(iii)インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤；(iv)IMPDH阻害剤；(v)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；(vi)カテプシン；(vii)MAPキナーゼ阻害剤；(viii)グルコース-6ホスフェートデヒドログナーゼ阻害剤；(ix)キニン-B._{sub1}.-およびB._{sub2}.-受容体アンタゴニスト；(x)抗痛風剤、例えば、コルヒチン；(xi)キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、アロプリノール；(xii)尿酸排泄促進剤、例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズプロマロン；(xiii)成長ホルモン分泌促進物質；(xiv)トランスフォーミング増殖因子(TGF)；(xv)血小板由来増殖因子(PDGF)；(xvi)線維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；(xvii)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；(xviii)カプサイシンクリーム；(xix)NKP-608C；SB-233412(タルネタント)；およびD-4418から成る群から選択されるタキニンNK._{sub1}.およびNK._{sub2}.受容体アンタゴニスト；(xx)UT-77およびZD-0892から成る群から選択されるエラスター阻害剤；(xxi)TNF変換酵素阻害剤(TACE)；(xxii)誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤(iNOS)または(xxiii)TH2細胞上に発現される化学誘引物質受容体相同分子(CRTH2アンタゴニスト)(xxiv)P38の阻害剤との組合せに関する。 10

【0084】

本発明の化合物はまた、ホルモン剤を含む抗骨粗鬆症剤、例えばラロキシフェン、およびビホスホネート、例えばアレンドロネートと組み合わせても使用できる。 20

【0085】

本発明の化合物はまた、骨関節症の既に存在する治療剤と組み合わせても使用できる。組み合わせる適当な薬剤は、標準非ステロイド性抗炎症剤(以後NSAID)、例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えばナプロキセン、フルルビプロフェン(フルルビプロフェン)、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、例えばフェニルブタゾン、サリチレート、例えばアスピリン、COX-2阻害剤、例えばセレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブおよびエトロコキシブ、鎮痛剤、および関節内治療、例えばコルチコステロイドおよびヒアルロン酸誘導体、および栄養補助食品、例えばグルコサミンと組み合わせても使用できる。 30

【0086】

本発明の化合物はまた、癌の処置のための既に存在する薬剤と組み合わせても使用できる。組み合わせて使用する適当な薬剤は以下を含む：

(i)内科的腫瘍学において使用される抗増殖性/抗新生物剤およびそれらの組合せ、例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、窒素マスター、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソウレア)；代謝拮抗剤(例えば抗葉酸剤、例えば5-フルオロウラシルおよびテガフルールのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタビンおよびパクリタキセル；抗腫瘍抗生物質(例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン)；有糸分裂阻害剤(例えばビンクリスチシン、ビンプラスチシン、ビンデシンおよびビノレルビンのようなビンカアルカロイドならびにタキソールおよびタキソテールのようなタキソイド)；およびトポイソメラーゼ阻害剤(例えばエトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシンのようなエピポドフィロトキシン)；(ii)細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン)、エストロゲン受容体下方調節剤(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(40 50

例えばゴセレリン、ロイプロレリンおよびブセレリン)、プロゲストゲン(例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン)および5'-レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステリド；
 (iii)癌細胞浸潤を阻害する薬剤(例えばマリマstattのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤およびウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤)；
 (iv)増殖因子機能の阻害剤、例えば増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体(例えば抗erb b 2 抗体トラスツマブおよび抗erb b 1 抗体セツキシマブ[C 225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮細胞増殖因子ファミリーの阻害剤(例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI-1033))、例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤および例えば肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤を含む阻害剤；

【0087】

(v)抗血管形成剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤(例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、化合物、例えば国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856およびWO 98/13354に記載の薬剤)および他の機能で作用する化合物(例えばリノミド(linomide)、インテグリンv3機能の阻害剤およびアンジオスタチン)；

(vi)血管傷害剤、例えばコンブレタスタチンA4および国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434およびWO 02/08213に記載の化合物；

(vii)アンチセンス治療、上記の標的に対する治療、例えばISIS-2503、抗rasアンチセンス；

(viii)例えば異常遺伝子、例えば異常p53または異常B R C A 1またはB R C A 2を置き換えるための方法、G D E P T(遺伝子指向酵素プロドラッグ治療)法、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するおよび化学療法または放射線療法に対する患者耐性を増加させるための方法、例えば多剤耐性遺伝子治療を含む、遺伝子治療法；および

(ix)例えば、サイトカイン、例えばインターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクションのような、例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるためのエキソビオおよびインビオ法、T細胞アネルギーを低下させる方法、トランスフェクトした免疫細胞、例えばサイトカイントランスフェクト樹状細胞を使用した方法、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用した方法、および抗イディオタイプ抗体を使用した方法を含む、免疫治療法。

【0088】

さらなる局面において、本発明は、C R T h 2受容体活性の調節が有益であるヒト疾患または状態の処置用薬剤の製造における、前記で定義の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0089】

本明細書の文脈内で、特に反する指示がない限り、用語“治療”はまた“予防”も含む。用語“治療的”および“治療的に”もこれに応じて解釈すべきである。

【0090】

本発明はさらに、PGD2またはその代謝物が仲介する疾患(ここで、プロスタノイドがその受容体(とりわけC R T h 2)受容体に結合する)を処置する方法であって、患者に治療的有効量の前記で定義の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0091】

本発明はまた、炎症性疾患、とりわけ乾癬を有するまたは危険性がある患者における、該疾患の処置方法であって、患者に、前記で定義の治療的有効量の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法を提供する。

【0092】

上記の治療的使用について、投与する用量は、もちろん、用いる化合物、投与形態、望む処置および適応される障害に依存して変化する。

【0093】

上記の治療的使用について、投与する用量は、もちろん、用いる化合物、投与形態、望む処置および適応される障害に依存して変化する。

【0094】

式(I)の化合物、それらのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩および溶媒和物は、それ自体で投与できるが、一般に、式(I)化合物 / 塩 / 溶媒和物(活性成分)が薬学的に許容されるアジュvant、希釈剤または担体と混合されている医薬組成物の形で投与する。投与形態に依存して、医薬組成物は、好ましくは0.05から99%w(重量%)、より好ましくは0.05から80%w、さらに好ましくは0.10から70%w、およびなお好ましくは0.10から50%wの活性成分を含み、全重量パーセントは総組成物に基づく。

【0095】

本発明はまた、前記で定義の式(I)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュvant、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物に関する。

【0096】

本医薬組成物は、局所的(例えば肺および/または気道にまたは皮膚に)溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカンエアロゾルおよび乾燥粉末製剤の形で; または全身的に、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ、粉末または顆粒の形での経口投与により、または溶液または懸濁液での非経腸投与により、または皮下投与または、坐薬の形での直腸投与により、または経皮的に投与できる。好ましくは本発明の化合物は経口投与する。

【0097】

本発明を、ここで、以下の非限定的実施例により説明し、特記しない限り、以下が適用される:

(i)示すとき、¹H NMRデータは、主要構造決定的プロトンについての 値の形で引用し、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で示し;

(ii)マススペクトル(MS): 一般に親マスを示すイオンのみを報告し、特記しない限りマスイオンは正マスイオン-(M+H)⁺に言及し;

(iii)実施例および方法の表題化合物はAdvanced Chemical Development Inc, CanadaからのACD/nameおよびACD/name batch(version 6.0)を使用して命名し;

(iv)特記しない限り、逆相HPLCをSymmetry, NovaPakまたはEx-Terra逆相シリカカラムを使用して行い;

(v)溶媒をMgSO₄またはNa₂SO₄で乾燥させ;

(vi)以下の略語を使用する:

10

20

30

40

【表1】

| | | |
|-------------------------------------|--|----|
| a q | 水性 | |
| D C M | ジクロロメタン | |
| D M F | N,N-ジメチルホルムアミド | |
| エーテル | ジエチルエーテル | |
| E t O A c | 酢酸エチル | |
| E t O H | エタノール | |
| h | 時間 | |
| H A T U | O-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート | 10 |
| H C 1 | 塩酸 | |
| S C X | スルホン酸樹脂 | |
| N a O H | 水酸化ナトリウム | |
| K ₂ C O ₃ | 炭酸カリウム | |
| K O H | 水酸化カリウム | |
| M e O H | メタノール | |
| N a H C O ₃ | 炭酸水素ナトリウム | |
| N M P | N-メチルピロリジン | |
| P d (d p p f) C 1 ₂ | [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウ ム(II)、ジクロロメタンとの複合体 | 20 |
| P d ₂ d b a ₃ | ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) | |
| R P H P L C | 逆相高速液体クロマトグラフィー | |
| R T | 室温 | |
| T F A | トリフルオロ酢酸 | |
| T H F | テトラヒドロフラン | |

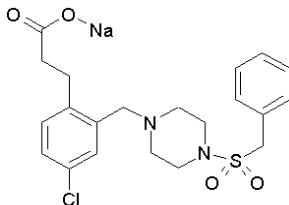
【実施例】

【0098】

実施例1

3-(2-{[4-(ベンジルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル}-4-クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム

【化16】



(i) 4-クロロ-2-ホルミルフェニルトリフルオロメタンスルホネート

フェニルトリフリメート(triflimide)(T f₂ N P h)(3.05 g)を、5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.13 g)およびトリエチルアミン(1.2 ml)のD M F(5 ml)溶液に少しづつ添加し、4時間攪拌した。反応を水でクエンチし、次いでエーテルで抽出した。エーテル層を水、塩水で洗浄し、次いで乾燥させ(M g S O₄)、減圧下蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤4:1、次いで2:1石油/D C M)で精製し副題化合物を得る、収率1.89 g

¹H NMR CDCl₃: 10.23(1H, s), 7.97(1H, d), 7.67(1H, dd), 7.36(1H, d)。

【0099】

(ii)(2E)-3-(4-クロロ-2-ホルミルフェニル)アクリル酸メチル

アクリル酸メチル(1 ml)、工程(i)の生成物(1.36 g)、トリエチルアミン(1.3 ml)

30

10

20

30

40

50

および P d (d p p f) C l ₂ (3 5 mg) の T H F (4 ml) 中の混合物を還流で 8 時間加熱した。水を添加し、エーテルで抽出した。エーテル層を水、塩水で洗浄し、次いで乾燥させ (M g S O ₄)、減圧下蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィー (溶離剤 2 : 1 石油 / エーテル) で精製し、副題化合物を得た、収量 4 1 0 mg

¹H NMR CDCl ₃: 10.27(1H, s), 8.44(1H, d), 7.86(1H, s), 7.59(2H, d), 6.38(1H, d), 3.84(3H, s)。

【 0 1 0 0 】

(iii) 3 - [4 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン酸メチル

工程(iii)の生成物 (3 9 0 mg)、5 % 白金 / 炭素 (1 5 1 mg) の E t O A c (1 0 ml) 中の混合物を 4 気圧の水素下、2 日間攪拌した。反応を濾過し、濾液を減圧下受発させて、副題化合物を黄色油状物として得た (3 7 6 mg)。

¹H NMR CDCl ₃: 7.39(1H, d), 7.22(1H, dd), 7.12(1H, d), 4.70(2H, s), 4.63(3H, s), 2.97(2H, t), 2.66(2H, t)。

【 0 1 0 1 】

(iv) 3 - [4 - クロロ - 2 - (クロロメチル)フェニル]プロパン酸メチル

メタンスルホニルクロライド (0.1 8 ml) を工程(iii)の生成物 (4 3 7 mg) およびトリエチルアミン (0.4 ml) の D C M (4 ml) 溶液に添加し、3 時間攪拌した。水を添加し、混合物を D C M で抽出した。有機相を乾燥させ (M g S O ₄)、減圧下蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィー (溶離剤 1 : 2 石油 / エーテル) で精製して、副題化合物を得た、収量 2 7 3 mg。

¹H NMR CDCl ₃: 7.34(1H, d), 7.24(1H, dd), 7.16(1H, d), 4.60(2H, s), 3.69(3H, s), 3.03(2H, t), 2.66(2H, t)。

【 0 1 0 2 】

(iv a) (3 - (4 - クロロ - 2 - {[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}フェニル)プロパン酸メチル)

メシレートも得られた、収量 1 7 0 mg。

¹H NMR CDCl ₃: 7.39(1H, d), 7.33(1H, dd), 7.20(1H, d), 5.28(2H, d), 3.67(3H, s), 3.01(3H, s), 3.0(2H, t), 2.64(2H, t)。

¹H NMR CDCl ₃: 7.41-6.91(8H, m), 4.21(3H, s), 4.14(2H, q), 3.66(2H, s), 3.12(4H, t), 2.93(2H, t), 2.58(2H, t), 2.40(4H, t), 1.26(3H, t)。

【 0 1 0 3 】

(v) 4 - (ベンジルスルホニル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

トリエチルアミン (6 ml) を、攪拌しているピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (7.75 g) およびベンジルスルホニルクロライド (7.92 g) の D C M 溶液に添加し、次いで、一晩攪拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残渣を E t O A c に溶解し、水で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄)、減圧下蒸発させて、副題化合物を白色固体として得た、収量 1 5.3 6 g

M S : E S I (- v e) 3 3 9 (M - H)

【 0 1 0 4 】

(vi) 1 - (ベンジルスルホニル)ピペラジン

T F A (1 0 ml) を、工程(v)の生成物 (1 5.3 6 g) の D C M (2 0 ml) 溶液に添加し、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して油状物を得て、それを、次いでジエチルエーテルでトリチュレートして、ピンク色固体を得た、収量 5.6 1 g。

¹H NMR DMSO-D6: 8.74(1H, s, br), 7.46-7.39(5H, m), 4.55(2H, s), 3.29(4H, t), 3.09(4H, t)。

【 0 1 0 5 】

(vii) 3 - (2 - {[4 - (ベンジルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)プロパン酸メチル

工程(iv)の生成物 (3 5 mg)、工程(iv a)の生成物 (1 7 0 mg)、工程(vi)の生成物 (2 9 3 mg) および K ₂ C O ₃ (2 4 1 mg) のエタノール (4 ml) 中の混合物を 2.5 日間攪拌した。

10

20

30

40

50

水性塩化アンモニウムを添加し、反応を D C M で抽出し、乾燥させ (M g S O₄)、減圧下蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤 2 : 3 石油 / エーテル)で精製して、副題化合物をメチルおよびエチルエステルの混合物として得た、収量 206 mg。

【0106】

(viii) 3 - (2 - {[4 - (ベンジルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)プロパン酸ナトリウム

工程(vii)の生成物 (204 mg)、N a O H (0.44 ml)、T H F (2 ml)、メタノール (2 ml)の溶液を 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣をエーテルで洗浄し、次いで、M e C N / M e O H から再結晶して、表題化合物を白色固体として得た、収量 185 mg。

¹H NMR DMSO-D₆: 7.42-7.14(8H, m), 4.41(2H, s), 3.49(2H, s), 3.14(4H, s), 2.78(2H, t), 2.41(4H, s), 2.08(2H, t)。 10

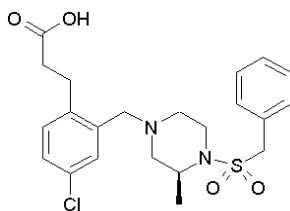
MS:ESI(+ve)439(M+1)

【0107】

実施例 2

3 - (2 - {[[(3S) - 4 - (ベンジルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル]メチル} - 4 - クロロフェニル)プロパン酸

【化17】



(i)(3S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

トリエチルアミン (2.85 ml) を、(S) - 2 - メチルピペラジン (1 g) のメタノール (2.5 ml) に添加し、その後 B O C 無水物 (2.18 g) を少しづつ添加した。反応混合物を 17 時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。水を残渣に添加し、E t O A c (x 3) で抽出し、乾燥させ (M g S O₄)、減圧下蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤 E t O A c、次いで 9 : 1 : 1 E t O A c : M e O H : N H₃) で精製して、副題化合物を無色油状物として得た、収量 1.3 g。 20

¹H NMR C D C l₃: 4.04-3.82(2H, m), 2.95(1H, d), 2.81-2.66(3H, m), 2.48-2.32(1H, m), 1.47(9H, s), 1.05(3H, d)。 30

【0108】

(ii)(3S) - 4 - (ベンジルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

工程(i)の生成物 (650 mg)、K₂ C O₃ (1.15 g)、D C M (6 ml) および水 (6 ml) の混合物を激しく攪拌した。ベンジルスルホニルクロライド (992 mg) を 2 分にわたり少しづつ添加し、次いで、4.5 時間攪拌した。反応を D C M で希釈し、水で洗浄し、塩水、乾燥させ (M g S O₄)、減圧下蒸発させて、副題化合物を白色固体として得た、収量 1.06 g。 40

¹H NMR C D C l₃: 7.38(5H, s), 4.20(2H, d), 4.04-3.82(2H, m), 2.95(1H, d), 2.81-2.66(3H, m), 2.48-2.32(1H, m), 1.47(9H, s), 1.05(3H, d)。

【0109】

(iii)(2S) - 1 - (ベンジルスルホニル) - 2 - メチルピペラジン、トリフルオロ酢酸塩 副題化合物を、実施例 1 工程(vi)の方法により、工程(ii)の生成物を使用して製造し、オフホワイト色固体を得た、収量 1.03 g。

¹H NMR C D C l₃: 7.41(5H, s), 4.24(2H, d), 4.11-3.98(1H, m), 3.4-3.26(2H, m), 3.11(1H, d), 2.97(2H, s), 2.81-2.65(1H, m), 1.32(3H, d)。

【0110】

(iv) 3 - (4 - クロロ - 2 - {[[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}フェニル)プロパン酸メ

チル

メタンスルホニルクロライド(0.39ml)を、実施例1 工程(iii)の生成物(946mg)およびトリエチルアミン(0.85ml)のDCM(10ml)溶液に添加し、次いで、3時間攪拌した。水を添加し、混合物をDCM(x3)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下蒸発させて、実施例1 工程(iv)および(iv a)のクロライドおよびメシレートの2.5:1 混合物を得た。混合物を精製せずに直接使用した。

【0111】

(v) 3-(2-[(3S)-4-(ベンジルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-4-クロロフェニル)プロパン酸メチル

工程(iv)からの生成物(200mg)、工程(iii)の生成物(332mg)およびK₂CO₃(263mg)のDMF(5ml)中の混合物をフラスコに入れ、2.5日間攪拌した。反応を水で希釈し、EtOAc(x3)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤3:2、次いで2:3 イソヘキサン:エーテル)で精製し、副題化合物を無色油状物として得た、収量211mg。

¹H NMR CDCl₃: 7.39(5H, s), 7.28-7.14(2H, m), 7.09(1H, d), 4.19(2H, d), 3.92-3.81(1H, m), 3.67(3H, m), 3.43-3.3(2H, m), 3.27-3.18(1H, m), 3.09(1H, td), 2.97(2H, t), 2.65-2.55(3H, m), 2.52(1H, d), 2.14(1H, dd), 1.93(1H, td), 1.24(3H, d)。

【0112】

(vi) 3-(2-[(3S)-4-(ベンジルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-4-クロロフェニル)プロパン酸

表題化合物を実施例1 工程(viii)の方法により製造した。生成物を逆相HPLCで単離した。

¹H NMR DMSO-D6: 7.45-7.33(5H, m), 7.3(1H, s), 7.23(2H, s), 4.46-4.33(2H, m), 3.84-3.71(1H, m), 3.48-3.25(3H, m), 3.06(1H, t), 2.86(2H, t), 2.63-2.39(4H, m), 2.21(1H, dd), 1.99-1.86(1H, m), 1.17(3H, d)。

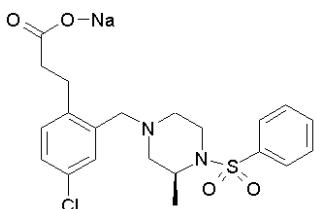
MS:APCI(+ve)451(M+H)

【0113】

実施例3

3-(4-クロロ-2-[(3S)-3-メチル-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)プロパン酸ナトリウム

【化18】



(i)(3S)-3-メチル-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例2 工程(i)の生成物(0.65g)をDCMに溶解しトリエチルアミン(1.36ml)を添加し、その後ベンゼンスルホニルクロライド(0.5ml)を滴下し、次いで、24時間攪拌した。さらにベンゼンスルホニルクロライド(0.15ml)を添加し、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで精製し(溶離剤8:2 イソヘキサン:EtOAc)、副題化合物を薄黄色固体として得た、収量1g。

¹H NMR CDCl₃: 7.81(2H, dt), 7.62-7.47(3H, m), 4.17-4.07(2H, m), 3.86-3.71(1H, m), 3.62(1H, d), 3.12(1H, dt), 3.04-2.88(1H, m), 2.87-2.7(1H, m), 1.42(9H, s), 1.01(3H, d)。

【0114】

(ii)(2S)-2-メチル-1-(フェニルスルホニル)ピペラジン

副題化合物を実施例1 工程(vi)の方法により工程(i)の生成物を使用して製造した。

10

20

30

40

50

¹H NMR CDCl₃: 7.81(2H, d), 7.64(1H, t), 7.56(2H, t), 4.41-4.28(1H, m), 3.86(1H, d), 3.58-3.4(1H, m), 3.33(1H, d), 3.14(2H, s), 3.06-2.9(1H, m), 1.23(3H, d)。

【0115】

(iii) 3 - (4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} フェニル) プロパン酸メチル

副題化合物を実施例2 工程(v)の方法により、実施例2 工程(iv)および工程(ii)の生成物の生成物を使用して製造した。

¹H NMR CDCl₃: 7.82(2H, d), 7.62-7.45(3H, m), 7.23-7.05(3H, m), 4.17-4.05(1H, m), 3.65(3H, s), 3.62-3.58(1H, m), 3.44-3.28(2H, m), 3.19(1H, td), 2.96(2H, t), 2.68(1H, d), 2.63-2.48(3H, m), 2.21(1H, dd), 2.03(1H, td), 1.12(3H, d)。

10

【0116】

(iv) 3 - (4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} フェニル) プロパン酸ナトリウム

表題化合物を実施例1 工程(viii)の方法により製造した。生成物を逆相HPLCで単離した。

¹H NMR DMSO-D6: 7.8(2H, d), 7.68(1H, t), 7.61(2H, t), 7.24(1H, s), 7.18(2H, s), 4.03-3.94(1H, m), 3.57(1H, d), 3.35(2H, s), 3.11(2H, t), 2.75(2H, t), 2.64(1H, d), 2.15(2H, t), 2.0(1H, dd), 1.89(1H, td), 1.03(3H, d)。

MS:APCI(+ve)437(M+H)

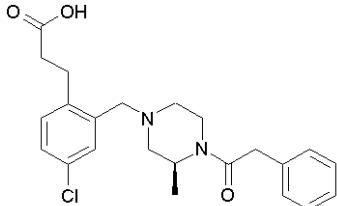
20

【0117】

実施例4

3 - (4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} フェニル) プロパン酸

【化19】



30

(i) (3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

副題化合物を実施例2 工程(ii)の方法により、実施例2 工程(i)の生成物、フェニルアセチルクロライドおよびK₂CO₃の代わりにNaHCO₃を塩基として使用して、製造した。

¹H NMR CDCl₃: 7.32(2H, t), 7.28-7.18(3H, m), 4.87-4.76(1H, m), 4.49-4.38(1H, m), 4.18-3.92(1H, m), 3.87-3.68(2H, m), 3.01-2.81(2H, m), 2.8-2.68(1H, m), 2.62-2.5(1H, m), 1.45(9H, s), 1.18-1.05(3H, m)。

【0118】

(ii) (2S) - 2 - メチル - 1 - (フェニルアセチル) ピペラジン

40

副題化合物を実施例1 工程(vi)の方法により、工程(i)の生成物を使用して製造した。

¹H NMR CDCl₃: 7.32(2H, t), 7.27-7.15(3H, m), 4.84-4.64(1H, m), 4.55-4.32(1H, m), 4.06-3.87(1H, m), 3.75(2H, s), 3.27-3.13(2H, m), 3.05(1H, dd), 2.83(1H, td), 1.15(3H, d)。

【0119】

(iii) 3 - (4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル} フェニル) プロパン酸メチル

副題化合物を実施例1 工程(vi)の方法により、工程(i)の生成物を使用して製造した。

50

¹H NMR CDCl₃: 7.32(2H, t), 7.27-7.18(4H, m), 7.17(1H, d), 7.1(1H, d), 4.83-4.74(1H, m), 4.44(1H, d), 4.06-3.98(1H, m), 3.71(2H, s), 3.66(3H, s), 3.57-3.5(1H, m), 3.42-3.16(2H, m), 2.98(2H, t), 2.95-2.86(1H, m), 2.81-2.73(1H, m), 2.68-2.53(3H, m), 2.2-2.13(1H, m), 2.05-1.92(1H, m), 1.85-1.76(1H, m)。

MS:ESI(+ve)429(M+H)

【0120】

(iv) 3 - (4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルアセチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル)プロパン酸

表題化合物を実施例1 工程(viii)の方法により、工程(iii)の生成物を使用して製造した。

¹H NMR CDCl₃: 7.32-7.28(3H, m), 7.25-7.16(5H, m), 4.59-4.50(1H, m), 4.23-4.15(1H, m), 3.77-3.62(2H, m), 3.41(2H, q), 3.11(1H, t), 2.88(2H, t), 2.8-2.55(2H, m), 2.48(2H, t), 2.05(1H, dd), 1.85(1H, dd), 1.13-1.05(3H, m)。

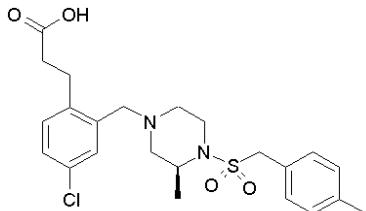
MS:ESI(+ve)415(M+H)

【0121】

実施例5

3 - [4 - クロロ - 2 - {[(3S) - 3 - メチル - 4 - [(4 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル]メチル}フェニル]プロパン酸

【化20】



(i) (3S) - 3 - メチル - 1 - (トリフェニルメチル) - ピペラジン

(S) + - 2 - メチルピペラジン(10g)をアセトニトリル(140mL)に溶解し、5-10に冷却し、そこでトリエチルアミン(35mL)を添加し、その後トリチルクロライド(27.9g)のDCM(80mL)を滴下した。反応を1時間、RTで攪拌した。得られるスラリーを約0に冷却し、次いで濾過した。濾液を真空で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(シリカ、溶離剤として0-1%MeOH/DCM)、次いでエーテルでトリチュレーして精製し、副題化合物を白色固体として得た、収量29.8g。

¹H NMR CDCl₃: 7.49-7.37(6H, m), 7.26(6H, t), 7.15(3H, t), 3.38-3.28(1H, m), 3.22(1H, dd), 3.11-2.99(3H, m), 1.74-1.6(1H, m), 1.44-1.3(1H, m), 1.11(3H, d)。

【0122】

(ii)(2S) - 1 - ピペラジンカルボン酸、2 - メチル - 4 - (トリフェニルメチル) - 1, 1 - ジメチルエチルエステル

トリエチルアミン(24.3mL)をパートa)の生成物(29.8g)のメタノール(350mL)溶液に添加した。BOC無水物(19g)を次いで反応混合物に添加し、一晩攪拌した。

溶媒を減圧下蒸発させた。残渣をEtOAcおよび飽和塩水の間に分配した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、次いで真空で濃縮し、副題化合物を泡状物として得た、収量、35g。

¹H NMR(CDCl₃) 7.49-7.16(15H, m), 4.13(1H, t), 3.74(1H, d), 3.33(1H, t), 2.97(4H, m), 1.68(3H, dd)および1.33(9H, s)。

【0123】

(iii)(2S) - 2 - メチル - 1 - ピペラジンカルボン酸 - 1, 1 - ジメチルエチルエステル

2M HCl(50mL)を、パートb)の生成物(34g)のエタノール(1500mL)溶液に滴下し、反応を1.5時間攪拌した。固体NaHCO₃(8.4g)を添加し、1時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカ、溶離剤として5-10%MeOH/DCM)で精製して副産物を除き、次いで10%MeOH/DCMで輸出し

10

20

30

40

50

て、副題化合物を得た、収量 16.5 g。

¹H NMR(CDCl₃) 4.51(1H, t), 4.07(1H, d), 3.46-3.33(2H, m), 3.21(1H, d), 3.09(1H, dd), 2.88(1H, td) および 1.49-1.43(12H, m)。

【0124】

(iv) (2S)-4-[5-クロロ-2-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ベンジル]-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

副題化合物を実施例 2 工程(v)の方法により、実施例 2 工程(iv)の生成物および工程(iii)の生成物を使用して製造した。

¹H NMR(CDCl₃) 7.28-7.26(1H, m), 7.19(1H, dd), 7.11(1H, d), 4.25-4.16(1H, m), 3.80(1H, d), 3.67(3H, s), 3.4(2H, q), 3.09-2.95(3H, m), 2.7(1H, d), 2.67-2.57(3H, m), 2.2(1H, dd), 1.9(1H, td), 1.46(9H, s), 1.20(3H, d)。

【0125】

(v) 3-(4-クロロ-2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)プロパン酸メチル、TFA 塩

副題化合物を実施例 1 工程(vi)の方法により工程(iv)の生成物を使用して製造した。

¹H NMR(CDCl₃) 7.44-7.4(2H, m), 7.24(1H, s), 4.5(1H, d), 4.45(1H, d), 4.01-3.91(1H, m), 3.76-3.52(6H, m), 3.62(3H, s), 2.95(2H, t), 2.78(2H, t), 1.48(13H, d)。

【0126】

(vi) 3-[4-クロロ-2-[(3S)-3-メチル-4-[(4-メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]プロパン酸メチル

工程(v)の生成物(360 mg)を DCM(5 ml)に溶解し、その後 NaHCO₃(218 mg)の水(5 ml)溶液を添加した。(4-メチルフェニル)メタンスルホニルクロライド(280 mg)を少しずつ添加し、1日攪拌し、次いでさらに NaHCO₃ およびスルホニルクロライドを添加し、全体で3日間攪拌した。反応を水で希釈し、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を洗浄し(塩水)、乾燥させ(MgSO₄)、次いで減圧下濃縮して、副題化合物を薄黄色油状物として得た、収量 210 mg。

MS:ESI(+ve)479(M+H)

【0127】

(vii) 3-[4-クロロ-2-[(3S)-3-メチル-4-[(4-メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]プロパン酸

表題化合物を実施例 1 工程(viii)の方法により工程(vi)の生成物を使用して製造した。

¹H NMR CD₃OD: 7.31(2H, d), 7.25(1H, s), 7.22-7.15(4H, m), 4.26(2H, s), 3.77-3.62(2H, m), 3.41(2H, q), 3.11(1H, t), 2.88(2H, t), 2.8-2.55(2H, m), 2.48(2H, t), 2.34(3H, s), 2.05(1H, dd), 1.85(1H, dd), 1.13-1.05(3H, m)。

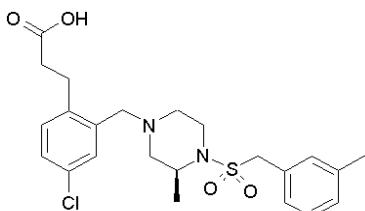
MS:ESI(+ve)415(M+H)

【0128】

実施例 6

3-[4-クロロ-2-[(3S)-3-メチル-4-[(3-メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]プロパン酸

【化21】



(i) 3-[4-クロロ-2-[(3S)-3-メチル-4-[(3-メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]プロパン酸メチル

実施例 5 工程(v)の生成物(400 mg)を DCM(5 ml)に溶解し、その後 K₂CO₃(

10

20

30

40

50

5 2 0 mg)の水(4 ml)溶液を添加した。(3-メチルフェニル)メタンスルホニルクロライド(307 mg)を少しづつ添加し、2時間攪拌した。反応を水で希釈し、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を洗浄し(塩水)、乾燥させ(MgSO₄)、次いで減圧下濃縮して、副題化合物を得た、収量190 mg。

MS:ESI (+ve) 479 (M+H)

【 0 1 2 9 】

(ii) 3 - [4 - クロロ - 2 - ((3 S) - 3 - メチル - 4 - [(3 - メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン - 1 - イル}メチル)フェニル]プロパン酸

表題化合物を実施例 1 工程(viii)の方法により工程(i)の生成物を使用して製造した。

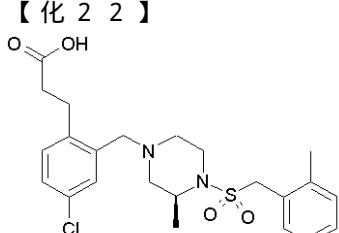
¹H NMR CD₃OD: 7.40(1H, t), 7.42-7.38(2H, m), 7.3-7.2(4H, m), 4.44-4.34(3H, m), 4.19-4.09(2H, m), 3.56(1H, d), 3.43-3.27(2H, m), 3.15(1H, d), 3.03-2.89(3H, m), 2.83(2H, t), 2.78-2.75(1H, m), 2.36(3H, s), 1.3(3H, d).

MS:ESI (+ve) 465 (M+H)

【 0 1 3 0 】

実施例 7
3 - [4 - クロロ - 2 - ((3 S) - 3 - メチル - 4 - [(2 - メチルベンジル)スルホニル]

ピペラジン



(i) 3-[4-クロロ-2-((3S)-3-メチル-4-[(2-メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]メチル)フェニル]プロパン酸メチル

副題化合物を実施例 5 工程(vi)の方法により実施例 5 工程(v)の生成物および(2-メチルフェニル)メタンスルホニルクロライドを使用して製造した。

MS:ESI (+ve) 479 (M+H)

【 0 1 3 1 】

(ii) 3-[4-クロロ-2-((3S)-3-メチル-4-[(2-メチルベンジル)スルホニル]ピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]プロパン酸

表題化合物を実施例 1 工程(viii)の方法により工程(i)の生成物を使用して製造した。

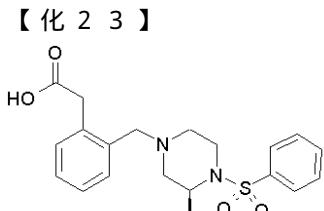
¹H NMR CD₃OD: 7.46(1H, d), 4.21-4.09(2d), 3.09(1H, dd), 3

MS:APCI (+ve)

【 0 1 3

実施例 8
(2 - { [(3 S) - 3 - メチル - 4 - (フェニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル }

フェニル)



(i) [2-(ブロモメチル)フェニル]酢酸エチル

アセチルプロマイド(1ml)を、エタノール(10ml)に0で滴下し、5分攪拌した。3-イソクロマノン(0.56g)を添加し、次いで、RTに到達させ、16時間攪拌した。溶媒を減圧下蒸発させて、副題化合物を得た、収量257mg。

¹H NMR(CDCl₃) 7.40 - 7.20(4H, m), 4.60(2H, s), 4.16(2H, q), 3.79(2H, s), 1.26(3H, t)。

【0133】

(ii)(2-{[(3S)-3-メチル-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)酢酸

[2-(ブロモメチル)フェニル]酢酸エチル(257mg)、実施例2工程(ii)の生成物(266mg)、エタノール(2ml)およびトリエチルアミン(0.28ml)をフラスコに入れ、60で4時間加熱し、次いでRTに冷却し、溶媒を減圧下蒸発させた。反応混合物をEtOAcおよび水に分配した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、次いで減圧下濃縮した。残渣をSCX樹脂により精製して、エステルを得た。エステルをTHF(2ml)および25%NaOH(1ml)の混合物に溶解し、次いで1時間、57で攪拌した。反応混合物をRTに冷却し、次いで酢酸(10ml)で酸性化し、次いで、減圧下濃縮した。残渣をRPHP LCで精製して、表題化合物を白色泡状物として得た、収量59mg。

¹H NMR DMSO-D₆: 7.79(2H, m), 7.71-7.58(3H, m), 7.24-7.13(4H, m), 3.98(1H, s), 3.72(1H, d), 3.65(1H, d), 3.52(1H, d), 3.41(1H, d), 3.33(1H, m), 3.27(1H, d), 3.05(1H, dt), 2.56(1H, m), 2.0(1H, dd), 1.8(1H, td), 1.0(3H, d)。

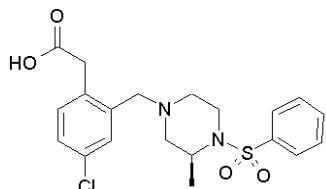
MS:APCI(-ve)387(M-H)

【0134】

実施例9

(4-クロロ-2-{[(3S)-3-メチル-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)酢酸

【化24】



(i) 4-クロロ-1-(クロロメチル)-2-ヨードベンゼン

ボラン(2.4ml、THF中1M溶液)を、4-クロロ-2-ヨード安息香酸(2.4g)のTHF(1.5ml)溶液に添加し、50で1時間加熱し、次いでRTに冷却した。反応混合物をメタノールでクエンチし、次いで、減圧下濃縮(メタノールと2回共沸)して、白色固体を得た。固体をDCM(2.0ml)に溶解し、DMF(1ml)を添加し、その後塩化チオニル(0.93ml)を滴下して、次いで1時間攪拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残渣をジエチルエーテルおよび水性NaHCO₃に分配した。有機相を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、次いで減圧下濃縮して、副題化合物を得た、収量2.4g。特徴付けせずに直接使用した。

【0135】

(ii)(4-クロロ-2-ヨードフェニル)酢酸

工程(i)からの生成物(2.4g)をDMF(8ml)に溶解した。ナトリウムシアニド(0.81g)を添加し、反応混合物を3時間、RTで攪拌した。氷を添加し、固体が形成され、それを濾過した。固体を水性KOH(1.4ml 水中2.65g)に溶解し、100で24時間加熱し、次いでRTに冷却した。反応混合物をエーテルで洗浄し、次いで酸性化し、EtOAc(x2)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、次いで減圧下濃縮して、副題化合物を黄色固体1.93gとして得た。

¹H NMR(CDCl₃) 7.85(1H, d), 7.32(1H, dd), 7.22(1H, d), 3.83(2H, s)。

【0136】

10

20

30

40

50

(iii)(4-クロロ-2-ヨードフェニル)酢酸メチル

トリメチルシリルクロライド(2ml)を工程(ii)からの生成物(1.93g)のMeOH(50ml)溶液に添加し、次いで、48時間攪拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤ジエチルエーテル)で精製し、副題化合物を黄色油状物として得た、収量1.93g

¹H NMR CDCl₃: 7.84(1H, d), 7.31(1H, dd), 7.21(1H, d), 3.78(2H, s), 3.72(3H, s)

。

【0137】

(iv)(4-クロロ-2-ビニルフェニル)酢酸メチル

工程(iii)からの生成物(1.94g)、ビニルトリブチル錫(2.19ml)、テトラキスパラジウムトリフェニルホスフィン(0)(0.36g)およびトルエン(10ml)をフラスコに入れ、85で1時間、次いで110で16時間加熱した。反応混合物をRTに冷却し、溶媒を減圧下蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤0-5%ジエチルエーテル:ヘキサン)で精製し、副題化合物を黄色油状物として得た、収量1.05g

¹H NMR CDCl₃: 7.48(1H, d), 7.21(1H, dd), 7.14(1H, d), 6.86(1H, dd), 5.66(1H, d), 5.39(1H, dd), 3.68(3H, s), 3.66(2H, s)。

【0138】

(v)(4-クロロ-2-ホルミルフェニル)酢酸メチル

N-メチル-モルホリンN-オキシド(0.7g)および四酸化オスミウム(3ml、水中50%溶液)を、3級ブタノール(29ml)、THF(9.7ml)および水(2.9ml)中の工程(iv)からの生成物(1.05g)の混合物に添加した。反応を1時間攪拌し、次いで飽和水性NaHCO₃(50ml)に注ぎ、エーテルで抽出した(x3)。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、次いで減圧下濃縮して、副題化合物を黄色油状物として得た、収量0.71g。

¹H NMR CDCl₃: 10.07(1H, s), 7.82(1H, d), 7.53(1H, dd), 7.26(1H, d), 4.02(2H, s), 3.71(3H, s)。

【0139】

(vi)(4-クロロ-2-{{(3S)-3-メチル-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル}メチル}フェニル)酢酸メチル

工程(v)の生成物(200mg)、実施例3工程(ii)の生成物(330mg)、MgSO₄(0.54g)および無水THF(3ml)をフラスコに入れ、6時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.57g)を少しずつ添加し、混合物を16時間攪拌し、次いで2M Na₂CO₃およびEtOAcに分配した。有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。残渣をSCX(MeCN、MeOH、次いで7%NH₃のMeOH溶液で溶離)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、次いで、シリカクロマトグラフィー(1:1ジエチルエーテル:ヘキサン)で精製し、副題化合物を無色油状物として得た、収量114mg。

¹H NMR CDCl₃: 7.81(2H, d), 7.54(3H, m), 7.21(2H, m), 7.13(1H, d), 4.07(1H, m), 3.79(1H, d), 3.32(1H, d), 3.32(1H, d), 3.17(1H, td), 2.63(1H, d), 2.49(1H, d), 2.18(1H, dd), 2.0(1H, td), 1.11(3H, d)。

【0140】

(vii)(4-クロロ-2-{{(3S)-3-メチル-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル}メチル}フェニル)酢酸

表題化合物を実施例1工程(vii)の方法により工程(vi)の生成物を使用して製造した。

¹H NMR DMSO-D6: 7.79(2H, d), 7.68(1H, tt), 7.61(2H, m), 7.28(1H, s), 7.27(1H, d), 7.22(1H, d), 3.98(1H, m), 3.70(1H, d), 3.65(1H, d), 3.53(1H, d), 3.32(2H, m), 3.06(1H, dt), 2.56(1H, d), 2.48(1H, d), 2.00(1H, dd), 1.83(1H, dt), 1.01(3H, t)。

【0141】

10

20

30

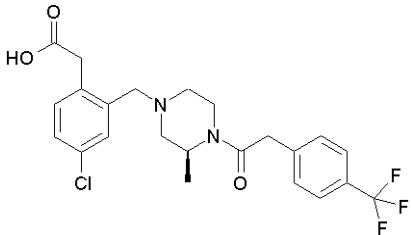
40

50

実施例 10

{4-クロロ-2-[((3S)-3-メチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}ピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}酢酸

【化25】



10

(i) 5-クロロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)安息香酸

ギ酸ナトリウム(0.66g)、ジイソプロピルエチルアミン(1.12ml)、酢酸無水物(0.61ml)、およびDMF(3.8ml)をフラスコに入れ、1時間攪拌した。実施例9工程(iii)からの生成物(1g)、Pd₂d_ba₃(75mg)およびリチウムクロライド(412mg)のDMF(7.6ml)の溶液を添加し、反応を80℃で16時間攪拌した。反応混合物をRTに冷却し、次いでEtOAcで希釈し、2M HCl(×3)で洗浄した。EtOAc層を乾燥させ(Na₂SO₄)、次いで減圧下濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで精製し(溶離剤EtOAc)、副題化合物を黄色油状物として得た、収量3.98mg

¹H NMR DMSO-D6: 7.88(1H, d), 7.62(1H, dd), 7.41(1H, d), 4.01(2H, s), 3.58(3H, s)。

20

【0142】

(ii)[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]酢酸メチル

ボラン(1.7ml、THF中1M溶液)工程(i)の生成物(3.98mg)のTHF(5ml)溶液に-0℃で滴下し、次いで2時間にわたりRTに到達させた。反応混合物を水でクエンチし、pH3まで酸性化し、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、次いで減圧下濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーで精製し(溶離剤EtOAc)、副題化合物を黄色油状物として得た、収量3.35mg

¹H NMR CDCl₃: 7.43(1H, d), 7.25(1H, dd), 7.17(1H, d), 4.65(2H, s), 3.72(2H, s), 3.71(3H, s)。

30

【0143】

(iii)(2S)-4-[(5-クロロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

メタンスルホニルクロライド(1.81ml)を、工程(ii)の生成物(2.85g)、トリエチルアミン(3.72ml)のDCM(15ml)溶液に0℃で添加した。反応を1時間、RTで攪拌して、次いで希釈した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、次いで減圧下濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤1:1エーテル/イソヘキサン)で精製し、メシレートを黄色油状物として得た。このメシレートをDMF(7ml)溶解し、K₂CO₃(0.94g)、次いで実施例5工程(iii)の生成物(1.37g)を加え、75℃で4時間加熱した。反応混合物をRTに冷却し、EtOAcおよび水に分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、次いで減圧下濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤3:7、次いで1:1エーテル/イソヘキサン)で精製し、副題化合物を黄色油状物として得た、収量1.51g。

¹H NMR DMSO-D6: 7.37(1H, d), 7.33(1H, dd), 7.27(1H, d), 4.09(1H, m), 3.87(1.4H, s), 3.67(1H, d), 3.62(3H, s), 3.45(1H, d), 3.35(1H, d), 3.33(0.6H, s), 2.89(1H, dt), 2.58(2H, m), 2.08(1H, dd), 1.87(1H, dt), 1.40(9H, s), 1.12(3H, d)。

40

【0144】

(iv)(4-クロロ-2-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)フェニル)酢酸メチルTFA塩

TFA(1.0ml)を工程(iii)の生成物(1.51g)のDCM(2ml)溶液に添加し、2時間

50

搅拌し、次いで減圧下濃縮して、副題化合物を油状物として得た、收率 - 定量的。

MS:ESI(+ve)297(M+H)

【0145】

(v){4-クロロ-2-[((3S)-3-メチル-4-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル)ピペラジン-1-イル]メチル]フェニル}酢酸

D MF(1滴)を塩化オキサリル(2当量)、[4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸(0.14g)のDCM溶液に添加し、1時間搅拌し、次いで溶媒を減圧下除去した。残渣をDCM(1mL)に溶解し、工程(iv)の生成物(0.25g)、DCM(3mL)および3M水性K₂CO₃(2mL)の激しく搅拌している溶液に滴下した。反応を2日間搅拌し、次いでDCM(3mL)および水で希釈した。有機相を分離し、洗浄し(1M NaOH)、次いで、減圧下濃縮した[MS:ESI(+ve)483(M+H)]。残渣をTHF(1mL)に溶解した。4N NaOH(1mL)を添加し、混合物を4時間激しく搅拌し、次いで0℃に冷却し、濃HCl(0.6mL)で酸性化した。生成物をEtOAcで抽出し、有機相を減圧下濃縮して、次いでRPHP LCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR DMSO-D6: 7.66(2H, d), 7.47(2H, d), 7.36(1H, s), 7.27(2H, m), 4.43(1H, s), 3.96(1H, s), 3.85(1H, d), 3.79(1H, d), 3.76(1H, d), 3.70(1H, d), 3.52(1H, s), 3.44(1H, d), 3.08(1H, m), 2.73(1H, d), 2.63(1H, td), 2.14(1H, dd), 1.95(1H, td), 1.20(3H, d)。

MS:APCI(-ve)435(M-H)

【0146】

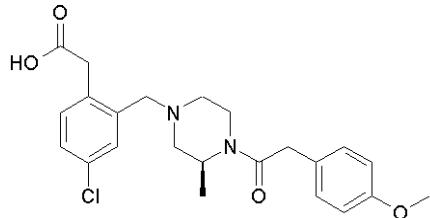
実施例11-14を、実施例10 工程(v)の方法により、実施例10 工程(v)の生成物および適当な酸またはスルホニルクロライドを使用して合成した。

【0147】

実施例11

[4-クロロ-2-((4-メトキシフェニル)アセチル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]フェニル]酢酸

【化26】



¹H NMR DMSO-D6: 7.36(1H, s), 7.27(2H, s), 7.16(2H, d), 6.88(2H, d), 4.41(1H, s), 3.95(1H, s), 3.77(3H, s), 3.74(2H, s), 3.65(1H, d), 3.59(1H, d), 3.48(1H, d), 3.42(1H, d), 3.02(1H, t), 2.70(1H, d), 2.61(1H, d), 2.10(1H, d), 1.91(1H, t), 1.16(3H, d)。

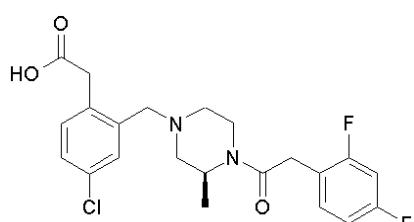
MS:APCI(-ve)429(M-H)

【0148】

実施例12

[4-クロロ-2-((4-(2,4-ジフルオロフェニル)アセチル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル]フェニル]酢酸

【化27】



¹H NMR DMSO-D6: 7.38(1H, s), 7.36 - 7.26(3H, m), 7.09(1H, dt), 7.00(1H, tdd), 4.41(1H, s), 3.95(1H, s), 3.77(3H, s), 3.74(2H, s), 3.65(1H, d), 3.59(1H, d), 3.48(1H, d), 3.42(1H, d), 3.02(1H, t), 2.70(1H, d), 2.61(1H, d), 2.10(1H, d), 1.91(1H, t), 1.16(3H, d)。

MS:APCI(-ve)435(M-H)

10

20

30

40

50

.41(1H, s), 3.96(1H, m), 3.79(1H, d), 3.73(1H, d), 3.69(2H, s), 3.51(1H, d), 3.45(1H, d), 3.10(1H, m), 2.74(1H, d), 2.65(1H, td), 2.18(1H, dd), 1.99(1H, td), 1.23(3H, d)。

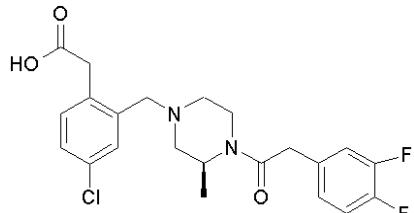
MS:APCI(-ve)435(M-H)

【0149】

実施例13

[4-クロロ-2-((3S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]酢酸

【化28】



10

¹H NMR DMSO-D6: 7.37(1H, s), 7.33 - 7.22(4H, m), 7.08(1H, m), 4.41(1H, s), 3.96(1H, s), 3.78(1H, d), 3.72(1H, d), 3.74(1H, d), 3.68(1H, d), 3.49(1H, d), 3.43(1H, d), 3.05(1H, t), 2.72(1H, d), 2.63(1H, td), 2.13(1H, dd), 1.94(1H, td), 1.19(3H, d)。

MS:APCI(-ve)435(M-H)

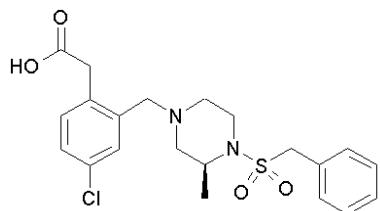
20

【0150】

実施例14

(2-((3S)-4-((ベンジルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-クロロフェニル]酢酸

【化29】



30

¹H NMR DMSO-D6: 7.46 - 7.33(6H, m), 7.27(2H, m), 4.39(1H, d), 4.33(1H, d), 3.83(1H, m), 3.76(1H, d), 3.70(1H, d), 3.47(1H, d), 3.42(1H, d), 3.32(1H, dt), 3.13(1H, td), 2.60(1H, d), 2.51(1H, m), 2.17(1H, dd), 2.00(1H, td), 1.22(3H, d)。

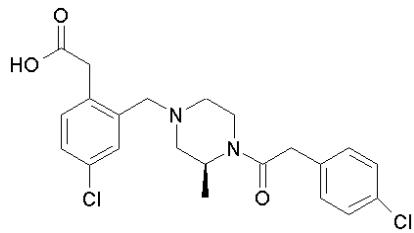
MS:APCI(-ve)435(M-H)

【0151】

実施例15

[4-クロロ-2-((3S)-4-[(4-クロロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]酢酸

【化30】



40

(i)(3S)-4-[(4-クロロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

副題化合物を実施例2 工程(i)の生成物および(4-クロロフェニル)アセチルクロラ

50

イドを使用して実施例4 工程(i)の方法により製造した。

¹H NMR CDCl₃: 7.3(2H, d), 7.22-7.13(2H, m), 4.85-4.36(1H, m), 4.08-3.15(6H, m), 3.01-2.55(2H, m), 1.45(9H, s), 1.13(3H, d)。

【0152】

(ii)[4-クロロ-2-({(3S)-4-[(4-クロロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル)フェニル]酢酸

実施例10 工程(ii)からのメシレート(300mg)、工程(i)の生成物(275mg)、K₂CO₃(256mg)およびDMF(3ml)をフラスコに入れ、次いで60で3時間加熱した。反応をRTに冷却し、EtOAcおよび水に分配した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下濃縮した。残渣をSCX(溶離剤EtOAc、MeCN、MeOH、次いでNH₃のMeOH溶液)で精製した。生成物含有フラクションを減圧下濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤エーテル)で精製し、副題化合物を黄色油状物として得た、収量1.51g。

MS:ESI(+ve)449(M+H)

【0153】

(iii)[4-クロロ-2-({(3S)-4-[(4-クロロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル}メチル)フェニル]酢酸

工程(ii)からの生成物をTHF(3ml)および25%NaOH(3ml)の混合物に溶解し、次いで1時間、50で攪拌した。反応混合物をRTに冷却し、酢酸(10ml)で酸性化し、次いで、減圧下濃縮した。残渣をRPHPLCで精製して、表題化合物を得た、収量90mg。

¹H NMR DMSO-D6: 7.31(3H, m), 7.24(4H, m), 4.37(1H, s), 3.90(1H, s), 3.72(1H, d), 3.69(1H, d), 3.66(1H, d), 3.63(1H, d), 3.45(1H, d), 3.39(1H, d), 3.01(1H, m), 2.67(1H, d), 2.58(1H, d), 2.08(1H, dd), 1.89(1H, td), 1.14(3H, d)。

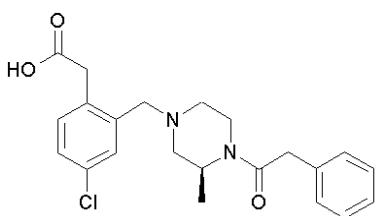
MS:APCI(-ve)433(M-H)

【0154】

実施例16

(4-クロロ-2-{{(3S)-3-メチル-4-(フェニルアセチル)ピペラジン-1-イル}メチル}フェニル)酢酸

【化31】



(i)(4-クロロ-2-{{(3S)-3-メチル-4-(フェニルアセチル)ピペラジン-1-イル}メチル}フェニル)酢酸メチル

HATU(0.28g)を実施例10 工程(iv)の生成物(100mg)、フェニル酢酸(102mg)、ヒューニッヒ塩基(0.26ml)、DCM(2ml)およびNMP(2ml)の攪拌している溶液に添加した。反応を2時間攪拌し、次いで水で希釈し、EtOAc(×2)で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し性NaHCO₃、乾燥させ(Na₂SO₄)、次いで、減圧下濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(溶離剤8:2エーテル/イソヘキサン)で精製し、副題化合物を得た - 粗製のまま使用。

MS:ESI(+ve)415(M+H)

【0155】

(ii)(4-クロロ-2-{{(3S)-3-メチル-4-(フェニルアセチル)ピペラジン-1-イル}メチル}フェニル)酢酸

表題化合物を工程(i)の生成物を使用して実施例1(viii)の方法により製造した。

¹H NMR DMSO-D6: 7.30-7.16(8H, m), 4.38(1H, s), 4.05-3.38(7H, m), 3.01(1H, s)

10

20

30

40

50

), 2.68(1H, d), 2.57(1H, d), 2.06(1H, dd), 1.89(1H, m), 1.13(3H, d)。

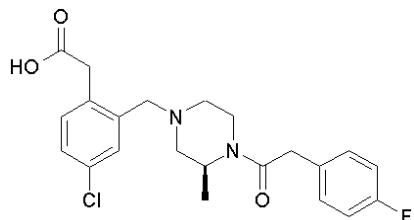
MS:APCI(-ve)401(M-H)

【0156】

実施例17

[4-クロロ-2-(((3S)-4-[(4-フルオロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル]酢酸

【化32】



10

(i) [4-クロロ-2-(((3S)-4-[(4-フルオロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル]酢酸メチル

副題化合物を実施例10 工程(iv)の生成物を使用して実施例16 工程(i)の方法により製造した。

【0157】

(ii) [4-クロロ-2-(((3S)-4-[(4-フルオロフェニル)アセチル]-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル]酢酸

20

表題化合物を工程(i)の生成物を使用して実施例1(viii)の方法により製造した。

¹H NMR DMSO-D6: 7.29 - 6.95(7H, m), 4.36(1H, s), 4.03 - 3.22(7H, m), 3.04(1H, s), 2.71(1H, d), 2.59(1H, d), 2.06(1H, dd), 1.90(1H, td), 1.15(3H, d)。

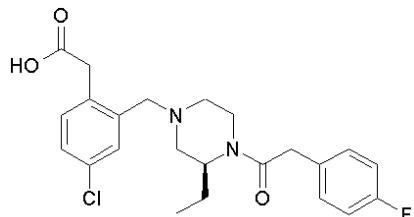
MS:APCI(-ve)419(M-H)

【0158】

実施例18

[4-クロロ-2-(((3S)-3-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)アセチル]ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル]酢酸

【化33】



30

i) (3S)-3-エチル-1-(フェニルメチル)-2,5-ピペラジンジオン

DCC(5.07g)のDCM(140mL)溶液に、0で、N-BOC-L-アミノ酸(5g)、その後エチルN-ベンジルグリシネート(4.6mL)を滴下した。得られる溶液を0で2時間、次いで、RTで1時間攪拌し、濾過し、濃縮して、油状物を得た。これをDCM(100mL)およびTFA(100mL)に溶解し、1時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮した。残渣を飽和水性NaHCO₃(125mL)およびEtOAc(125mL)中で6時間攪拌した。有機物を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、副題化合物を白色固体として得た(5.68g)。

¹H NMR(CDCl₃) 7.37 - 7.31(3H, m), 7.26(2H, m), 6.80(1H, s), 4.70(1H, d), 4.50(1H, d), 4.05(1H, s), 3.87(1H, d), 3.80(1H, d), 1.93(2H, m), 0.98(3H, t)。

【0159】

ii) (3S)-3-エチル-1-(フェニルメチル)-ピペラジン

実施例18 i)の生成物(5.68g)のTHF(30mL)溶液に、0で、LAH(100mL、THF中1.0M)を滴下した。得られる溶液を還流で一晩加熱した。反応混合物をRTに冷却し、水(3.8mL)、15%水性NaOH(3.8mL)、および水(11.4mL)の注意

40

50

深い連続的添加によりクエンチした。沈殿性(precipitous)溶液を EtOAc で希釈し、Celiteを通して濾過した。残渣を EtOAc (3 × 100 ml) で洗浄し、合わせた有機物を真空中で濃縮した。粗生成物を DCM に濾過し、Celiteを通して濾過し、溶媒を真空中で除去して、副題生成物を黄色油状物として得た (4.74 g)。

¹H NMR (CDCl₃) 7.41 - 7.19 (5H, m), 3.53 (1H, d), 3.46 (1H, d), 2.99 - 2.61 (5H, m), 2.01 (1H, dt), 1.69 (1H, t), 1.35 (2H, dquin), 0.90 (3H, t)。

【0160】

iii) (2S)-2-エチル-4-(フェニルメチル)-1-ピペラジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

実施例 18 ii) の生成物 (4.74 g) の DCM (150 ml) 溶液に、(BOC)₂O (5.52 g) を添加し、反応を RT で 48 時間攪拌した。反応を減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカ、(溶離剤として 0 - 10% EtOAc / イソヘキサン))で精製して、副題化合物を無色油状物として得た (6.09 g)。

¹H NMR (CDCl₃) 7.33 - 7.22 (5H, m), 3.89 (2H, m), 3.53 (1H, d), 3.38 (1H, d), 3.04 (1H, t), 2.71 (2H, dd), 2.02 (2H, ddd), 1.83 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.45 (9H, s), 0.80 (3H, t)。

【0161】

iv) (2S)-2-エチル-1-ピペラジンカルボン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

実施例 18 iii) の生成物 (6.09 g) および 10% Pd / C (1.14 g) の EtOH (85 mL) 溶液を、3.8 バールで 16 時間水素化した。反応混合物を Celite を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、副題化合物を油状物として得た (3.65 g)。

¹H NMR (CDCl₃) 3.87 (2H, m), 2.87 (4H, m), 2.68 (1H, td), 1.76 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.46 (9H, s), 0.89 (3H, t)。

【0162】

v) (2S)-4-[5-クロロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンジル]-2-エチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

副題化合物を実施例 10 工程(ii)の生成物および工程(iv)の生成物を使用して実施例 10 工程(iii)の方法により製造した。

¹H NMR DMSO-D6: 7.33 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 3.83 (2H, s), 3.71 (1H, d), 3.60 (3H, s), 3.42 (1H, d), 3.31 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.63 (1H, d), 2.57 (1H, d), 1.99 (1H, dd), 1.85 (1H, td), 1.63 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.38 (9H, s), 0.73 (3H, t)。

【0163】

vi) (4-クロロ-2-{[(3S)-3-エチルピペラジン-1-イル]メチル}フェニル)酢酸メチルトリフルオロアセテート

副題化合物を工程(v)の生成物を使用して実施例 10 工程(iv)の方法により製造した。

【0164】

vii) [4-クロロ-2-({(3S)-3-エチル-4-[(4-フルオロフェニル)アセチル]ピペラジン-1-イル}メチル)フェニル]酢酸

表題化合物を工程(vi)の生成物および 4-フルオロフェニルアセチルクロライドを使用して実施例 2 工程(ii)の方法および実施例 1 工程(viii)の方法により製造した。

¹H NMR DMSO-D6 (90): 7.35 (1H, s), 7.27 (4H, m), 7.11 (2H, t), 4.06 (2H, m), 3.78 - 3.64 (4H, m), 3.47 (1H, d), 3.42 (1H, d), 3.00 (1H, s), 2.71 (2H, m), 2.02 (1H, dd), 1.92 (1H, td), 1.67 (2H, m), 0.74 (3H, t)。

MS:APCI(-ve)431(M-H)

【0165】

実施例 19

[4-クロロ-2-{[(3S)-4-[(4-クロロフェニル)アセチル]-3-エチルピペラジン-1-イル}メチル}フェニル]酢酸

10

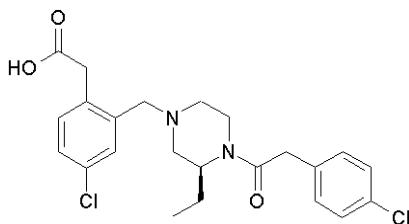
20

30

40

50

【化34】



表題化合物を実施例18 工程(vi)の生成物および4-クロロフェニルアセチルクロライドを使用して実施例2 工程(ii)の方法におよび実施例1 工程(viii)の方法より製造した。

¹H NMR DMSO-D6(90): 7.39 - 7.20(7H, m), 3.89 - 2.84(5H, m), 3.75(1H, d), 3.69(1H, d), 3.64(1H, d), 3.58(1H, d), 2.73(2H, d), 2.02(1H, dd), 1.96(1H, dd), 1.69(2H, m), 0.75(3H, t)。

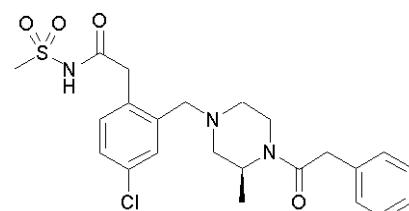
MS:APCI(-ve)447(M-H)

【0166】

実施例20

2-(2-[(3S)-4-(ベンジルスルホニル)-3-メチルピペラジン-1-イル]メチル)-4-クロロフェニル)-N-(メチルスルホニル)アセトアミド

【化35】



実施例15 工程(iii)の生成物(50mg)をDCM(1ml)に溶解し、メタンスルホンアミド(13mg)およびPyBOP(89mg)、その後ヒューニッヒ塩基(0.06ml)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下蒸発させ、残渣をRPHPLCで精製した。得られるフラクションを減圧下蒸発させ、SCX樹脂(メタノール、次いで7Nアンモニアのメタノール溶液で溶出)を通した。塩基性フラクションを減圧下蒸発させて、白色固体を得た(13mg)。

¹H NMR DMSO-D6: 7.42-7.34(5H, m), 7.31(1H, d), 7.24(1H, dd), 7.19(1H, d) 4.41(1H, d), 4.35(1H, d), 3.77(1H, m), 3.62(1H, d), 3.53(1H, d), 3.41(2H, s), 3.12(2H, m), 2.94(3H, s), 2.60(1H, d), 2.46(1H, d), 2.07(1H, dd), 1.95(1H, dt), 1.18(3H, d)。

MS:APCI(+ve)514(M+H)。

【0167】

薬理学的データ

リガンド結合アッセイ

[³H]PGD₂をPerkin Elmer Life Sciencesから、100-210Ci/mmolの特異的活性で購入した。全ての他の化学物質は分析グレードであった。

r h C R T h 2 / G 16を発現するHEK細胞を、10%ウシ胎児血清(HyClone)、1mg/mlジェネテシン、2mM L-グルタミンおよび1%非必須アミノ酸含有D MEMで慣用的に維持した。膜調製のために、接着したトランスフェクトHEK細胞を、二層組織培養ファクトリーでコンフルエンスに増殖させた(Fisher, catalogue number TKT-170-070E)。受容体発現の最大レベルを、500mM 酪酸ナトリウムを培養の最後18時間に添加する。接着性細胞を1回リン酸緩衝化食塩水(PBS、50ml/細胞ファクトリー)で洗浄し、50ml/細胞ファクトリーの氷冷膜ホモゲニゼーション緩衝液[20mM HEPES(pH 7.4)、0.1mM ジチオスレイトール、1mM EDTA、0.1mM フェニルメチルスルホニルフルオリドおよび100mg/ml バシトラシン]により剥がした。細胞を

10

20

30

40

50

220×gで10分、4で遠心することによりペレット化し、元の半量の新鮮な膜ホモゲニゼーション緩衝液を使用して再懸濁し、Polytronホモゲナイザーを2×20秒バーストを使用して、破壊し、チューブをこの全時間氷上に維持した。非破壊細胞を220×gで10分、4の遠心により除去し、膜フラクションを90000×gで30分、4での遠心によりペレット化した。最終ペレットを4mlの膜ホモゲニゼーション緩衝液/使用細胞ファクトリーに再懸濁し、およびタンパク質含量を決定した。膜を-80で適当なアリコートで貯蔵した。

【0168】

全アッセイをCorning透明底、白色96ウェルNBSプレート(Fisher)で行った。アッセイ前に、CRT h 2含有HEK細胞膜をSPA PVT WGAビーズ(Amersham)上にコーティングした。コーティングのために、膜をビーズと典型的に25μg膜タンパク質/mgビーズで、4で、一晩一定に攪拌しながらインキュベートした。(最適コーティング濃度を各膜のバッチについて決定した)ビーズを遠心(800×gで7分、4)によりペレット化し、1回アッセイ緩衝液(5mM 塩化マグネシウム含有50mM HEPES pH 7.4)で線上し、最後に10mg/mlビーズ濃度でアッセイ緩衝液に再懸濁した。

【0169】

各アッセイは20μlの6.25nM [³H]PGD₂、20μl膜飽和SPAビーズを、アッセイ緩衝液および10μlの化合物溶液の両方にまたは13,14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジンD₂(DK-PGD₂、非特異的結合の決定のために、Cayman chemical company)中に含んだ。化合物およびDK-PGD₂をDMSOに溶解し、同じ溶媒で必要な最終濃度の100倍に希釈した。アッセイ緩衝液を添加し、10%DMSOの最終濃度とし(化合物は、現在、必要濃度の10倍である)、これがアッセイプレートに添加する溶液であった。アッセイプレートをRTで2時間インキュベートし、Wallac Microbeta液体シンチレーションカウンター(1分/ウェル)で計測した。

【0170】

式(I)の化合物は、(<)10μM未満のIC₅₀値を有する。具体的に、実施例4は7.1のpIC₅₀値を、実施例9は7.85のpIC₅₀値を、実施例12は8.1のpIC₅₀値を有する。

10

20

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/GB2006/004075 |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D295/18 C07D295/22 A61K31/4965 A61P11/00 | | |
| 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 | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | MANOURY P M ET AL: "Synthesis and Analgesic Activities of Some (4-Substituted Phenyl-1-Piperazinyl)alkyl 2-Aminobenzoates and 2-Aminonicotinates" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 22, no. 5, 1979, pages 554-559, XP002347769 ISSN: 0022-2623 Discussion page 556; table IV | 1 |
| A | EP 1 170 594 A (PFIZER PROD INC [US]) 9 January 2002 (2002-01-09) cited in the application claims 1-18; figures 10A, 10B | 1-14 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> | | |
| Date of the actual completion of the International search 28 August 2007 | Date of mailing of the International search report 06/09/2007 | |
| 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 Goss, Ilaria | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/004075

Box 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 12 to 14 are 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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2006/004075

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|------------------------------------|--------------------------|
| EP 1170594 | A 09-01-2002 | JP 2002098702 A JP 2004004109 A | 05-04-2002 08-01-2004 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|---------------|-----------|-------------------|
| A 6 1 P 11/08 | (2006.01) | A 6 1 P 11/08 |
| A 6 1 P 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06 |
| A 6 1 P 11/02 | (2006.01) | A 6 1 P 11/02 |
| A 6 1 P 19/00 | (2006.01) | A 6 1 P 19/00 |
| A 6 1 P 19/08 | (2006.01) | A 6 1 P 19/08 |
| A 6 1 P 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P 19/02 |
| A 6 1 P 19/06 | (2006.01) | A 6 1 P 19/06 |
| A 6 1 P 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P 17/00 |
| A 6 1 P 21/00 | (2006.01) | A 6 1 P 21/00 |
| A 6 1 P 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P 17/06 |
| A 6 1 P 17/04 | (2006.01) | A 6 1 P 17/04 |
| A 6 1 P 17/08 | (2006.01) | A 6 1 P 17/08 |
| A 6 1 P 17/18 | (2006.01) | A 6 1 P 17/18 |
| A 6 1 P 17/02 | (2006.01) | A 6 1 P 17/02 |
| A 6 1 P 17/14 | (2006.01) | A 6 1 P 17/14 |
| A 6 1 P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 |
| A 6 1 P 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 101 |
| A 6 1 P 27/14 | (2006.01) | A 6 1 P 27/02 |
| A 6 1 P 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P 27/14 |
| A 6 1 P 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P 37/02 |
| A 6 1 P 1/00 | (2006.01) | A 6 1 P 37/08 |
| A 6 1 P 1/02 | (2006.01) | A 6 1 P 1/00 |
| A 6 1 P 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P 1/02 |
| A 6 1 P 1/16 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04 |
| A 6 1 P 1/18 | (2006.01) | A 6 1 P 1/16 |
| A 6 1 P 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P 1/18 |
| A 6 1 P 13/00 | (2006.01) | A 6 1 P 13/12 |
| A 6 1 P 13/10 | (2006.01) | A 6 1 P 13/00 |
| A 6 1 P 15/00 | (2006.01) | A 6 1 P 13/10 |
| A 6 1 P 15/02 | (2006.01) | A 6 1 P 15/00 |
| A 6 1 P 13/08 | (2006.01) | A 6 1 P 15/02 |
| A 6 1 P 13/02 | (2006.01) | A 6 1 P 13/08 |
| A 6 1 P 15/10 | (2006.01) | A 6 1 P 13/02 |
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 15/10 |
| A 6 1 P 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 |
| A 6 1 P 25/04 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 101 |
| A 6 1 P 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 |
| A 6 1 P 9/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/04 |
| A 6 1 P 21/04 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 |
| A 6 1 P 3/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 101 |
| A 6 1 P 7/02 | (2006.01) | A 6 1 P 9/00 |
| A 6 1 P 7/00 | (2006.01) | A 6 1 P 21/04 |
| A 6 1 P 9/08 | (2006.01) | A 6 1 P 3/10 |
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 7/02 |
| A 6 1 P 1/12 | (2006.01) | A 6 1 P 7/00 |
| A 6 1 P 1/06 | (2006.01) | A 6 1 P 9/08 |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 |

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

| | |
|---------|-------------|
| A 6 1 P | 1/12 |
| A 6 1 P | 1/06 |
| A 6 1 P | 3/04 |
| A 6 1 P | 43/00 1 1 1 |

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

(72)発明者 ティモシー・ルーカー

英国エルイー 11・5アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA08
 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59
 ZA60 ZA61 ZA66 ZA67 ZA68 ZA70 ZA73 ZA75 ZA81 ZA89
 ZA92 ZA94 ZA96 ZB05 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26
 ZB33 ZB35 ZC21 ZC31 ZC35 ZC41