

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-500202

(P2007-500202A)

(43) 公表日 平成19年1月11日(2007.1.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12	
<b>C O 7 D 409/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 409/14	
<b>C O 7 D 417/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-530700 (P2006-530700)	(71) 出願人	597084113
(86) (22) 出願日	平成16年5月28日 (2004. 5. 28)		ランバクシー ラボラトリーズ リミテッ ド
(85) 翻訳文提出日	平成18年1月16日 (2006. 1. 16)		インド国 ハリヤーナ 1 2 2 0 0 1, グ ルガオン, セクター-32 プロット ナ ンバー 90
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/001754	(74) 代理人	100083932
(87) 国際公開番号	W02004/105752		弁理士 廣江 武典
(87) 国際公開日	平成16年12月9日 (2004. 12. 9)	(74) 代理人	100129698
(31) 優先権主張番号	10/448, 770		弁理士 武川 隆宣
(32) 優先日	平成15年5月30日 (2003. 5. 30)	(74) 代理人	100129676
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 ▲高▼荒 新一
		(74) 代理人	100130074
			弁理士 中村 繁元
		最終頁に続く	

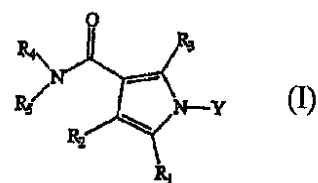
(54) 【発明の名称】 HMG-COAレダクターゼ阻害剤である置換ピロール誘導体

## (57) 【要約】

【課題】本発明は式 (I) の置換ピロール誘導体に関する。

【解決手段】式 (I) 中、Yは(Y)であり、ただしR<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>の1つはヘテロ環であり、かつさらに、R<sub>2</sub>がヘテロ環でない場合、R<sub>4</sub>またはR<sub>5</sub>はいずれも単独で非置換ピリジルではない。この誘導体は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼ阻害剤として使用することができる。開示化合物の製造方法、医薬組成物、およびコレステロール関連疾患の処置方法を提供する。

【化1】

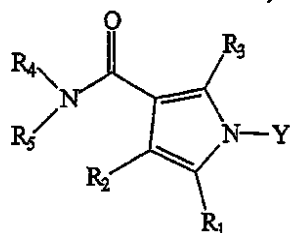


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式 I の構造を有する化合物、その製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたは N - オキシド：

## 【化 1】

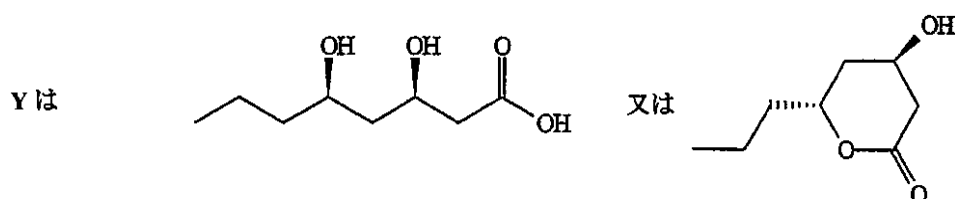


式 I

10

式中、

## 【化 2】



20

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

$R_3$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であり；

30

$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール ( この場合置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである )、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は { 水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$  シクロアルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである ]、および場合により置換されているアリール [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] } から選択される、から選択される ) から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子 ( 群 ) を有する、場合により置換されているヘテロ環 { この場合該ヘテロ

40

50

原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は〔場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される）〕から選択される〕であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ の1つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$ がヘテロ環でない場合、 $R_4$ または $R_5$ はいずれも単独で非置換のピリジルではない。

10

【請求項2】

$R_1$ が、1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されているフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$R_1$ が、1個またはそれ以上のフッ素原子で置換されているフェニルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

$R_1$ が4-フルオロフェニルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

$R_1$ が3, 4-ジフルオロフェニルである、請求項3に記載の化合物。

20

【請求項6】

$R_2$ が単環式ヘテロ環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

$R_2$ がピリジン-3-イルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

$R_2$ がチオフェン-2-イルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

$R_2$ がチオフェン-3-イルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

$R_2$ がピリジン-4-イルである、請求項6に記載の化合物。

30

【請求項11】

$R_3$ が $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

$R_3$ がイソプロピルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

$R_4$ および $R_5$ がそれぞれ水素およびアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

$R_5$ がフェニルである、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

$R_4$ および $R_5$ がそれぞれ水素および場合により置換されているアリールであり、この場合任意の置換基（群）は $C_1 - C_3$ カルボニルアルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルコキシおよびヒドロキシである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項16】

$R_5$ が4-アセチルフェニルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

$R_5$ が3-フルオロフェニルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項18】

$R_5$ が2, 4-ジメトキシフェニルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項19】

$R_5$ が4-メトキシフェニルである、請求項15に記載の化合物。

50

## 【請求項 20】

R<sub>5</sub>が2-メトキシフェニルである、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項 21】

R<sub>5</sub>が2-ヒドロキシフェニルである、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項 22】

R<sub>2</sub>がアリールであり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>がそれぞれ水素および単環式ヘテロ環であり、これは1～6個の炭素原子を有するアルキルで場合により置換されている、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 23】

R<sub>2</sub>がフェニルであり、R<sub>5</sub>が4-メチルチアゾール-2-イルである、請求項22に記載の化合物。 10

## 【請求項 24】

R<sub>2</sub>がアリールであり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>がそれぞれ水素および二環式ヘテロ環であり、これは1～6個の炭素原子を有するアルキルで場合により置換されている、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 25】

R<sub>2</sub>がフェニルであり、R<sub>5</sub>がインドール-5-イルである、請求項24に記載の化合物。

## 【請求項 26】

R<sub>2</sub>がフェニルであり、R<sub>5</sub>が1-メチル-インドール-5-イルである、請求項24に記載の化合物。 20

## 【請求項 27】

R<sub>2</sub>がフェニルであり、R<sub>5</sub>がベンゾチアゾール-2-イルである、請求項24に記載の化合物。

## 【請求項 28】

R<sub>2</sub>が場合により置換されている単環式ヘテロ環であり、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>がそれぞれ水素およびアリールであり、任意の置換基は、1～6個の炭素原子を有するアルキルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 29】

R<sub>2</sub>が2-ピリジルであり、R<sub>5</sub>がフェニルである、請求項28に記載の化合物。 30

## 【請求項 30】

R<sub>2</sub>が3-ピリジルであり、R<sub>5</sub>がフェニルである、請求項28に記載の化合物。

## 【請求項 31】

R<sub>2</sub>が4-ピリジルであり、R<sub>5</sub>がフェニルである、請求項28に記載の化合物。

## 【請求項 32】

R<sub>2</sub>が5-メチル-2-フリルであり、R<sub>5</sub>がフェニルである、請求項28に記載の化合物。

## 【請求項 33】

R<sub>2</sub>が2-チオフェンであり、R<sub>5</sub>がフェニルである、請求項28に記載の化合物。

## 【請求項 34】

R<sub>2</sub>が3-チオフェンであり、R<sub>5</sub>がフェニルである、請求項28に記載の化合物。 40

## 【請求項 35】

以下に挙げる化合物：

(3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-フェニル-4-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号1)、

(3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イル)-4-(フェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号3)、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 4 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 5 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 6 ) 、 10

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 7 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 8 ) 、 20

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( 1H - インドール - 5 - イル - アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 9 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - アセチルフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 11 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 12 ) 、 30

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 13 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 14 ) 、 40

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 15 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 16 ) 、

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ 50

ジン - 3 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 17)、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 18)、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシフェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 19)、

10

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 20)、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシフェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 21)、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシフェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 22)、

20

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 23)、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 (化合物番号 24)、

30

およびそのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグおよび N - オキシド。

#### 【請求項 36】

リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、アミノ酸、アンモニウム、モノアルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウムおよび N - メチルグルカミンから選択される、請求項 1 の化合物の製薬的に許容される塩。

#### 【請求項 37】

塩が 1 ナトリウム塩である、請求項 36 の製薬的に許容される塩。

40

#### 【請求項 38】

塩が 1 カリウム塩である、請求項 36 の製薬的に許容される塩。

#### 【請求項 39】

塩がヘミカルシウム塩である、請求項 36 の製薬的に許容される塩。

#### 【請求項 40】

以下に挙げる化合物である、請求項 39 の製薬的に許容される塩：

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

50

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、 10

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、 20

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( 1 H - インドール - 5 - イル - アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - アセチルフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、 30

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、 40

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリ 50

ジン - 4 - イル) - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

10

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

20

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸)のヘミカルシウム塩、

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩、

30

(3R, 5R) - 7 - [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 4 - (フェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩。

【請求項 4 1】

塩がヘミマグネシウム塩である、請求項 3 6 の製薬的に許容される塩。

【請求項 4 2】

塩がヘミ亜鉛塩である、請求項 3 6 の製薬的に許容される塩。

【請求項 4 3】

塩が N - メチルグルカミン塩である、請求項 3 6 の製薬的に許容される塩。

40

【請求項 4 4】

治療有効量の、請求項 1 の化合物を、製薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤とともに含む医薬組成物。

【請求項 4 5】

コレステロール関連疾患、糖尿病および関連疾患、脳血管疾患または循環器疾患を患う哺乳類の処置方法であって、該哺乳類に、治療有効量の、請求項 1 の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 4 6】

コレステロール関連疾患、糖尿病および関連疾患、脳血管疾患または循環器疾患を患う哺乳類の処置方法であって、該哺乳類に、治療有効量の、請求項 4 4 に記載の医薬組成物

50



を投与することを含む方法。

【請求項 47】

疾患が、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症、高血圧症、ストローク、虚血、内皮、機能障害、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、冠性心疾患、心筋梗塞、脳梗塞、心筋微小血管疾患、痴呆、アルツハイマー病、骨粗鬆症および/または骨減少症、アングINAおよび再狭窄を含む群から選択される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

疾患が高脂血症である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

疾患が高コレステロール血症である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

疾患が高リポタンパク血症である、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 51】

疾患が高トリグリセリド血症である、請求項 47 に記載の方法。

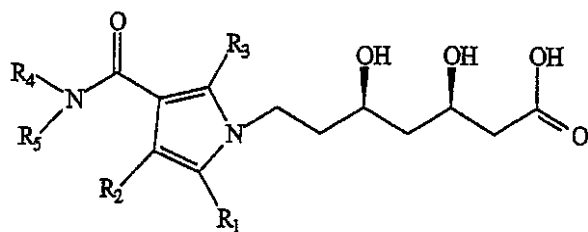
【請求項 52】

疾患が高血圧症である、請求項 47 に記載の方法。

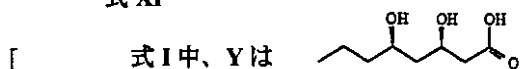
【請求項 53】

以下の式 X I の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたは N - オキシド：

【化 3】



式 XI



式中、

R<sub>1</sub> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、S O<sub>2</sub> R<sub>6</sub>、C O R<sub>6</sub>、C O N H R<sub>6</sub> ( 式中 R<sub>6</sub> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリールである )、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシカルボニル、シアノおよび C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

R<sub>3</sub> は、場合により置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または - N R<sub>7</sub> R<sub>8</sub>、式中 R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は、場合により置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であり；

R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール ( この場合置換基は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> カルボニルアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 過フルオロアルキル、S O<sub>2</sub> N H R<sub>6</sub> ( 式中 R<sub>6</sub> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、またはアリールである )、C O O R<sub>6</sub>、式中 R<sub>6</sub> は C<sub>1</sub>

10

20

30

40

50

-  $C_6$ アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は { 水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$ アルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$ シクロアルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである ]、および場合により置換されているアリール [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] } から選択される、から選択される ) から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子 ( 群 ) を有する、場合により置換されているヘテロ環 { この場合該ヘテロ原子 ( 群 ) は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は [ 場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキルまたは  $C_3 - C_6$ シクロアルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ) ; ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール ( この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される ) ] から選択される } であってよく、

10

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない、の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

20

式 I I の化合物を式 I I I の化合物と反応させて式 I V の化合物を得る段階；

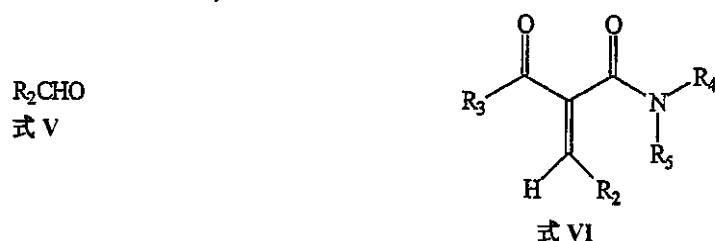
【化 4】



30

式 I V の化合物を式 V のアルデヒドで処理して式 V I の化合物を得る段階；

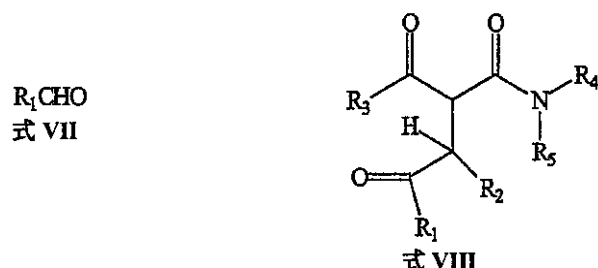
【化 5】



式 V I の化合物を式 V I I のアルデヒドで処理して式 V I I I の化合物を得る段階；

40

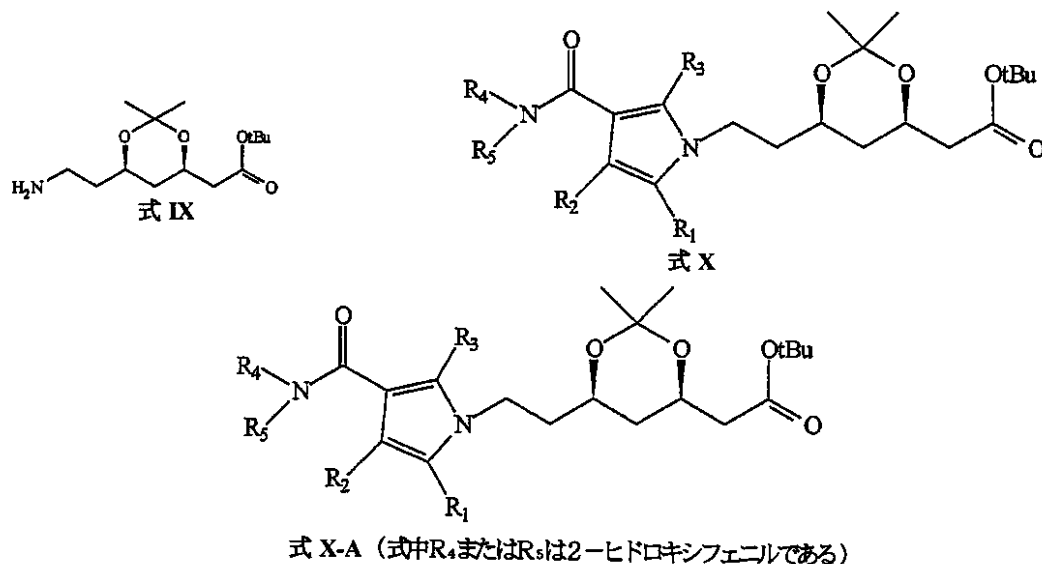
【化 6】



式 V I I I の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X の化合物を得、(  $R_4$  または  $R_5$  が 2

50

- ベンジルオキシフェニルである場合) この化合物を脱ベンジル化して式 X - A の化合物 ( 式中  $R_4$  または  $R_5$  は 2 - ヒドロキシフェニルである ) を得る段階 ; および  
【化 7】



10

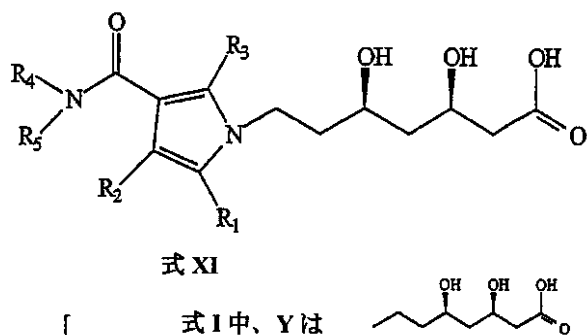
20

式 X または X - A の化合物を加水分解して式 X I の化合物を得る段階。

【請求項 5 4】

以下の式 X I の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、純粋なエナンチオマー、プロドラッグ、代謝産物、多形、ジアステレオ異性体または N - オキシド :

【化 8】



30

式中、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであってよく、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $SO_2 R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され ;

40

$R_3$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ; または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であってよく ;

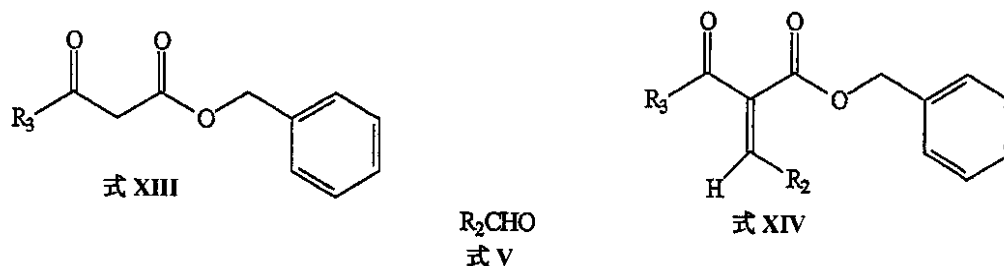
50

$R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NH$   
 $R_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および $NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は{水素、  
 場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル[この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される]  
 場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル[この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選  
 10 択される]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである]、および場合により置換されているアリール[この  
 場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される]}から選択される、から選  
 択される）から独立して選択され、ならびにまた $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、1個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環{この場合該ヘテロ  
 原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は[場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換  
 基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコ  
 20 キシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキ  
 シル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される）]から選択される}であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ の1つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$ がヘテロ環でない場合、 $R_4$ または $R_5$ はいずれも単独で非置換のピリジルではない、  
 の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

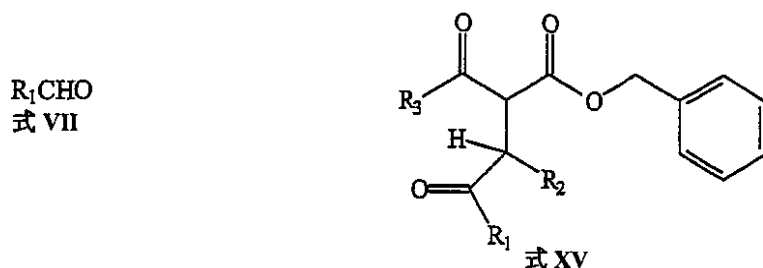
式XIIIの化合物を式Vの化合物と反応させて式XIVの化合物を得る段階；

【化9】



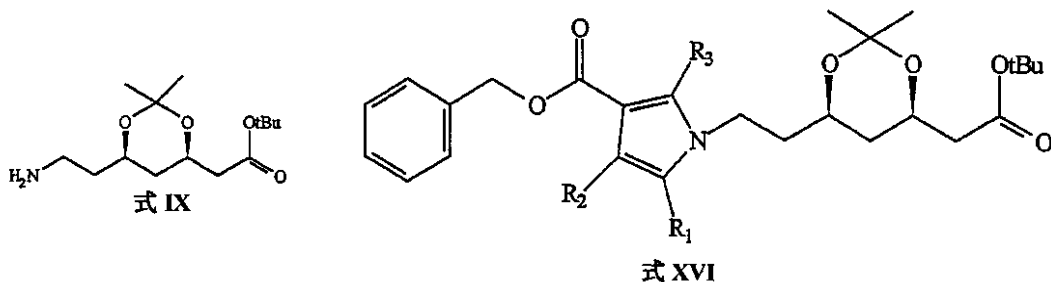
式XIVの化合物を式VIIの化合物と反応させて式XVの化合物を得る段階；

【化10】



式XVの化合物を式IXの化合物で処理して式XVIの化合物を得る段階；

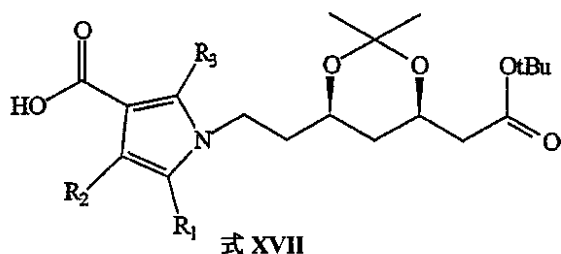
## 【化 1 1】



10

式 XVI の化合物を脱ベンジル化して式 XVII の化合物を得る段階；

## 【化 1 2】



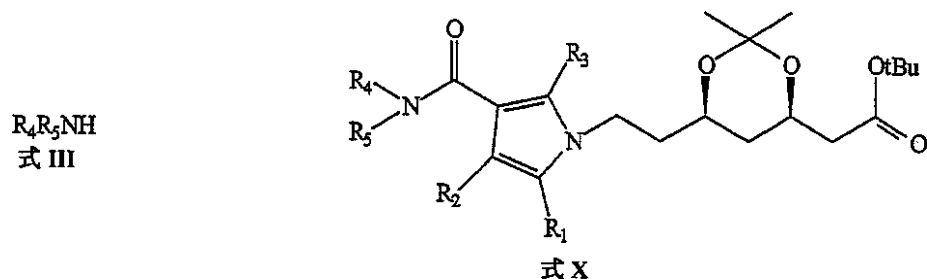
20

式 XVII の化合物を対応する酸クロライドに変換する段階；

酸クロライド型の式 XVII の化合物を式 III のアミンと反応させて式 X の化合物を得る段階；および

式 X の化合物を加水分解して式 XI の化合物を得る段階。

## 【化 1 3】

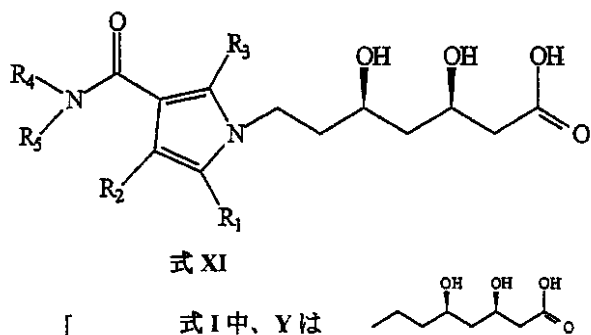


30

## 【請求項 5 5】

以下の式 XI の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、純粋なエナンチオマー、プロドラッグ、代謝産物、多形、ジアステレオ異性体または N - オキシド；

## 【化 1 4】



40

50

式中、

$R_1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであってよく、この場合3個までの置換基は〔ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合2個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである）、 $C_1 - C_3$ アルコキシカルボニル、シアノおよび $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから独立して選択される〕から独立して選択され；

$R_3$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）；または $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）である、であってよく；

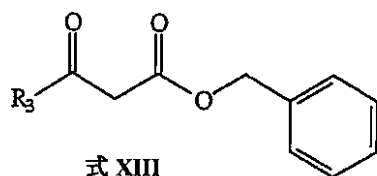
$R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は〔水素、場合より置換されている $C_1 - C_6$ アルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$ 〔式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである〕、および場合により置換されているアリール〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕〕から選択される、から選択される〕から独立して選択され、ならびにまた $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、1個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環〔この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は〔場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される）〕から選択される〕であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ の1つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$ がヘテロ環でない場合、 $R_4$ または $R_5$ はいずれも単独で非置換のピリジルではない、

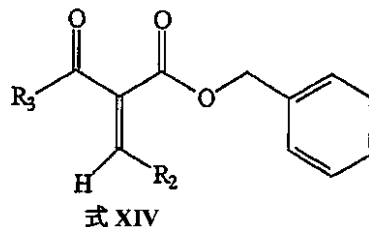
の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

式XIIIの化合物を式Vの化合物と反応させて式XIVの化合物を得る段階；

【化15】

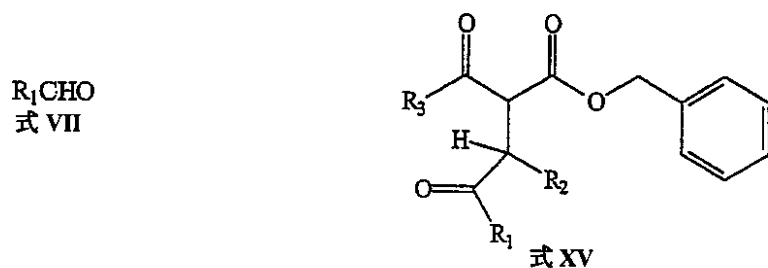


$R_2CHO$   
式 V



式 X I V の化合物を式 V I I の化合物と反応させて式 X V の化合物を得る段階；

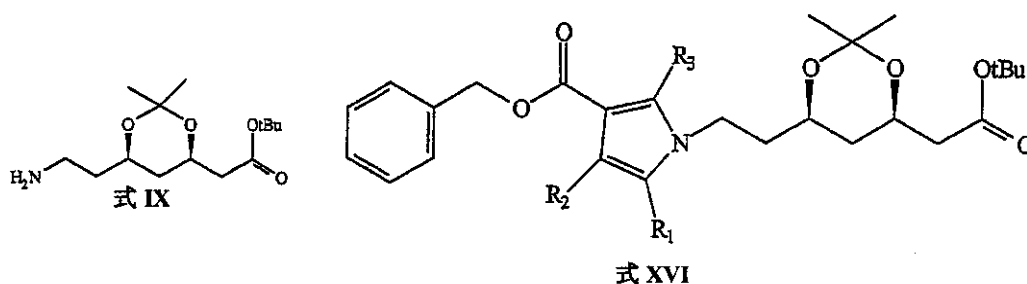
【化 1 6】



10

式 X V の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X V I の化合物を得る段階；

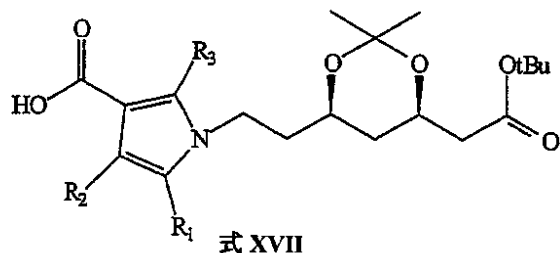
【化 1 7】



20

式 X V I の化合物を脱ベンジル化して式 X V I I の化合物を得る段階；

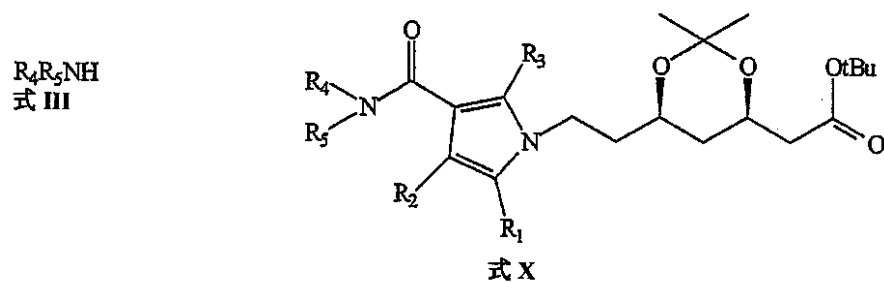
【化 1 8】



30

式 X V I I の化合物を式 I I I のアミンおよびカップリング剤と反応させて式 X の化合物を得る段階、および式 X の化合物を加水分解して式 X I の化合物を得る段階。

【化 1 9】

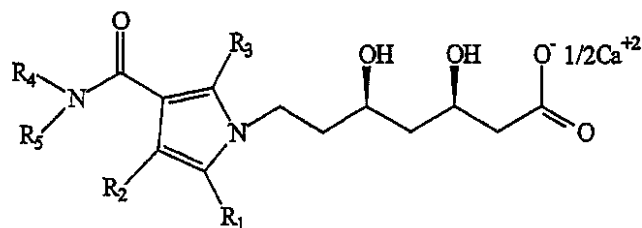


40

【請求項 5 6】

以下の式 X I I の化合物、その製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたは N - オキシド；

## 【化 20】



式 XII

式中、

$R_1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は〔ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$ （式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである）、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから独立して選択される〕から独立して選択され；

$R_3$ は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル（この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）である、であり；

$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$ （式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は〔水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕場合により置換されている  $C_3 - C_6$  シクロアルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$ 〔式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである〕、および場合により置換されているアリール〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕〕から選択される、から選択される〕から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環〔この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は〔場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから選択される）〕から選択される〕であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない、の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

式 I I の化合物を式 I I I の化合物と反応させて式 I V の化合物を得る段階；

10

20

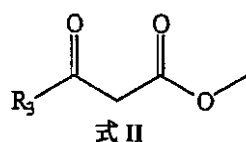
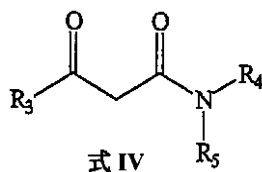
30

40

50

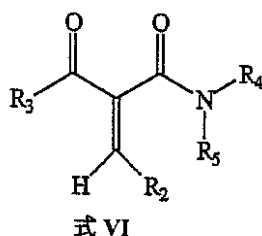


## 【化 2 1】


 $R_4R_5NH$   
式 III


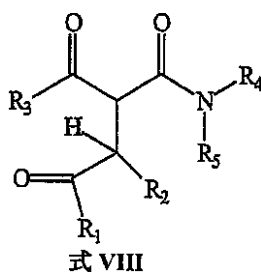
式 I V の化合物を式 V のアルデヒドで処理して式 V I の化合物を得る段階；

## 【化 2 2】

 $R_2CHO$   
式 V


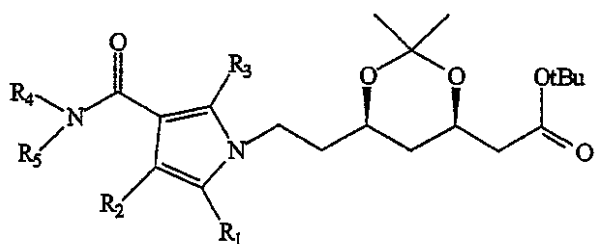
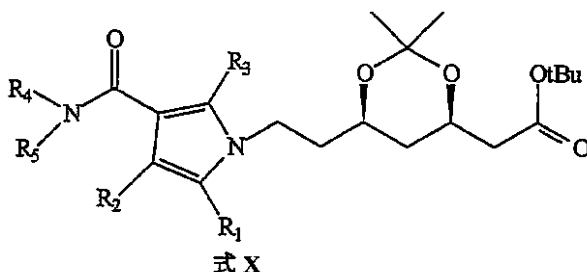
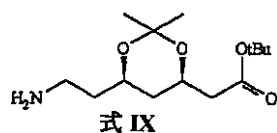
式 V I の化合物を式 V I I のアルデヒドで処理して式 V I I I の化合物を得る段階；

## 【化 2 3】

 $R_1CHO$   
式 VII


式 V I I I の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X の化合物を得、（ $R_4$  または  $R_5$  が 2 - ベンジルオキシフェニルである場合）この化合物を脱ベンジル化して式 X - A の化合物（式中  $R_4$  または  $R_5$  は 2 - ヒドロキシフェニルである）を得る段階；および

## 【化 2 4】



式 X または X - A の化合物を加水分解して式 X I の化合物を得る段階；

10

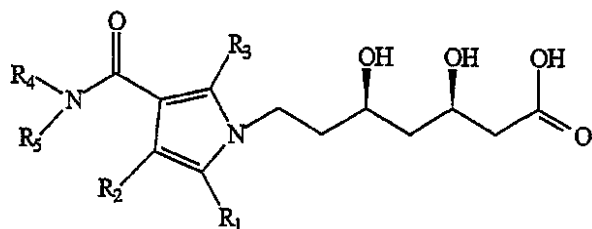
20

30

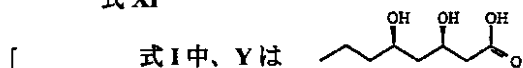
40

50

## 【化 2 5】



式 XI



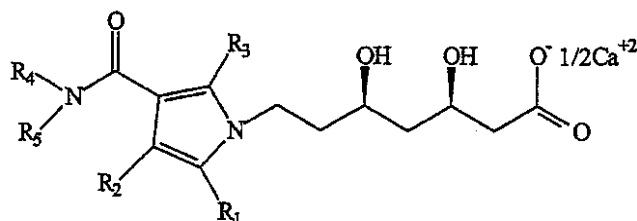
10

式 X I の化合物を水酸化ナトリウム、次いで酢酸カルシウムで処理して式 X I I のヘミカルシウム塩を得る段階。

## 【請求項 5 7】

以下の式 X I I の化合物、そのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、プロドラッグ、代謝産物、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体または N - オキシド：

## 【化 2 6】



式 XII

20

式中、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$  アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$  過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

30

$R_3$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であり；

$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール ( この場合置換基は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである )、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$  アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は { 水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$  アルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$  シクロアルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 -$

40

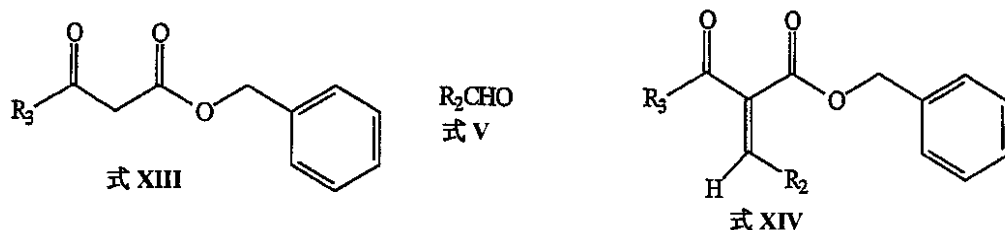
50

C<sub>6</sub>アルキルまたはアリールである]、および場合により置換されているアリール[この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される]から選択される、から選択される)から独立して選択され、ならびにまたR<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、1個またはそれ以上のヘテロ原子(群)を有する、場合により置換されているヘテロ環{この場合該ヘテロ原子(群)は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は[場合により置換されているC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル(この場合任意の置換基(群)は、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される);ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール(この場合任意の置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、シアノ、およびC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>過フルオロアルキルから選択される)]から選択される}であってよく、

ただし、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>の1つはヘテロ環であり、かつさらに、R<sub>2</sub>がヘテロ環でない場合、R<sub>4</sub>またはR<sub>5</sub>はいずれも単独で非置換のピリジルではない、  
の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

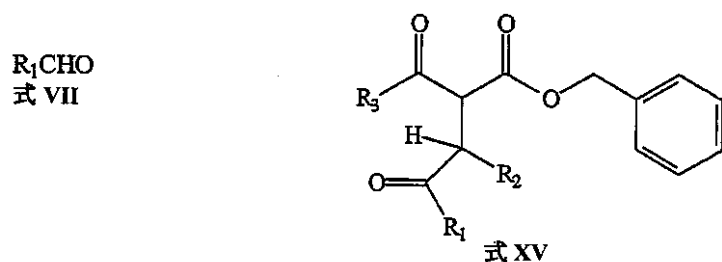
式XIIIの化合物を式Vの化合物と反応させて式XIVの化合物を得る段階；

【化27】



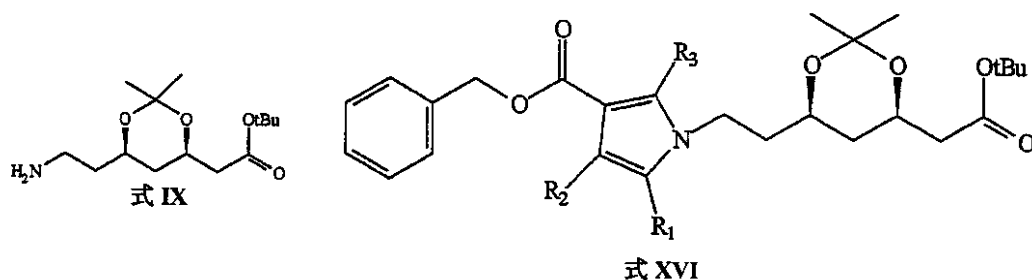
式XIVの化合物を式VIIの化合物と反応させて式XVの化合物を得る段階；

【化28】



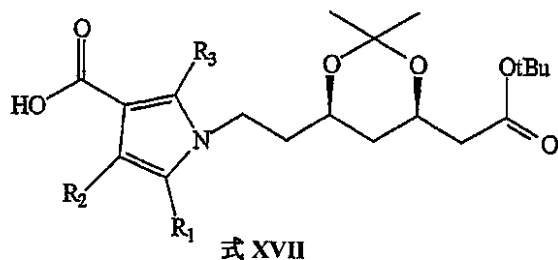
式XVの化合物を式IXの化合物で処理して式XVIの化合物を得る段階；

【化29】



式XVIの化合物を脱ベンジル化して式XVIIの化合物を得る段階；

【化 3 0】

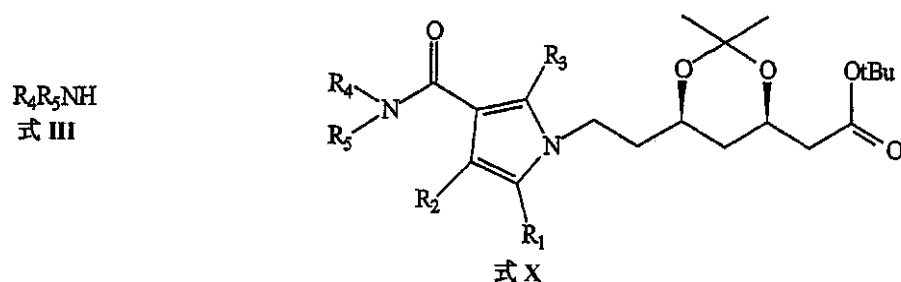


式 XVII の化合物を対応する酸クロライドに変換する段階；

酸クロライド型の式 XVII の化合物を式 III のアミンと反応させて式 X の化合物を得る段階；および

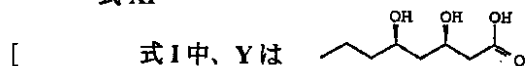
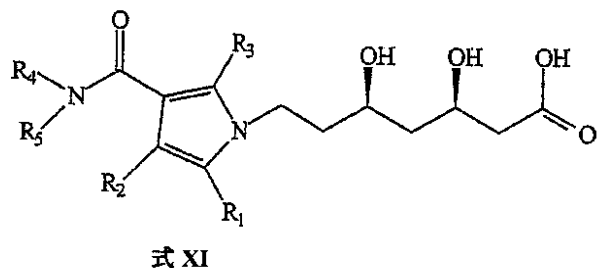
式 X の化合物を加水分解して

【化 3 1】



式 XI の化合物を得る段階；

【化 3 2】

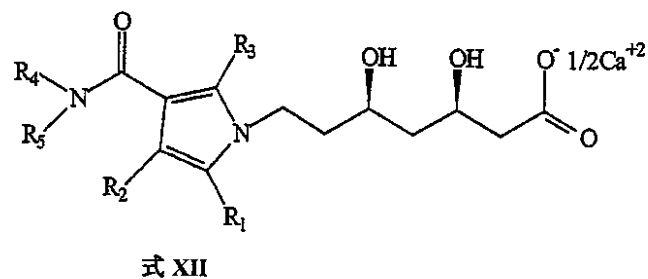


式 XI の化合物を水酸化ナトリウム、次いで酢酸カルシウムで処理して式 XII のヘミカルシウム塩を得る段階。

【請求項 58】

以下の式 XII の化合物、その製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、プロドラッグ、代謝産物、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体または N - オキシド；

【化 3 3】



10

20

30

40

50

式中、

$R_1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであり、この場合 3 個までの置換基は [ ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合 2 個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである )、 $C_1 - C_3$ アルコキシカルボニル、シアノおよび  $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから独立して選択される ] から独立して選択され；

$R_3$ は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキルまたは  $C_3 - C_6$ シクロアルキル ( この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) ；または  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は、場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される ) である、であり；

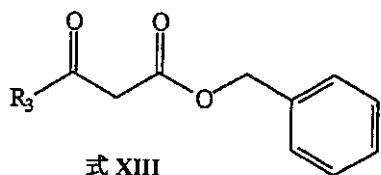
$R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール ( この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$  ( 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである )、 $COOR_6$ 、式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および  $-NR_7R_8$ 、式中  $R_7$  および  $R_8$  は { 水素、場合より置換されている  $C_1 - C_6$ アルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] 場合により置換されている  $C_3 - C_6$ シクロアルキル [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ]、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$  [ 式中  $R_6$  は  $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである ]、および場合により置換されているアリール [ この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ] } から選択される、から選択される ) から独立して選択され、ならびにまた  $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、1 個またはそれ以上のヘテロ原子 ( 群 ) を有する、場合により置換されているヘテロ環 { この場合該ヘテロ原子 ( 群 ) は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は [ 場合により置換されている  $C_1 - C_6$ アルキルまたは  $C_3 - C_6$ シクロアルキル ( この場合任意の置換基 ( 群 ) は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される ) ；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール ( この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および  $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される ) ] から選択される } であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  の 1 つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$  がヘテロ環でない場合、 $R_4$  または  $R_5$  はいずれも単独で非置換のピリジルではない、

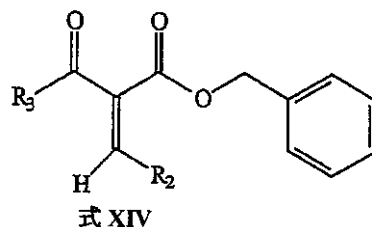
の製造方法であって、以下の段階を含む方法：

式 X I I I の化合物を式 V の化合物と反応させて式 X I V の化合物を得る段階；

【化 3 4】

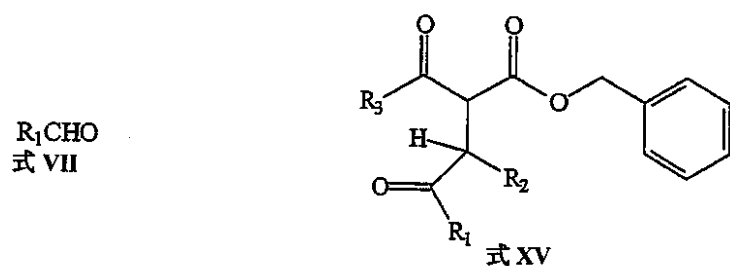


$R_2CHO$   
式 V



式 X I V の化合物を式 V I I の化合物と反応させて式 X V の化合物を得る段階；

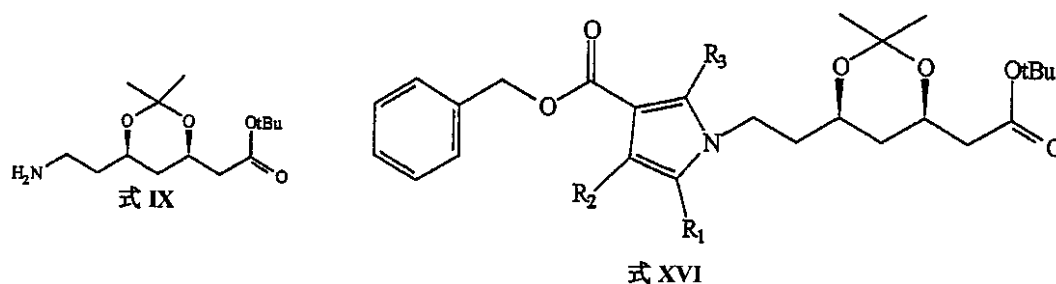
【化 3 5】



10

式 X V の化合物を式 I X の化合物で処理して式 X V I の化合物を得る段階；

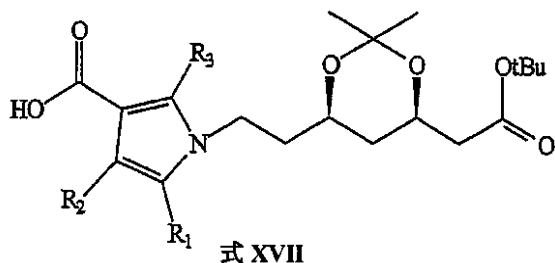
【化 3 6】



20

式 X V I の化合物を脱ベンジル化して式 X V I I の化合物を得る段階；

【化 3 7】

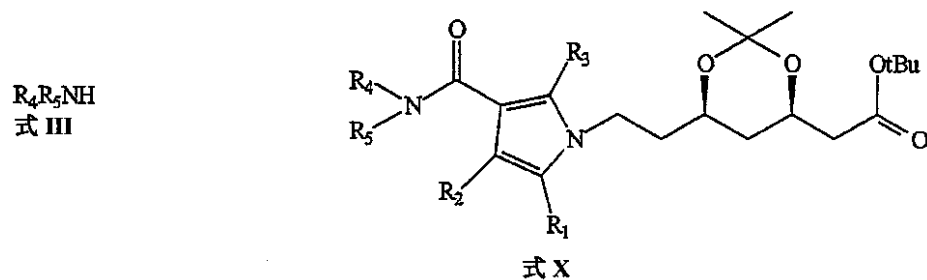


30

式 X V I I の化合物を式 I I I のアミンおよびカップリング剤と反応させて式 X の化合物を得る段階；および

式 X の化合物を加水分解して

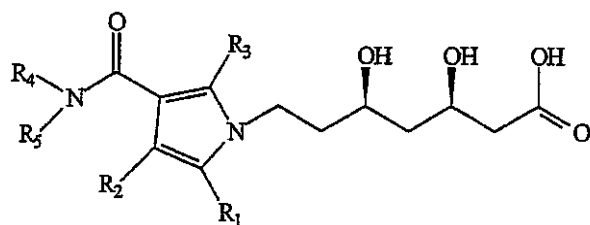
【化 3 8】



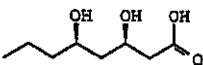
40

式 X I の化合物を得る段階；

## 【化 3 9】



式 XI

[ 式 I 中、Y は  ]

10

式 X I の化合物を水酸化ナトリウム、次いで酢酸カルシウムで処理して式 X I I のヘミカルシウム塩を得る段階。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

発明の属する分野

本発明は、置換ピロール誘導体であって、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - 補酵素 A ( H M G - C o A ) レダクターゼ阻害剤として使用することができる誘導体に関する。本明細書中で開示される化合物は、コレステロール低下剤として機能することができ、また、この化合物を使用してコレステロール関連疾患および関連症状を処置することができる。開示されている化合物の製造方法、ならびに開示されている化合物を含有する医薬組成物、およびコレステロール関連疾患および関連症状の処置方法を提供する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

循環器（心血管）疾患およびその関連疾病、機能障害および合併症は能力障害の主要な原因であり、また、主たる死因である。この病態生理学的過程に顕著に寄与する1特定要因はアテローム性動脈硬化症である。アテローム性動脈硬化症は、死亡率および保健医療コストの両者に関して、主要な保健医療問題であると一般に認識されている。

30

## 【0003】

アテローム性動脈硬化症は、脂肪性物質、主にコレステロールの沈着を特徴とする。この沈着により、動脈壁の内側表面でのプラーク形成および動脈の退行性変化が生じる。

## 【0004】

今や、心血管障害、例えば心筋梗塞、冠動脈心疾患、高血圧症および低血圧症、脳血管障害、例えばストローク（発作）、大脳血栓症および、ストロークが原因である記憶損失；末梢血管疾患および腸の梗塞は、アテローム硬化型プラークによる動脈および細動脈の閉塞によって引き起こされることが十分に確立されている。アテローム硬化型プラーク形成の発生は多因子性である。高コレステロール血症、特に高レベルの低密度リポタンパク質コレステロール（L D L）はアテローム性動脈硬化症および動脈硬化症および関連疾患の重要な危険因子である。

40

## 【0005】

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤（スタチン）は、L D L コレステロールの血中レベルを減少させるのに使用されている。コレステロールはメバロン酸経路を経由して生産される。コレステロールの前駆物質であるメバロン酸の形成を減少させると、肝臓のコレステロール生合成が対応して減少し、さらに細胞のコレステロールプールが減少する。

## 【0006】

ワーナー・ランバートの米国特許第 4 , 6 8 1 , 8 9 3 号は、トランス - 6 - [ 2 - ( 3 - , または 4 - カルボオキサミド置換ピロール - 1 - イル ) アルキル ] - 4 - ヒドロキシピラン - 2 - オンおよび前記化合物由来の対応する開環型ヒドロキシ酸、例えばトラン

50

ス(±) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル) - N, 4 - ジフェニル - 1 - [2 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドを開示する。これらの化合物は、コレステロールの細胞内合成を触媒する重要な補酵素である 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - 補酵素 A レダクターゼ (HMG - CoA) の阻害剤である。

#### 【0007】

ワーナー - ランバート t の米国特許第 5, 273, 995 号は、光学的に純粋な (R, R) 型のトランス - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - メチルエチル - N, 4 - ジフェニル - 1 - [2 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドの開環型の酸、すなわち [R - (R', R')] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - [(フェニルアミノ)カルボニル] - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸、製薬的に許容されるその塩、具体的にはそのカルシウム塩 (アトルバスタチン、Lipitor (登録商標)) に関する。現在、この化合物は高コレステロール血症の処置に使用されている。

10

#### 【0008】

米国特許第 5, 385, 929 号は、U. S. 5, 273, 995 に開示される化合物の特定のフェニルヒドロキシ誘導体、および該フェニルヒドロキシ誘導体がコレステロール合成の阻害剤として同様に活性であることを開示する。

#### 【発明の開示】

20

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明は、置換ピロール誘導体であって、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - 補酵素 A (HMG - CoA) レダクターゼ阻害剤として使用することができる誘導体、およびこれらの化合物の合成方法に関する。

#### 【0010】

また該化合物を含有する医薬組成物を提供する。この医薬組成物は、製薬的に許容される担体または希釈剤を含有してもよい。この医薬組成物を使用して、コレステロール関連疾患またはその関連症状を処置することができる。

#### 【0011】

30

他の側面は、以下の説明中に記載され、また部分的には、その説明から自明であり、あるいは本発明の実施によって習得されるであろう。

#### 【課題を解決するための手段】

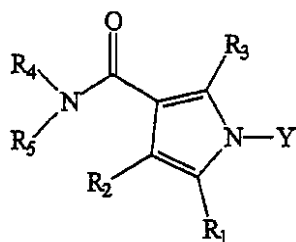
#### 【0012】

一側面では、以下の式 I の構造を有する化合物、その製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたは N - オキシドを提供する：

#### 【0013】

#### 【化 1】

40



式 I

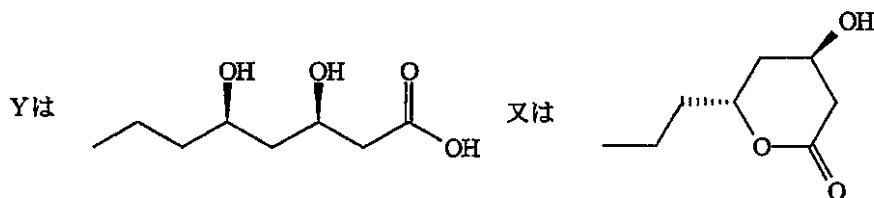
式中、

#### 【0014】

50



## 【化 2】



## 【0015】

$R_1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または場合により置換されているフェニルであってよく、この場合3個までの置換基は〔ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、カルボキシル、アセチル、場合により置換されているアミノ、この場合2個までの置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである）、 $C_1 - C_3$ アルコキシカルボニル、シアノおよび $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから独立して選択される〕から独立して選択され、

$R_3$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）；または $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および保護ヒドロキシルから選択される）である、であってよく、

$R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は：水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アラルキル、場合により置換されているアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ カルボニルアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、 $SO_2NHR_6$ （式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである）、 $COOR_6$ 、式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキル、またはアリールである、および $-NR_7R_8$ 、式中 $R_7$ および $R_8$ は〔水素、場合より置換されている $C_1 - C_6$ アルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕場合により置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕、 $SO_2R_6$ 、 $COR_6$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_6$ 、 $COOR_6$ 〔式中 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリールである〕、および場合により置換されているアリール〔この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される〕〕から選択される、から選択される〕から独立して選択される基であってよく、ならびにまた $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、1個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環〔この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄から選択され、ならびに任意の置換基は〔場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシル、およびシアノから選択される）；ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキル、および場合により置換されているアリール（この場合任意の置換基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シアノ、および $C_1 - C_3$ 過フルオロアルキルから選択される）〕から選択される〕であってよく、

ただし、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ の1つはヘテロ環であり、かつさらに、 $R_2$ がヘテロ環でない場合、 $R_4$ または $R_5$ はいずれも単独で非置換のピリジルではない。

## 【0016】

例えば、 $R_2$ は1個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する、場合により置換されているヘテロ環であってよく、この場合該ヘテロ原子（群）は、酸素、窒素および硫黄か

10

20

30

40

50

ら選択され、ならびに任意の置換基は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル（この場合任意の置換基（群）は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、保護ヒドロキシルおよびシアノから選択される）から選択される。ならびに例えば、 $R_4$ および $R_5$ は、水素、場合により一置換または多置換のアリール（この場合置換基は、 $C_1 - C_3$ カルボニルアルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよび $C_1 - C_3$ アルコキシから選択される）から独立して選択される基であってよい。

【0017】

本明細書中で使用される用語「アルキル」とは、特に規定しない限り、1～6個の炭素原子（群）を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を表す。アルキルの例には、非限定的に、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、ブチル、等が含まれる。

10

【0018】

アルキルは、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、保護ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、場合により置換されているアミノおよび $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルで置換されていてよい。

【0019】

本明細書中で使用される用語「アルコキシ」とは、式： $O - \text{アルキル}$ 、式中アルキルは上に定義されるものと同一である、によって示される基を表す。アルコキシの例には、非限定的に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロペンチルオキシ、等が含まれる。

【0020】

20

本明細書中で使用される用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。用語「保護ヒドロキシル」には、非限定的に、ベンゾイルおよびメチルチオメチル等が含まれる。本明細書中で使用される用語「アリール」とは、6～14個の炭素原子を有する芳香族基を表す。アリールの例には、非限定的に、フェニル、ナフチル、アントリルおよびビフェニル、等が含まれる。本明細書中で使用される用語「アラルキル」とは、アルキレン鎖に結合している、7～14個の炭素原子を有するアリール基を表す。アラルキルの例には、非限定的に、ベンジル、ナフチルメチル、フェネチルおよびフェニルプロピル、等が含まれる。用語「ヘテロ環」とは、1個またはそれ以上のヘテロ原子（群）を有する非芳香族または芳香族環系を表し、この場合、環系には、単環、二環または三環式が含まれる。ヘテロ環の例には、非限定的に、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、シンノリニル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ベノキサゾリル（benoxazolyl）、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、インドリニルおよびイソインドリル等が含まれる。

30

【0021】

別の側面では、コレステロール関連疾患、糖尿病および関連疾患、脳血管疾患または循環器疾患を患う哺乳類の処置方法であって、治療有効量の本明細書中で開示される化合物を哺乳類に投与することを含む方法を提供する。

【発明の効果】

40

【0022】

本発明の化合物を使用して、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、高脂血症、高リポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高血圧症、ストローク（発作）、虚血、内皮機能障害、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、冠性心疾患、心筋梗塞、脳梗塞、心筋微小血管疾患、痴呆、アルツハイマー病、骨粗鬆症および/または骨減少症、アンギナまたは再狭窄（restenosis）を処置することができる。これらの疾患の処置に有用であり得る別の化合物、およびそのような化合物の製造方法は、同時係属中の2003年5月30日提出の米国特許出願第10/449,418号、表題「置換ピロール誘導体（Substituted Pyrrole Derivatives）」、および- - - 提出のPCT出願第PCT/IB2004/ - - - 号、表題「置換ピロール誘導体（Substituted Pyrrole Derivative

50

s)」に開示されている。これらの出願はその開示内容全体が本明細書中に包含される。

【 0 0 2 3 】

さらに別の側面では、本明細書中に記載の化合物の製造方法を提供する。

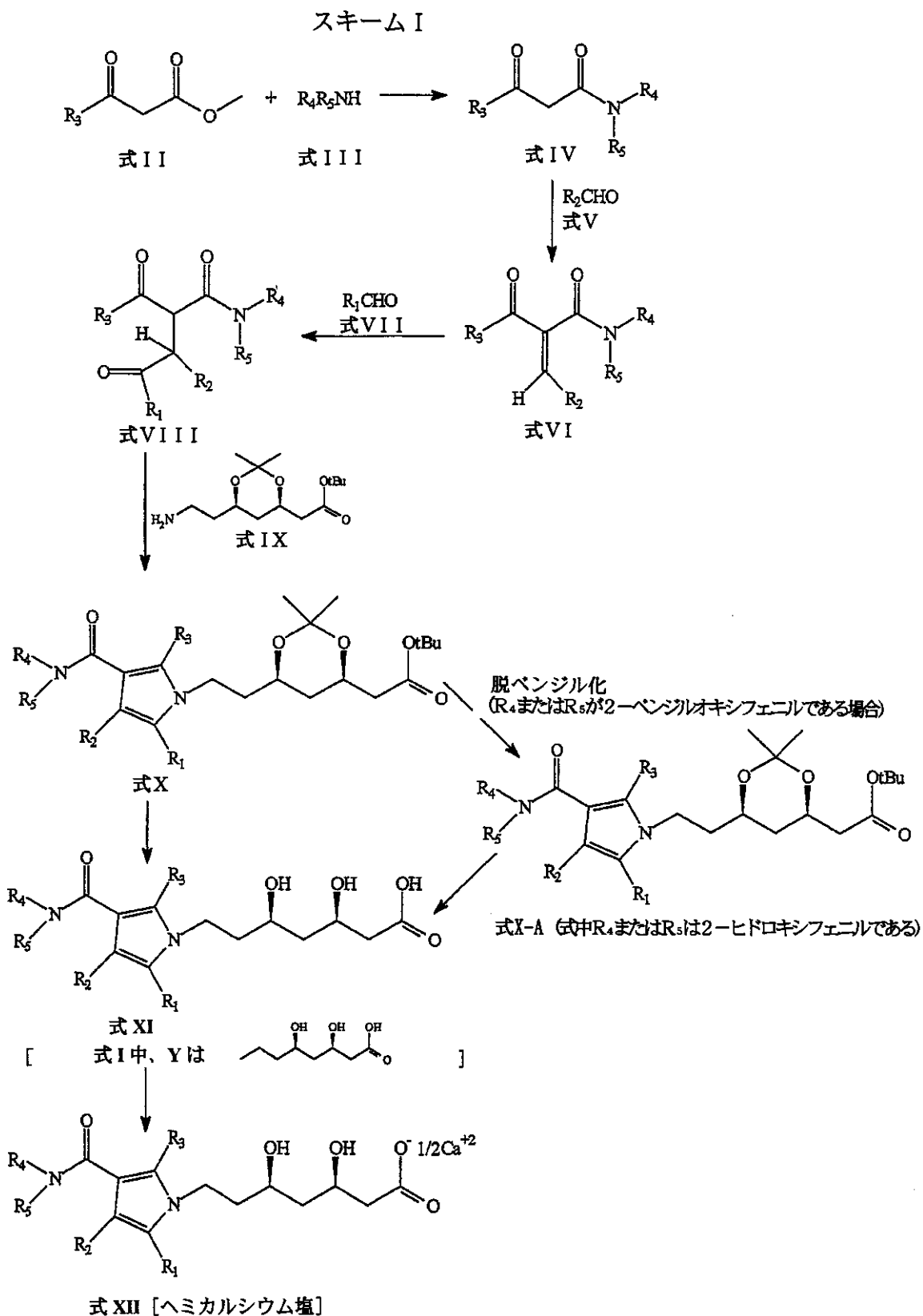
【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 4 】

本明細書中に記載の化合物は、当技術分野において周知の、平均的な合成有機化学者によく知られている技術によって製造してよい。さらに本発明の化合物は、スキーム I および I I に記載される以下の反応手順によって製造してよい。

【 0 0 2 5 】

## 【化 3】



10

20

30

40

50

## 【0026】

スキーム I にしたがって式 X I I の化合物を製造することができる。したがって、式 I I の化合物を式 I I I の化合物と反応させて（式中、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は前記規定の通りである）、式 I V の化合物を得、この化合物を式 V の化合物（式中、 $R_2$ は前記規定の通りである）と反応させて式 V I の化合物を得、この化合物を式 V I I の化合物（式中、

$R_1$ は前記規定の通りである)で処理して式V I I Iの化合物を得、この化合物を式I Xの化合物とさらに反応させて式Xの化合物を得、( $R_4$ または $R_5$ が2 - ベンジルオキシフェニルである場合)この化合物を脱ベンジル化して式X - Aの化合物(式中、 $R_4$ または $R_5$ は2 - ヒドロキシフェニルである)を得、式XまたはX - Aの化合物を加水分解して式X Iの化合物を得、この化合物をヘミカルシウム塩にさらに変換することができる。

#### 【0027】

式I Iの化合物を式I I Iの化合物と反応させて式I Vの化合物を得る工程は、無極性溶媒、例えばキシレンまたはトルエン中で実施することができる。式I Iの化合物と式I I Iの化合物の反応は、有機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジンまたは1, 2 - エチレンジアミンの存在下で実施することができる。

10

#### 【0028】

式I Vの化合物を式Vのアルデヒドと反応させて式V Iの化合物を得る工程は、無極性溶媒、例えばヘキサン、ヘプタン、ジクロロメタンまたはトルエン中で実施することができる。式I Vの化合物と式Vのアルデヒドの反応は、有機塩基、例えばピペリジン、ピリジンまたは - アラニンおよび有機酸、例えば氷酢酸または安息香酸の存在下で実施することができる。

#### 【0029】

式V Iの化合物を式V I Iのアルデヒドと反応させて式V I I Iの化合物を得る工程は、適切な触媒、例えばシアン化ナトリウム、3 - エチル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルチアゾリウムプロミドまたは3 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルチアゾリウムクロライドの存在下で、溶媒を含まない条件またはアルコール性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、またはイソプロパノールまたはエーテル溶媒、例えばジオキサン中で実施することができる。式V Iの化合物と式V I Iのアルデヒドの反応は、有機塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下で実施することができる。

20

#### 【0030】

式V I I Iの化合物を式I Xの化合物と反応させて式Xの化合物を得る工程は、無極性溶媒、例えばキシレン、ヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、トルエンまたはそれらの適切な割合の混合物中で実施することができる。式V I I Iの化合物と式I Xの化合物の反応は、有機酸、例えばピバル酸またはp - トルエンスルホン酸の存在下で実施することができる。

30

#### 【0031】

式Xの化合物を脱ベンジル化して式X - Aの化合物を得る工程は、触媒、例えばパラジウム - 炭素および水素の存在下で、極性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはジオキサン中で実施することができる。

#### 【0032】

式XまたはX - Aの化合物を式X Iの化合物に変換する工程は、最初に酸触媒を用いてケタールを分解し、次いで塩基触媒を用いてtert - ブチルエステルを加水分解することを含む2段階様式で実施することができる。該酸は鉱酸、例えば塩酸であり得る。ケタールの分解は、先行技術において既知の任意の他の分解方法によって実施することができる。該塩基は無機塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり得る。

40

#### 【0033】

通常の場合業者に周知の手順にしたがって式X Iの化合物をその対応するヘミカルシウム塩に変換することができる。また、当技術分野において周知の手順にしたがって、対応するラクトン型の式X Iから式X Iの化合物のヘミカルシウム塩を製造することもできる。

#### 【0034】

## スキーム II

40

50

合物を得、この化合物を

a) 対応する酸クロライドに変換し、次いで式 I I I のアミンと反応させる (経路 a) か、あるいは

b) カップリング剤の存在下で式 I I I のアミンと反応させて (経路 b) 式 X の化合物を得、この化合物を加水分解して式 X I の化合物を得、当技術分野において周知の手順にしたがってこの化合物を式 X I のヘミカルシウム塩にさらに変換することができる。

【0036】

式 X I I I の化合物を式 V のアルデヒドと反応させて式 X I V の化合物を得る工程は、無極性溶媒、例えばキシレン、トルエン、ヘプタン、ヘキサンまたはジクロロメタン中で実施することができる。式 X I I I の化合物と式 V の化合物の反応は、有機塩基、例えば

10

【0037】

式 X I V の化合物を式 V I I のアルデヒドと反応させて式 X V の化合物を得る工程は、極性溶媒、例えばアルコール性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノール中で実施することができる。式 X I V の化合物と式 V I I のアルデヒドの反応は、有機塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下で実施することができる。

【0038】

式 X I V の化合物を式 V I I のアルデヒドと反応させて式 X V の化合物を得る工程は、適切な触媒、例えばシアン化ナトリウム、3 - エチル - 5 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルチアゾリウムプロミドまたは 3 - ベンジル - 5 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルチアゾリウムクロライドの存在下で実施することができる。

20

【0039】

式 X V の化合物を式 I X のアミンと反応させて式 X V I の化合物を得る工程は、酸、例えばピバル酸および p - トルエンスルホン酸の存在下で、無極性溶媒、例えばヘキサン、ヘプタン、トルエン、テトラヒドロフランまたはそれらの適切な割合の混合物中で実施することができる。

【0040】

式 X V I の化合物を脱ベンジル化して式 X V I I の化合物を得る工程は、触媒、例えばパラジウム - 炭素および水素の存在下で、極性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはジオキサン中で実施することができる。

30

【0041】

式 X V I I の化合物をその対応する酸クロライドに変換する工程 (経路 a) は、無極性溶媒、例えばベンゼン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンまたはキシレン中で任意の適切な塩素化剤、例えば塩化オキサリルを用い、次いで無極性溶媒、例えばベンゼン中で、かつ有機塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下で式 I I I のアミンと反応させて式 X の化合物を得ることによって実施することができる。

【0042】

式 X V I I の化合物を式 I I I のアミンと反応させて式 X の化合物を得る工程は、極性溶媒、例えばジメチルホルムアミド中のカップリング剤、例えば O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート ( H B T U ) 、ビス ( 2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル ) ホスフィン ( B O P ) 、 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( D C C ) 、 2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート ( T B T U ) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート ( P y B O P ) またはカルボニルジイミダゾール ( C D I ) ( 経路 b ) 、および有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施することができる。

40

【0043】

50

式 X の化合物を式 X I の化合物に変換する工程は、まず酸触媒を用いてケタールを分解し、次いで塩基触媒を用いて *tert*-ブチルエステルを加水分解することを含む 2 段階様式で実施することができる。該酸は鉱酸、例えば塩酸であり得る。ケタールの分解は、先行技術において既知の任意の他の分解方法によって実施することができる。該塩基は無機塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムであり得る。

#### 【 0 0 4 4 】

通常、当業者に周知の手順にしたがって式 X I の化合物をその対応するヘミカルシウム塩に変換することができる。また、当技術分野において周知の手順にしたがって、対応するラクトン型の式 X I から式 X I の化合物のヘミカルシウム塩を製造することができる。

#### 【 0 0 4 5 】

本明細書中で開示される具体的な化合物の例示リストを以下に挙げる（これらは表 1 および 2 にも示される）：

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 1 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( ベンゾチアゾール - 2 - イルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 2 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 3 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 4 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 5 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 6 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 7 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 8 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( 1 H - インドール - 5 - イル - アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 9 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル - アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 10 )

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - アセチルフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 11 )、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸 ( 化合物番号 12 )、

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1

10

20

30

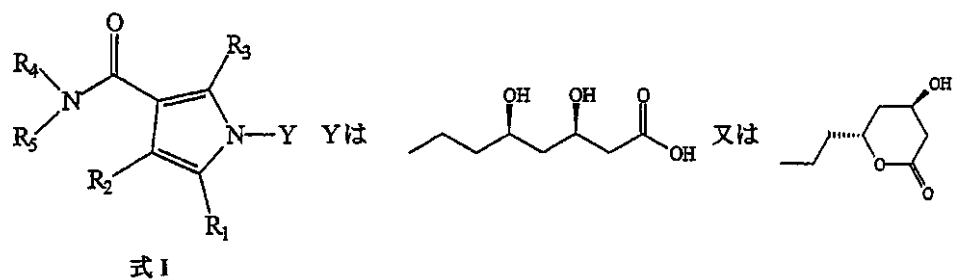
40

50



-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号13)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-4-イル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号14)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-3-イル)-4-(2, 4-ジメトキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号15)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-4-イル)-4-(3-フルオロフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号16)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号17)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-3-イル)-4-(3-フルオロフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号18)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-3-イル)-4-(2-ヒドロキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号19)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号20)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-4-イル)-4-(4-メトキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号21)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-4-イル)-4-(2-ヒドロキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号22)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-4-イル)-4-(2-メトキシフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号23)、  
 (3R, 5R)-7-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(チオフェン-3-イル)-4-(フェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸(化合物番号24)、  
 およびそのラクトン型、製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、互変異性体、ラセミ化合物、多形、純粋なエナンチオマー、ジアステレオ異性体、代謝産物、プロドラッグまたはN-オキシド。  
 【0046】

【表 1】



化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1	4-フルオロフェニル	フェニル	イソプロピル	水素	4-メチルチアゾール-2-イル
2	4-フルオロフェニル	フェニル	イソプロピル	水素	ベンゾチアゾール-2-イル
3	4-フルオロフェニル	2-ピリジル	イソプロピル	水素	フェニル
4	4-フルオロフェニル	3-ピリジル	イソプロピル	水素	フェニル
5	4-フルオロフェニル	4-ピリジル	イソプロピル	水素	フェニル
6	4-フルオロフェニル	5-メチル-2-フリル	イソプロピル	水素	フェニル
7	4-フルオロフェニル	2-チエニル	イソプロピル	水素	フェニル
8	4-フルオロフェニル	3-チエニル	イソプロピル	水素	フェニル
9	4-フルオロフェニル	フェニル	イソプロピル	水素	インドリン-5-イル
10	4-フルオロフェニル	フェニル	イソプロピル	水素	1-メチルインドリン-5-イル

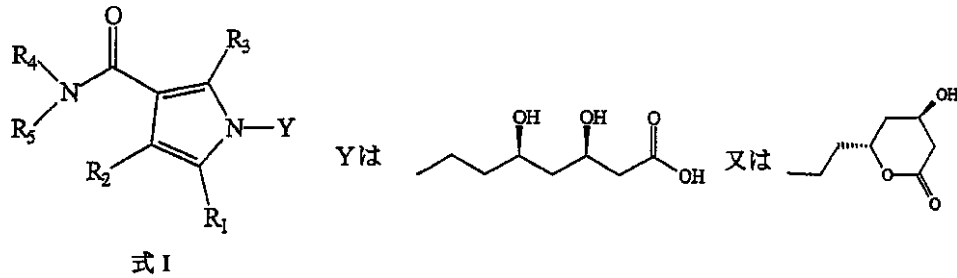
10

20

30

【 0 0 4 7 】

【表 2】



化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
11	4-フルオロフェニル	ピリジン-3-イル	イソプロピル	水素	4-アセチルフェニル
12	4-フルオロフェニル	チオフェン-2-イル	イソプロピル	水素	3-フルオロフェニル
13	4-フルオロフェニル	チオフェン-3-イル	イソプロピル	水素	3-フルオロフェニル
14	4-フルオロフェニル	ピリジン-4-イル	イソプロピル	水素	2, 4-ジメトキシフェニル
15	4-フルオロフェニル	ピリジン-3-イル	イソプロピル	水素	2, 4-ジメトキシフェニル
16	4-フルオロフェニル	ピリジン-4-イル	イソプロピル	水素	3-フルオロフェニル
17	4-フルオロフェニル	ピリジン-3-イル	イソプロピル	水素	4-メトキシフェニル
18	4-フルオロフェニル	ピリジン-3-イル	イソプロピル	水素	3-フルオロフェニル
19	4-フルオロフェニル	ピリジン-3-イル	イソプロピル	水素	2-ヒドロキシフェニル
20	4-フルオロフェニル	ピリジン-3-イル	イソプロピル	水素	2-メトキシフェニル
21	4-フルオロフェニル	ピリジン-4-イル	イソプロピル	水素	4-メトキシフェニル
22	4-フルオロフェニル	ピリジン-4-イル	イソプロピル	水素	2-ヒドロキシフェニル
23	4-フルオロフェニル	ピリジン-4-イル	イソプロピル	水素	2-メトキシフェニル
24	3, 4-ジフルオロフェニル	チオフェン-3-イル	イソプロピル	水素	フェニル

用語「製薬的に許容」とは、合衆国または州政府の規制当局によって認可され、あるいは米国薬局方または、動物、より具体的にはヒトにおける使用に関する他の一般に認められる薬局方に収載されることを意味する。

## 【0048】

用語「製薬的に許容される塩」とは、製薬的に許容される1価、2価または3価の無毒の金属または有機塩基から調製される塩を表す。このような金属塩の例には、非限定的に、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、等が含まれる。このような有機塩基の例には、非限定的に、アミノ酸、アンモニア、モノ

アルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウムおよびN - メチルグルカミン等が含まれる。好ましくは本発明は、本明細書中で開示される化合物のカルシウム塩を考慮する。所望であれば、塩を酸、例えば塩酸の希釈水性溶液と接触させることによって塩型から遊離酸型の本発明の化合物を調製してよい。塩基付加塩は、溶解度および融点のような物理的特性が遊離酸型の本発明の化合物と異なっていてよい。

【0049】

用語「製薬的に許容される溶媒和物」とは、水との溶媒和物（すなわち水和物）または製薬的に許容される溶媒との溶媒和物、例えばエタノールとの溶媒和物等を表す。このような溶媒和物も同様に開示範囲内に包含される。さらにまた、本明細書中に記載の化合物のいくつかの結晶型が多形として存在するであろう。その場合、結晶型は開示範囲中に含まれるものとする。

10

【0050】

また本発明は、その範囲内に、これらの物質のプロドラッグを含む。一般に、このようなプロドラッグは、インビボで、必要とされる化合物に容易に変換可能なこれらの化合物の機能性誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に関する慣用の手順は、例えば「プロドラッグの設計（design of prodrugs）」, ed. H Bundgaard and, Elsevier, 1985に記載される。

【0051】

開示される化合物はインビボで代謝されるであろう。これらの代謝産物も同様に本発明の範囲内に包含される。

20

【0052】

本発明の化合物は2個の不斉中心を有し、したがって、本化合物はエナンチオマーおよびジアステレオマーとして存在することがある。したがってすべてのそのような異性体およびラセミ混合物が本発明の範囲内に包含されることが理解されよう。好ましくは本発明は、3Rおよび5R立体配置を有する化合物のみを考慮する。

【0053】

結晶性または無定形型の本明細書中で開示される化合物が多形として存在するであろう。その場合、これらは本発明に含まれるものとする。

【0054】

本明細書中で開示される化合物、その製薬的に許容される塩、製薬的に許容される溶媒和物、または多形、および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物も同様に本明細書中で開示される。

30

【0055】

本明細書中で提供される組成物は、1開示化合物を含有する組成物および2またはそれ以上の前記化合物を含有する組成物の両者ともに、経口または非経口投与に適しているであろう。該組成物を製剤化して、治療用化合物の即時または持続放出を提供してよい。本明細書中に記載の化合物は、単独で投与することができるが、通常は、適切な製薬的に許容される担体との混合物として投与する。用語「製薬的に許容される担体」には、無毒の、不活性な固形物、半固形物、液体フィルター（liquid filter）、希釈剤、カプセル化材料または任意のタイプの製剤化補助剤が含まれるものとする。

40

【0056】

経口投与用の固形調製物には、カプセル剤、錠剤、ピル剤、粉末剤、顆粒剤または坐剤が含まれるであろう。固形調製物では、少なくとも1種の不活性な、製薬的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウム、リン酸カルシウムおよび/または充填剤、増量剤、例えばデンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトールまたはケイ酸；結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、またはアカシア；崩壊剤、例えば寒天 - 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、アルギン酸（aliginic acid）、特定のケイ酸塩または炭酸ナトリウム；吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物；湿潤剤、例えばセチルアルコール、グリセリン、またはモノステアリン酸吸着剤、例えばカオリン；滑沢剤、例えばタルク、

50

ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、またはラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物と活性化合物を混合する。

【0057】

カプセル剤、錠剤、およびピル剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。

【0058】

錠剤、カプセル剤、ピル剤、または顆粒剤の固形調製物は、コーティングおよび/またはシェル、例えば腸溶性コーティングおよび、医薬製剤化分野において周知の他のコーティングを用いて達成することができる。

【0059】

経口投与用の液状調製物には、製薬的に許容される乳剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれ得る。液状調製物では、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば綿実油、粉トウモロコシ油、胚芽油、ライブオイル、ヒマシ油およびセサミン油（sesamine oil））、グリセリンおよび、ソルビタンの脂肪酸エステルおよびそれらの混合物と活性化合物を混合することができる。

【0060】

不活性希釈剤に加えて、経口用組成物には、補助剤、例えば湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味物質（flavoring agents）および芳香物質（perfuming agents）を含ませることもできる。

【0061】

本明細書中に記載の製剤は、当技術分野に周知の手順を使用して患者に投与された後に活性化合物の急速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化してよい。本明細書中で使用される用語「患者」とは、処置、観察または実験対象であるヒトまたは非ヒト哺乳類を表す。

【0062】

本医薬調製物は単位投与剤形であり得る。このような剤形中の調製物は、適切な量の活性化合物を含有する単位用量に細分される。

【0063】

特定の障害または症状の処置において有効な、本明細書中で開示される化合物の量は、標準的な臨床技術によって決定することができる。さらに、場合によりインビトロまたはインビボアッセイを使用して、最適な用量範囲の同定を支援してよい。

【0064】

以下に記載の実施例は、代表的な具体的化合物の製造に関する一般的合成手順を実証する。この実施例は、開示内容の具体的側面を説明するために提供するものであり、特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を制約しない。

【実施例1】

【0065】

一般的手順

スキームI

段階1： ケトアミド - 1（式IV）の製造

水を共沸除去しながら、キシレン中の ケトエステル（式II、1当量）アミン（式III、1当量）1,2-エチレンジアミン（0.01当量）の混合物を還流した。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、残留物をカラム（シリカゲル；100～200メッシュ）で精製した。

【0066】

上記一般的手順にしたがって以下の中間体を製造した。

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸（4 - メチルチアゾール - 2 - イル）アミド

<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz）： 1.16（d, J = 6 Hz, 6H）, 2. 50

10

20

30

40

3.5 (s, 3H), 2.73 (sept, J = 6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 6.53 (s, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 227 (M<sup>+</sup> + 1)

【0067】

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (4 - アセチルフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.74 (sept, J = 6.9 Hz), 3.64 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.56 (s, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 248 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 90%。

【0068】

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (3 - フルオロフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.73 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.617 (s, 2H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.52 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 9.41 (bs, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 224.3 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 60.03%。

10

【0069】

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (2, 4 - ジメトキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.18 (d, J = 6 Hz, 6H), 2.73 (sept, J = 6 Hz, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.43 - 6.48 (m, 2H), 8.18 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.2 (brs, 1H); 収率: 61.59%。

20

【0070】

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (4 - メトキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.16 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 2.72 - 2.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.88 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.08 (brs, -NH); MS (陽イオンモード): m/z 236 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 98.7%。

【0071】

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (2 - メトキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.17 (d, J = 6 Hz, 6H), 2.76 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.87 - 7.08 (m, 3H), 8.33 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 236; M<sup>+</sup> + 1); 収率: 86%。

30

【0072】

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (2 - ベンジルオキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.15 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 2.72 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.93 - 7.03 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 8.34 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.5 (brs, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 312.40 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 79.5%。

40

【0073】

4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

【0074】

段階 2: ケトアミド - 2 (式 VI) の製造

ヘキサン中の - ケトアミド - 1 (式 IV、1 当量) に、 - アラニン (0.18 当量)、アルデヒド (式 V、1.1 当量) および氷酢酸 ( - ケトアミド - 1 の 0.16 % w/w) を加えた。水を共沸除去しながら、得られた懸濁液を加熱還流した。反応混合物を冷却し、生成物をろ過によって単離した。加熱ヘキサン、水で沈殿物を洗浄することによって生成物を精製し、真空中で乾燥して、 - ケトアミド - 2 を得た。

50

## 【 0 0 7 5 】

上記一般的手順にしたがって以下の中間体を製造した。

2 - ベンジリデン - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 ( 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) アミド

## 【 0 0 7 6 】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) - メチレン - ペンタン酸フェニルアミド

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz ) : 1.17 ( d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6 H ), 2.84 ( s e p t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.11 - 7.96 ( m, 8 H ), 8.59 ( d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1 H ), 8.75 ( s, 1 H ); MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  295 (  $M^+ + 1$  ); 収率 : 28 %.

## 【 0 0 7 7 】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) - メチレン - ペンタン酸フェニルアミド

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.24 ( d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 6 H ), 3.38 ( s e p,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.15 ( t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.18 - 7.40 ( m, 3 H ), 7.55 ( m, 3 H ), 7.98 ( d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1 H ), 8.18 ( s, 1 H ), 8.56 ( d,  $J = 3.9\text{ Hz}$ , 1 H ), 8.62 ( s, 1 H ); MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  295 (  $M^+ + 1$  ); 収率 : 40 %.

## 【 0 0 7 8 】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - メチレン - ペンタン酸フェニルアミド

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz ) : 1.12 ( d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6 H ), 3.40 ( S e p t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.11 ( t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.34 ( t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2 H ), 7.53 - 7.60 ( m, 4 H ), 7.71 ( s, 1 H ), 8.62 ( d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1 H ), 10.52 ( s, 1 H ); MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  295 (  $M^+ + 1$  ); 収率 : 42 %.

## 【 0 0 7 9 】

4 - メチル - 2 - ( 5 - メチル - フラン - 2 - イル ) - メチレン - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz ) : 1.19 ( d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 6 H ), 2.22 ( s, 3 H ), 3.32 ( s e p t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 1 H ), 6.13 ( d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.03 ( d,  $J = 3.3\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.15 ( t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.37 ( t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2 H ), 7.43 ( s, 1 H ), 7.62 ( d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 2 H ), 8.14 ( s, 1 H ); MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  300 (  $M^+ + 1$  ); 収率 : 82 %.

## 【 0 0 8 0 】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - ( チオフェン - 2 - イル ) - メチレン - ペンタン酸フェニルアミド

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz ) : 1.22 ( d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6 H ), 3.38 ( s e p t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.09 - 7.19 ( m, 2 H ), 7.38 ( t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2 H ), 7.49 ( d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.59 ( d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.66 ( d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2 H ), 7.86 ( s, 1 H ), 8.70 ( b r s, 1 H ); MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  299 (  $M^+ + 1$  ).

## 【 0 0 8 1 】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) - メチレン - ペンタン酸フェニルアミド

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.21 ( d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6 H ), 3.32 ( s e p t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.17 ( t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1 H ), 7.25 - 7.42 (

m, 4 H), 7.59 (d, J = 12 Hz, 3 H), 7.75 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H); MS (陽イオンモード): m/z 300 [M + 1]; 収率: 70%。

【0082】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (4 - アセチルフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz): 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 2.59 (s, 3 H), 3.36 (sep, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.90 - 8.02 (m, 3 H), 8.51 - 8.63 (m, 2 H), 8.84 (s, 1 H); MS (陽イオンモード): m/z 337.7 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 53.66%。

10

【0083】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (3 - フルオロフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (d, J = 6 Hz, 6 H), 3.36 (sep, J = 6 Hz, 1 H), 6.82 - 6.87 (m, 1 H), 7.09 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.3 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 9.14 (bs, 1 H); MS (陽イオンモード): m/z 318.4 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 86.5%。

【0084】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (3 - フルオロフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.22 (d, J = 6 Hz, 6 H), 3.3 - 3.34 (m, 1 H), 6.84 - 6.9 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 5 H), 7.61 (brs, 2 H), 7.77 (brs, 1 H), 8.04 (brs, 1 H); MS (陽イオンモード): m/z 318; (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 62.37%。

20

【0085】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (2, 4 - ジメトキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz): 1.05 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.21 (d, J = 9 Hz, 6 H), 2.52 (sep, J = 6 Hz, 0.6 H), 3.69 (s, 3 H), 3.81 (s, 4.7 H), 3.92 (s, 1.3 H), 6.43 - 6.53 (m, 2.9 H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 0.6 H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.21 - 8.30 (m, 1.4 H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 0.9 H)

30

【0086】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (2, 4 - ジメトキシフェニル) アミド

異性体 (1)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.22 (d, J = 6 Hz, 6 H), 3.34 (sep, J = 6 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.44 (s, 1 H), 6.5 - 6.53 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.99 - 8.01 (m, 1 H), 8.26 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H); MS (陽イオンモード): m/z 355.19 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 41.8%;

40

【0087】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (2, 4 - ジメトキシフェニル) アミド

異性体 (2)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.07 (d, J = 6 Hz, 6 H), 2.

50



5.9 (sep,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.50 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.3 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H), 8.59 (s, 1H), 8.63 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 9.14 (s, 1H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  355.19 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 24.22%。

【0088】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (3 - フルオロフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.2 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 6H), 3.3 (sep,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.4 \text{ \& } 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.23 - 7.34 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 10.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 2H), 8.71 (s, 1H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  313.5 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 69.52% 10

【0089】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (4 - メトキシフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.26 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 3.30 - 3.37 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.87 - 6.90 (d, 2H,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 7.26 - 7.29 (d, 2H,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 7.43 - 7.46 (d, 2H,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 7.51 (s, 1H), 7.95 - 7.98 (d, 2H,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 8.21 (brs, 1H, -NH), 8.54 - 8.56 (d, 2H,  $J = 6 \text{ Hz}$ ); MS (陽イオンモード):  $m/z$  325 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 72.79% 20

【0090】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (3 - フルオロフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.25 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 6H), 3.3 (sep,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (dd,  $J = 9 \text{ \& } 6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.2 - 7.32 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.26 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H), 9.24 (s, 1H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  313.4 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 65.43% 30

【0091】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (2 - ベンジルオキシフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.20 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 6H), 3.32 (sep,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.99 (s, 2H), 6.92 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.0 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.18 (m, 2H), 7.31 - 7.33 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.9 - 8.0 (m, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.35 - 8.45 (m, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 1H), 8.73 (brs, 1H)。 40

【0092】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (2 - メトキシフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.11 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 6H), 3.33 (sep,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.74 (s, 3H), 6.85 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.0 - 7.15 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.90 - 8.05 (m, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.42 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 8.56 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1H), 8.74 (brs, 1 50

H) ; MS (陽イオンモード) :  $m/z$  325.38 ( $M^+ + 1$ ) ; 収率 : 56%。

【0093】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (4 - メトキシフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : 1.25 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H), 3.34 (sep,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 6.88 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 7.36 - 7.39 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 8.6 (brs, 1H) ; MS (陽イオンモード) :  $m/z$  325.37 ( $M^+ + 1$ ) ; 収率 : 53%。

【0094】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (2 - ペンジルオキシフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz) : 0.96 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 6H), 2.47 (sep,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 5.18 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.85 - 7.15 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 7.32 - 7.54 (m, 5H), 7.94 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 8.66 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 9.23 (brs, 1H) ; MS (陽イオンモード) :  $m/z$  401.43 [ $M^+ + 1$ ] ; 収率 : 79.3%。

【0095】

4 - メチル - 3 - オキソ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) - メチレン - ペンタン酸 (2 - メトキシフェニル) アミド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : 1.22 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 6H), 3.22 (sep,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.73 (s, 3H), 6.85 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.0 - 7.15 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H), 7.51 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.38 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.61 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H) ; MS (陽イオンモード) :  $m/z$  325.31 ( $M^+ + 1$ ) ; 収率 : 22.2%。

【0096】

段階3 : ジケトン (式VIIII) の製造

- ケトアミド - 2 (式VI、1当量)、アルデヒド (式VII、1.1当量)、トリエチルアミン (1当量) エタノールおよび3 - エチル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルチアゾリウムプロミド (0.2当量) をバイアルに入れた。内容物を $\text{N}_2$ で洗い、すぐにバイアルにふたをして78 に加熱した。反応の完了後、内容物を冷却し、酢酸エチルでトリチュレートした。有機層を6N塩酸、水で洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、回転式蒸発によって濃縮し、残留物をクロマトグラフィーカラム (シリカゲル、100 ~ 200メッシュ) で精製した。

【0097】

上記一般的手順にしたがって以下の中間体を製造した :

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) アミド

MS (陽イオンモード) :  $m/z$  438 ( $M^+ + 1$ )。

【0098】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : 1.16 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 3H), 1.24 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 3H), 3.06 (sept,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 4.94 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 5.60 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 7.03 - 7.08 (m, 4H), 7.22 - 7.25 (m, 3H), 7.33 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 - 8.06 (m,

10

20

30

40

50

2 H), 8.49 (d, J = 6 Hz, 1 H); MS (陽イオンモード): m/z 419 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 9%。

【0099】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 3.06 (sept, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 10.7, 1 H), 5.63 (d, J = 10.8, 1 H), 6.93 - 7.33 (m, 5 H), 7.45 (d, J = 7.6, 3 H), 8.02 - 8.14 (m, 3 H), 8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H); MS (陽イオンモード): m/z 419 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 46%。

10

【0100】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 2.98 (sept, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 5.38 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 7.05 - 7.32 (m, 9 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 2 H); MS (陽イオンモード): m/z 419 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 18%。

20

【0101】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): (ジアステレオマーの3:1混合物) 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.17 (s, 1 H), 2.80 (Sept, J = 6.9 Hz, 0.3 H), 2.97 (Sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 11 Hz, 1.3 H), 5.46 (d, J = 11 Hz, 1 H), 5.85 (d, J = 11 Hz, 0.3 H), 5.83 (brs, 1.3 H), 6.07 (d, J = 3 Hz, 0.3 H), 6.1 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.05 - 7.14 (m, 4.5 H), 7.29 - 7.45 (m, 7.2 H); MS (陽イオンモード): m/z 422 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 56%。

30

【0102】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - チオフェン - 2 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.94 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.57 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 5.66 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 6.87 - 6.96 (m, 3 H), 7.05 - 7.11 (m, 4 H), 7.26 - 7.31 (m, 3 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H)。

40

【0103】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - チオフェン - 3 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸フェニルアミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.21 (d, J = 6 Hz, 3 H), 2.94 (sept, J = 6 Hz, 1 H), 4.52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.96 - 7.37 (m, 10 H), 7.42 - 7.41 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.92 - 8.12 (m, 2 H); MS (陽イオンモード): m/z 424 [M + 1]; 収率: 77%。

【0104】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル]

50

- 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 ( 4 - アセチルフェニル ) アミド

$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz ) : 1.12 ( d , J = 6 Hz , 3 H ) , 1.2 ( d , J = 6 Hz , 3 H ) , 2.54 ( s , 3 H ) , 2.99 ( sep , J = 6 Hz , 1 H ) , 4.77 ( d , J = 12 Hz , 1 H ) , 5.50 ( d , J = 9 Hz , 1 H ) , 7.09 ( t , J = 6 Hz , 2 H ) , 7.25 - 7.40 ( m , 3 H ) , 7.78 ( t , J = 6 Hz , 3 H ) , 7.96 ( t , J = 6 Hz , 2 H ) , 8.38 ( s , 1 H ) , 8.52 ( d , J = 3 Hz , 1 H ) , 9.27 ( s , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 461.5 ; 収率 : 48 %。

【 0105 】

2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - チオフェン - 2 - イル - エチル ] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 ( 3 - フルオロフェニル ) アミド 10

$^1\text{H}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz ) : 0.87 ( d , J = 6.9 Hz , 3 H ) , 0.99 ( d , J = 6.9 Hz , 3 H ) , 1.14 ( d , J = 6.9 Hz , 3 H ) , 1.18 ( d , J = 6.9 Hz , 3 H ) , 2.94 ( sep , J = 6.9 Hz , 1 H ) , 3.25 ( m , 1 H ) , 4.59 ( d , J = 10.5 Hz , 1 H ) , 4.63 ( m , 2 H ) , 5.66 ( d , J = 10.5 Hz , 1 H ) , 6.78 - 6.95 ( m , 6 H ) , 7.06 - 7.25 ( m , 10 H ) , 8.05 ( t , J = 8.7 Hz , 2 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 442.6 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 51 %。

【 0106 】

2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - チオフェン - 3 - イル - エチル ] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 ( 3 - フルオロフェニル ) アミド 20

MS ( 陽イオンモード ) m / z 442.5 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 57.55 %。

【 0107 】

2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル ] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) アミド

$^1\text{H}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz ) : 1.15 ( d , J = 7.8 Hz , 3 H ) , 1.21 ( d , J = 9 Hz , 3 H ) , 2.95 ( sep , J = 6.9 Hz , 1 H ) , 3.76 ( s , 6 H ) , 4.52 ( d , J = 10.8 Hz , 1 H ) , 5.37 ( d , J = 10.8 Hz , 1 H ) , 6.40 ( brs , 2 H ) , 7.07 ( t , J = 9 Hz , 2 H ) , 7.23 - 7.24 ( m , 2 H ) , 7.47 ( s , 1 H ) , 7.83 ( d , J = 9 Hz , 1 H ) , 7.95 - 8 ( m , 2 H ) , 8.47 ( d , J = 5.1 Hz , 2 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 479.40 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 24.77 %。 30

【 0108 】

2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル ] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) アミド

$^1\text{H}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz ) : 1.13 ( d , J = 6 Hz , 3 H ) , 1.18 ( d , J = 6 Hz , 3 H ) , 2.98 ( sep , J = 6 Hz , 1 H ) , 3.76 - 3.81 ( m , 6 H ) , 4.57 ( d , J = 12 Hz , 1 H ) , 5.42 ( d , J = 12 Hz , 1 H ) , 6.37 - 6.4 ( m , 2 H ) , 7.07 ( t , J = 9 Hz , 3 H ) , 7.18 - 7.2 ( m , 2 H ) , 7.6 - 7.63 ( m , 3 H ) , 7.81 ( d , J = 9 Hz , 1 H ) , 7.96 - 7.99 ( m , 3 H ) , 8.45 ( brs , 1 H ) , 8.58 ( s , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 479.25 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 42.25 %。 40

【 0109 】

2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル ] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 ( 3 - フルオロフェニル ) アミド

$^1\text{H}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz ) : 1.15 ( d , J = 9 Hz , 3 H ) , 1.24 ( d , J = 9 Hz , 3 H ) , 2.97 ( sep , J = 9 Hz , 1 H ) , 4.51 ( d , J = 9 Hz , 1 H ) , 5.36 ( d , J = 9 Hz , 1 H ) , 6.79 - 6.88 ( m , 2 H ) , 7.08 ( t , J = 9 Hz , 2 H ) , 7.22 ( d , J = 6 Hz , 4 H ) , 7. 50

5.3 (s, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 2H), 8.51 (d, J = 6 Hz, 2H); MS (陽イオンモード): m/z 437.5 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 22.12%。

【0110】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (4 - メトキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 0.96 - 0.99 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.08 - 1.10 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.59 - 4.62 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.42 - 5.46 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.74 - 6.77 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.04 - 7.10 (m, Ar - H, 4H), 7.22 - 7.26 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.96 - 7.99 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.47 - 8.49 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H, -NH); MS (陽イオンモード): m/z 449 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 44.85%。

10

【0111】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (3 - フルオロフェニル) アミド

MS (陽イオンモード): m/z 437.6 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 40.57%。

【0112】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (2 - ベンジルオキシフェニル) アミド

MS (陽イオンモード): m/z 525.52 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 47.6%。

20

【0113】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (2 - メトキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.05 - 1.07 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.12 - 1.14 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.58 - 4.62 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.41 - 5.45 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.8 - 8.57 (m, Ar - H, 12H); MS (陽イオンモード): m/z 449 (M<sup>+</sup> + 1)。

30

【0114】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (4 - メトキシフェニル) アミド

MS (陽イオンモード): m/z = 449.45 [M<sup>+</sup> + 1]; 収率: 65.8%。

【0115】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (2 - ベンジルオキシフェニル) アミド

MS (陽イオンモード) m/z 525.45 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 52%。

【0116】

2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 (2 - メトキシフェニル) アミド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6 Hz, 3H), 2.95 (sep, J = 6.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.92 (m, 3H), 7.05 (d, J = 9 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.96 - 8.01 (m, 3H), 8.48 (d, J = 6 Hz, 2H); MS (陽イオンモード): m/z 449.35 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 87.7%。

40

【0117】

2 - [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - チオフェン - 3 - イル - エチル] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 フェニルアミド

50

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.08 - 1.10 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.13 - 1.15 (d, J = 6 Hz, 3 H), 2.9 - 2.95 (m, 1 H), 4.47 - 4.50 (d, J = 9 Hz, 1 H), 5.45 - 5.48 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.98 - 7.78 (m, 10 H); MS (陽イオンモード): m/z 442 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 37.29%。

【0118】

段階4: ピロール(式X)の製造

ヘプタン: トルエン: テトラヒドロフラン(4:1:1)中のジケトン(式VIIII、1当量)、アミン(式IX、1当量)およびピバル酸(1.03当量)の混合物を還流し、Dean Starkトラップを使用して水をトラップした。反応の完了後、溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム、水で有機層を洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、回転式蒸発によって濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ)によって精製した。

10

【0119】

上記一般的手順にしたがって以下の中間体を製造した:

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル - アミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル]エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキサン - 4 - イル)酢酸tert - ブチルエステル

20

MS (陽イオンモード): m/z 676 (M<sup>+</sup> + 1)

【0120】

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジル - 2 - イル) - 4 - (フェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル]エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキサン - 4 - イル)酢酸tert - ブチルエステル

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 0.90 - 1.05 (m, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.54 (d, J = 6 Hz, 6 H), 2.22 (dd, J = 15 & 6 Hz), 2.32 (dd, J = 15 & 6 Hz, 1 H), 3.61 - 3.65 (m, 2 H), 3.85 - 4.00 (m, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 2 H), 6.77 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.97 - 7.16 (m, 7 H), 7.25 - 7.34 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.62 (d, J = 3 Hz, 1 H), 10.72 (s, 1 H); MS (陽イオンモード): 656 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 62%。

30

【0121】

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジル - 3 - イル) - 4 - (フェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル]エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキサン - 4 - イル)酢酸tert - ブチルエステル

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.51 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.13 - 1.81 (m, 3 H), 2.24 (dd, J = 15.3 & 6.3 Hz, 1 H), 2.39 (dd, J = 15.3 & 6.9 Hz, 1 H), 3.42 (sept, J = 6 Hz, 1 H), 3.65 - 3.90 (m, 2 H), 4.04 - 4.28 (m, 2 H), 6.92 - 7.35 (m, 11 H), 7.52 (d, 1 H), 8.25 - 8.35 (m, 2 H); MS (陽イオンモード): m/z = 656 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 52%。

40

【0122】

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジル - 4 - イル) - 4 - (フェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル]エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキサン - 4 - イル)酢酸tert - ブチルエステル

$^1\text{H}$  NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz): 0.87 - 0.89 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.38 (brs, 15 H), 1.58 (

50

b r s , 2 H ) , 3 . 7 7 - 4 . 0 4 ( m , 5 H ) , 6 . 9 3 - 7 . 0 4 ( m , 3 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 3 0 ( m , 6 H ) , 7 . 5 4 ( d , J = 6 H z , 2 H ) , 8 . 2 3 ( d , J = 6 H z , 2 H ) , 1 0 . 0 3 ( s , 1 H ) ; M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 5 6 . 5 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ;

収率 : 4 8 %。

【 0 1 2 3 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> , 3 0 0 M H z ) : 0 . 8 9 - 1 . 1 5 ( m , 2 H ) , 1 . 2 8 ( s , 3 H ) , 1 . 3 5 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) , 1 . 4 9 ( d , J = 6 6 H z , 6 H ) , 1 . 5 6 - 1 . 6 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 0 ( s , 3 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 3 7 ( m , 2 H ) , 3 . 3 5 - 3 . 6 5 ( m , 1 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 9 5 - 4 . 0 5 ( m , 2 H ) , 5 . 7 9 ( b r s , 1 H ) , 5 . 8 1 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 2 - 7 . 1 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 0 - 7 . 3 0 ( m , 4 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 4 4 ( m , 2 H ) , 7 . 5 8 ( s , 1 H ) ; M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 5 9 . 5 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 5 4 %。

【 0 1 2 4 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル  
M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 6 1 ( M<sup>+</sup> + 1 ) 。

【 0 1 2 5 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) : 1 . 3 0 ( s , 3 H ) , 1 . 3 6 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) , 1 . 5 1 ( d , J = 6 . 9 H z , 6 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 3 2 ( d d , J = 1 5 & 9 H z , H ) , 2 . 3 - 2 . 4 5 ( d d , J = 1 5 . 3 8 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 5 5 ( s e p t , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 3 . 6 9 ( b r s , 1 H ) , 3 . 7 7 - 3 . 8 7 ( m , 1 H ) , 4 . 0 0 - 4 . 2 2 ( m , 2 H ) , 6 . 8 5 ( d , J = 4 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 0 3 ( t , J = 8 . 4 H z , 3 H ) , 7 . 1 3 - 7 . 3 0 ( m , 8 H ) ; M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 6 1 [ M + 1 ] ; 収率 : 2 3 %。

【 0 1 2 6 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - アセチルフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル

<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z ) : 1 . 2 9 ( s , 3 H ) , 1 . 3 6 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) , 1 . 5 1 ( d , J = 6 H z , 6 H ) , 1 . 0 8 - 1 . 7 5 ( m , 4 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 4 5 ( m , 2 H ) , 2 . 5 3 ( s , 3 H ) , 3 . 4 6 ( s e p , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 6 3 - 3 . 9 1 ( d , J = 9 H z , 1 H ) , 4 . 0 4 - 4 . 2 3 ( m , 2 H ) , 6 . 9 5 - 7 . 3 5 ( m , 8 H ) , 7 . 4 9 ( d , J = 9 H z , 1 H ) , 7 . 8 3 ( d , J = 9 H z , 2 H ) , 8 . 2 9 ( s , 1 H ) , 8 . 3 5 ( d , J = 3 H z , 1 H ) ; M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 9 9 ; 収率 : 2 1 . 5 2 %。

【 0 1 2 7 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ]

10

20

30

40

50

エチル} - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 *tert* - ブチル  
エステル

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 0.98 - 1.06 (m, 1H), 1.26 - 1.29 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.51 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H), 1.61 - 1.68 (m, 2H), 2.25 (dd,  $J = 6 \& 9\text{ Hz}$ , 1H), 2.37 (dd,  $J = 9 \& 6\text{ Hz}$ , 1H), 3.55 (m, 1H), 3.59 (brs, 1H), 3.6 - 3.68 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.15 (brs, 1H), 6.7 - 6.74 (m, 2H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 7.01 - 7.29 (m, 8H); MS: (陽イオンモード):  $m/z$  679.5 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 71.58%.

10

【0128】

(6 - { 2 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル } エチル} - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 *tert* - ブチル  
エステル

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 0.85 - 1.06 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.51 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H), 1.61 - 1.68 (m, 3H), 2.25 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 2.36 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 3.56 - 3.6 (m, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.75 - 3.9 (m, 1H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 6.68 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.00 - 7.29 (m, 8H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  679.6 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 68.04%.

20

【0129】

(6 - { 2 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) アミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル } エチル} - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 *tert* -  
ブチルエステル

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz): 1.03 - 1.16 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.49 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 6H), 1.61 - 1.81 (m, 2H), 2.24 (dd,  $J = 6 \& 15\text{ Hz}$ , 1H), 2.38 (dd,  $J = 6.9 \& 15\text{ Hz}$ , 1H), 3.40 (sep,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.47 (s, 3H), 3.65 - 3.93 (m, 5H), 4.0 - 4.23 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.46 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.96 - 7.08 (m, 4H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2H);

30

MS (陽イオンモード):  $m/z$  716.70 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 17.06%.

【0130】

(6 - { 2 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (2, 4 - ジメトキシフェニルアミノ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル } エチル} - 2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 *tert* -  
ブチルエステル

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 1.03 - 1.07 (m, 2H), 1.17 - 1.20 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.49 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H), 1.64 - 1.69 (m, 2H), 2.25 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 2.36 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 3.45 - 3.48 (m, 4H), 3.5 - 3.8 (m, 5H), 4.01 - 4.21 (m, 2H), 6.3 (s, 1H), 6.41 - 6.45 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 3H), 7.16 - 7.19 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.5 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.28 - 8.3 (m, 2H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  7

50



16.39 ( $M^+ + 1$ ) ; 収率 : 52.58 %。

【0131】

(6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 tert - ブチルエステル

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 300 MHz ) : 0.98 - 1.07 ( m , 2 H ) , 1.3 ( s , 3 H ) , 1.36 ( s , 3 H ) , 1.435 ( s , 9 H ) , 1.49 ( d ,  $J = 6$  Hz , 6 H ) , 1.62 - 1.69 ( m , 3 H ) , 2.26 ( dd ,  $J = 6.3$  Hz , 1 H ) , 2.36 ( dd ,  $J = 6.3$  Hz , 1 H ) , 3.36 - 3.38 ( m , 1 H ) , 3.81 ( m , 2 H ) , 4.09 - 4.15 ( m , 2 H ) , 6.66 - 6.74 ( m , 2 H ) , 6.93 - 6.97 ( m , 3 H ) , 7.04 - 7.20 ( m , 4 H ) , 7.35 ( br s , 1 H ) , 8.32 ( d ,  $J = 3$  Hz , 2 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  674.8 ( $M^+ + 1$ ) ; 収率 : 55.19 %。

10

【0132】

(6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 tert - ブチルエステル

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 300 MHz ) : 1.34 - 1.36 ( d , 2 H ,  $J = 6$  Hz ) , 1.29 ( d , 2 H ) , 1.43 ( s , 9 H ) , 1.49 ( s , 3 H ) , 1.51 ( s , 3 H ) , 2.25 - 2.27 ( dd ,  $J = 6$  Hz , 1 H ) , 2.35 - 2.37 ( dd ,  $J = 6$  Hz , 1 H ) , 3.40 ( m , 1 H ) , 3.79 ( s , 3 H ) , 4.04 - 4.06 ( d ,  $J = 6$  Hz , 2 H ) , 6.76 - 6.81 ( m , 3 H ) , 6.99 - 7.19 ( m , Ar H , 6 H ) , 7.51 - 7.53 ( d ,  $J = 6$  Hz , 1 H ) , 8.32 - 8.34 ( d ,  $J = 6$  Hz , 2 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  : 686 ( $M^+ + 1$ ) ; 収率 : 65.27 %。

20

【0133】

(6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 tert - ブチルエステル

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 300 MHz ) : 1.03 - 1.17 ( m , 3 H ) , 1.27 ( s , 3 H ) , 1.36 ( s , 6 H ) , 1.43 ( s , 9 H ) , 1.5 ( d ,  $J = 6$  Hz , 6 H ) , 1.62 - 1.67 ( m , 2 H ) , 2.27 ( dd ,  $J = 6$  Hz , 1 H ) , 2.37 ( dd ,  $J = 6$  Hz , 1 H ) , 3.4 ( m , 1 H ) , 3.68 - 3.77 ( m , 2 H ) , 4.02 - 4.14 ( m , 2 H ) , 6.67 - 6.74 ( m , 2 H ) , 6.98 - 7.27 ( m , 9 H ) , 7.5 ( d ,  $J = 6$  Hz , 1 H ) , 8.22 ( s , 1 H ) , 8.31 ( d ,  $J = 6$  Hz , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) :  $m/z$  674.43 ( $M^+ + 1$ ) ; 収率 : 70.27 %。

30

40

【0134】

(6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ベンジルオキシフェニル ) アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 tert - ブチルエステル

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 300 MHz ) : 1.0 - 1.16 ( m , 2 H ) , 1.30 ( s , 3 H ) , 1.37 ( s , 3 H ) , 1.44 ( s , 9 H ) , 1.48 ( d ,  $J = 9.0$  Hz , 6 H ) , 1.55 - 1.70 ( m , 2 H ) , 6.60 - 6.80 ( m , 1 H ) , 6.92 - 7.05 ( m , 5 H ) , 7.14 - 7.15 ( m , 4 H ) , 7.31 - 7.36 ( m , 3 H ) , 7.40 - 7.50 ( m , 1 H ) , 7.66 ( s , 1 H ) , 8.26 (

50

d, J = 3 Hz, 2H), 8.55 - 8.65 (m, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 762.71 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 30.55%。

【0135】

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) アミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 tert - ブチル エステル

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.50 - 1.52 (d, J = 6 Hz, 6H), 2.26 (dd, J = 6 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 6 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 4.08 (m, J = 6 Hz, 2H), 6.69 - 6.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 - 7.26 (m, Ar - H, 6H), 7.59 (s, 2H), 8.29 - 8.31 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.32 (brs, 1H, -NH); MS (陽イオンモード): m/z 686 ( $M^+ + 1$ ); 収率: 78.2%。

10

【0136】

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) アミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 tert - ブチル エステル

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz): 1.02 - 1.15 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.50 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.60 - 1.75 (m, 2H), 2.23 - 2.32 (m, 1H), 2.35 - 2.44 (m, 1H), 3.34 - 3.36 (m, 1H), 3.7 - 3.85 (m, 5H), 4.0 - 4.25 (m, 2H), 6.78 - 6.98 (m, 3H), 7.03 - 7.20 (m, 7H), 8.33 (d, J = 6 Hz, 2H)。

20

MS (陽イオンモード): m/z = 686.66 [ $M^+ + 1$ ]; 収率: 58%。

【0137】

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - ベンジルオキシフェニル アミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 tert - ブチル エステル

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz): 1.00 - 1.20 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.47 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 1.60 - 1.87 (m, 2H), 2.20 - 2.27 (m, 1H), 2.37 - 2.43 (m, 1H), 3.35 (sep, J = 6 Hz, 1H), 3.6 - 3.9 (m, 2H), 3.97 - 4.25 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.75 - 7.20 (m, 12H), 7.25 - 7.45 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6 Hz, 2H); MS (陽イオンモード) m/z 762.67 ( $M^+ + 1$ )。

【0138】

(6 - {2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) アミノ) カルボニル] - ピロール - 1 - イル] エチル} - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサン - 4 - イル) 酢酸 tert - ブチル エステル

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz): 1.0 - 1.20 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.52 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 6.9 & 12 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 6.9 & 12.0 Hz, 1H), 3.40 (sep, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.65 - 3.85 (m, 2H), 4.0 - 4.19 (m, 2H), 6.74 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.96 - 7.10 (m, 6H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 7.61 (brs, 1H), 8.28 (d, J = 6

50

H z , 2 H ) , 8 . 4 5 ( b r d , J = 9 H z , 1 H ) ; M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 8 6 . 6 1 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 6 6 . 2 % 。

【 0 1 3 9 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - フェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル  
<sup>1</sup>H N M R ( C D C l<sub>3</sub> , 3 0 0 M H z ) : 1 . 2 9 ( s , 3 H ) , 1 . 3 7 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) , 1 . 5 1 ( d , J = 6 H z , 6 H ) , 1 . 6 0 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 4 8 ( m , 2 H ) , 3 . 5 4 ( s e p , J = 6 H z , 1 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 4 . 0 0 - 4 . 2 8 ( m , 2 H ) , 6 . 8 3 - 7 . 3 0 ( m , 1 2 H ) ; 収率 : 6 7 % 。

10

【 0 1 4 0 】

段階 4 - A : ピロール ( 式 X - A 、 R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> が 2 - ヒドロキシフェニルである場合 ) の製造

メタノール : ジオキサン ( 2 : 8 ) 混合物中の式 X の化合物 ( R<sub>4</sub> または R<sub>5</sub> が 2 - ベンジルオキシフェニルである場合 ) ( 0 . 8 g ) の溶液に、10 % パラジウム炭素 ( 50 % 湿性、60 % w / w ) を加えた。得られた反応混合物を 40 p s i で約 2 . 5 時間水素化した。反応が終了した後、反応混合物をセライト ( celite ) に通し、得られた溶液を減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。

【 0 1 4 1 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジル - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル

<sup>1</sup>H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 M H z ) : 1 . 0 5 - 1 . 1 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 0 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) , 1 . 5 2 ( d , J = 6 H z , 6 H ) , 1 . 6 5 - 1 . 8 0 ( m , 2 H ) , 6 . 1 6 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 6 . 6 7 ( t , J = 6 H z , 1 H ) , 6 . 9 6 - 7 . 0 6 ( m , 4 H ) , 7 . 1 5 - 7 . 2 0 ( m , 3 H ) , 7 . 5 3 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 8 . 3 0 - 8 . 4 0 ( m , 2 H ) ; M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 7 2 . 6 2 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 7 6 % 。

20

30

【 0 1 4 2 】

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジル - 4 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] エチル } - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル

<sup>1</sup>H N M R ( C D C l<sub>3</sub> , 3 0 0 M H z ) : 1 . 0 5 - 1 . 2 0 ( m , 2 H ) , 1 . 3 0 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) , 1 . 5 2 ( d , J = 6 H z , 6 H ) , 1 . 6 5 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 2 7 ( m , 1 H ) , 2 . 3 6 - 2 . 4 3 ( m , 1 H ) , 3 . 4 2 ( s e p , J = 6 H z , 1 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 9 5 ( m , 2 H ) , 4 . 0 2 - 4 . 3 0 ( m , 2 H ) , 6 . 4 6 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 6 . 7 1 ( t , J = 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 - 7 . 0 9 ( m , 7 H ) , 7 . 1 7 - 7 . 2 1 ( m , 2 H ) , 8 . 3 3 ( d , J = 3 H z , 2 H ) ; M S ( 陽イオンモード ) : m / z 6 7 2 . 6 3 ( M<sup>+</sup> + 1 ) ; 収率 : 5 7 % 。

40

【 0 1 4 3 】

段階 5 : 式 X I のヘミカルシウム塩の製造

( a ) メタノールおよびテトラヒドロフラン ( 1 : 1 ) 中の式 X または X - A の化合物の溶液に 1 N 塩酸 ( 3 当量 ) を加え、混合物を室温で攪拌した。ケタールが完全に加水分解された後に、反応混合物を 0 に冷却し、水酸化ナトリウムペレット ( 6 当量 ) を加えた。そして反応物を室温で攪拌した。エステル加水分解の終了時点で、溶媒を除去し、残留物を水に溶解した ; 水層をエーテルで洗浄し、1N 塩酸で中和した。有機相を酢酸エチ

50

ル中に抽出し、濃縮した。次いで残留物をクロマトグラフィーカラム（シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ）で精製した。

【0144】

（b）酸のナトリウム塩（1当量の 1 N 水酸化ナトリウム溶液を加えて調製）の水溶液に、酢酸カルシウム（0.55 当量）の水溶液（1 M）を滴加した。白色沈殿が得られ、これをろ別し、大量の水で洗浄し、真空中で乾燥した。

【0145】

上記一般的手順にしたがって以下の化合物を製造した。

（3R, 5R）- 7 - [ 2 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - （4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ）カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩 10

【0146】

（3R, 5R）- 7 - [ 2 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - イソプロピル - 3 - （ピリジン - 2 - イル） - 4 - （フェニルアミノ）カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz) : 1.20 - 1.24 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.52 - 1.59 (m, 2H), 1.92 - 1.98 (m, 1H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 3.52 (brs, 2H), 3.75 (brs, 2H), 3.97 (brs, 1H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.17 - 7.30 (m, 6H), 7.44 (t, 6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.41 (brs, 1H), 10.28 (s, 1H); MS (陽イオンモード) : m/z 560 (酸 + 1); 収率 : 23%; m.p. : 165 ~ 200。 20

【0147】

（3R, 5R）- 7 - [ 2 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - イソプロピル - 3 - （ピリジン - 3 - イル） - 4 - （フェニルアミノ）カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, ) : 1.24 (brs, 2H), 1.38 (d, J = 9 Hz, 6H), 1.53 (brs, 2H), 1.87 - 2.13 (m, 2H), 3.23 (brs, 1H), 3.50 - 3.75 (brs, 1H), 3.97 (brs, 1H), 6.99 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.05 - 7.37 (m, 7H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 6 Hz, 2H), 9.98 (s, 1H, D<sub>2</sub>O 交換); MS (陽イオンモード) : m/z 560 [酸 + 1]; 収率 : 50%; m.p.t. : 196 ~ 221。 30

【0148】

（3R, 5R）- 7 - [ 2 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - イソプロピル - 3 - （ピリジン - 4 - イル） - 4 - （フェニルアミノ）カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz) : 1.18 - 1.24 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.53 - 1.58 (m, 2H), 1.90 (dd, J = 15 & 6 H, 1H), 2.02 - 2.06 (m, 1H), 3.51 (brs, 2H), 3.72 (brs, 2H), 4.00 (brs, 1H), 6.93 - 7.04 (m, 3H), 7.22 - 7.30 (m, 6H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 5 Hz, 2H), 10.08 (s, 1H); MS (陽イオンモード) : m/z 560.8 (酸 + 1); 収率 : 35%; m.p. : 170 ~ 244。 40

【0149】

（3R, 5R）- 7 - [ 2 - （4 - フルオロフェニル） - 5 - イソプロピル - 3 - （5 - メチルフラン - 2 - イル） - 4 - （フェニルアミノ）カルボニル ] - ピロール - 1 - イル 50

]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.28 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H), 1.27-1.52 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.95-2.02 (m, 2H), 3.13 (brs, 1H), 3.45 (brs, 1H), 3.67 (brs, 2H), 3.85 (brs, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 6H), 7.49 (d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 2H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  563 (酸+1); 収率: 14%; m.p.: 145~211 (分解)。

【0150】

(3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(チオフェン-2-イル)-4-(フェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩 10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.28 (d,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , 6H), 1.27-1.34 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.45 (brs, 1H), 3.67 (brs, 2H), 3.84 (m, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.75 (brs, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 6H), 7.48-7.51 (m, 2H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  564 (酸+1)。

【0151】

(3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(チオフェン-3-イル)-4-(フェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩 20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO): 1.23-1.60 (m, 8H), 1.66 (brs, 2H), 2.17-2.38 (m, 2H), 3.65 (brs, 1H), 3.85-3.99 (m, 1H), 4.02 (brs, 2H), 6.77 (d,  $J = 4.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.94 (s, 1H), 7.10 (t,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 4H), 7.19-7.42 (m, 6H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  566 [酸+1]; 収率: 4%; m.p.: 197~213。

【0152】

(3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(ピリジン-3-イル)-4-(4-アセチルフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩 30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.20-1.75 (m, 10H), 1.92 (dd,  $J = 9 \& 15\text{ Hz}$ , 1H), 2.06 (dd,  $J = 9.0 \& 15\text{ Hz}$ , 1H), 3.75-3.90 (m, 3H), 3.95-4.15 (m, 2H), 7.08-7.41 (m, 6H), 7.65 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.84 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2H), 8.19 (s, 2H), 10.33 (s, 1H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  602.8 [酸+1]; m.p.: 199.4~223.6。

【0153】

(3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-(チオフェン-2-イル)-4-(3-フルオロフェニルアミノ)カルボニル]-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩 40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.23 (brs, 3H), 1.33 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 6H), 1.54 (brs, 2H), 1.87-2.07 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.37 (brs, 1H), 3.73 (brs, 2H), 3.91 (brs, 1H), 6.72-6.87 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 7.22-7.38 (m, 6H), 7.61 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 10.36 (s, 1H); MS (陽イオンモード):  $m/z$  583.7 (酸+1); 収率: 78%。

【0154】

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 300 MHz ) : 1 . 19 - 1 . 24 ( m , 2 H ) , 1 . 34 ( d , J = 6 Hz , 6 H ) , 1 . 5 ( b r s , 2 H ) , 1 . 95 ( d d , J = 6 & 15 Hz , 1 H ) , 2 . 07 ( d d , J = 6 & 15 Hz , 1 H ) , 3 . 2 ( m , 1 H ) , 3 . 51 ( b r s , 1 H ) , 3 . 74 ( b r s , 2 H ) , 3 . 93 ( m , 1 H ) , 6 . 67 ( d , J = 6 Hz , 1 H ) , 6 . 83 ( t , J = 9 Hz , 1 H ) , 6 . 92 ( s , 1 H ) , 7 . 2 - 7 . 35 ( m , 7 H ) , 7 . 59 ( d , J = 12 Hz , 1 H ) , 10 . 21 ( s , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 583 . 5 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 71 . 38 % . 10

【 0 1 5 5 】

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 300 MHz ) : 1 . 18 - 1 . 20 ( m , 2 H ) , 1 . 25 - 1 . 75 ( m , 8 H ) , 1 . 79 - 2 . 00 ( m , 1 H ) , 2 . 03 - 2 . 17 ( m , 1 H ) , 3 . 57 ( s , 3 H ) , 3 . 68 - 3 . 90 ( m , 5 H ) , 3 . 95 - 4 . 15 ( m , 2 H ) , 6 . 45 - 6 . 51 ( m , 2 H ) , 6 . 95 - 7 . 10 ( m , 2 H ) , 7 . 20 - 7 . 43 ( m , 3 H ) , 7 . 67 ( d , J = 9 Hz , 2 H ) , 8 . 26 - 8 . 35 ( m , 2 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 620 . 53 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 22 . 67 % . 20

【 0 1 5 6 】

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 300 MHz ) : 1 . 23 ( b r s , 2 H ) , 1 . 41 ( d , J = 6 Hz , 6 H ) , 1 . 58 - 1 . 6 ( m , 2 H ) , 1 . 93 - 2 . 04 ( m , 2 H ) , 3 . 54 ( b r s , 5 H ) , 3 . 7 ( b r s , 5 H ) , 3 . 96 ( b r s , 1 H ) , 6 . 42 - 6 . 48 ( m , 2 H ) , 7 . 17 - 7 . 2 ( m , 2 H ) , 7 . 28 ( b r s , 2 H ) , 7 . 44 ( d , J = 6 Hz , 1 H ) , 7 . 7 ( d , J = 6 Hz , 1 H ) , 8 . 12 ( s , 1 H ) , 8 . 22 - 8 . 28 ( m , 2 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 620 . 33 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 47 . 88 % . 30

【 0 1 5 7 】

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 300 MHz ) : 1 . 24 ( b r s , 2 H ) , 1 . 36 ( d , J = 6 Hz , 6 H ) , 1 . 6 ( b r s , 2 H ) , 1 . 94 - 2 . 11 ( m , 2 H ) , 3 . 53 ( b r s , 2 H ) , 3 . 78 ( b r s , 2 H ) , 3 . 94 - 3 . 96 ( m , 1 H ) , 6 . 83 ( b r s , 1 H ) , 6 . 92 ( d , J = 6 Hz , 2 H ) , 7 . 21 - 7 . 29 ( m , 6 H ) , 7 . 54 ( d , J = 12 Hz , 1 H ) , 8 . 22 ( d , J = 6 Hz , 2 H ) , 10 . 26 ( s , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 578 . 26 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 46 . 3 % . 40

【 0 1 5 8 】

(3R, 5R) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 300 MHz ) : 1 . 23 ( b r s , 2 H ) , 1 . 36 - 1 . 38 ( d , J = 6 Hz , 6 H ) , 1 . 53 - 1 . 57 ( d , J = 12 Hz , 2 H ) , 1 50

. 9 1 - 2 . 0 1 ( d d , J = 6 H z , 2 H ) , 3 . 3 2 ( s , 2 H ) , 3 . 5 1 ( m , 1 H ) , 3 . 6 9 ( s , 3 H ) , 6 . 7 9 - 6 . 8 2 ( d , J = 9 H z , 2 H ) , 7 . 1 0 - 7 . 2 7 ( A r - H , 6 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 4 3 ( d , J = 9 H z , 2 H ) , 8 . 2 ( s , 2 H ) , 9 . 8 ( b r s , 1 H , N H ) ; 収率 : 2 9 . 1 4 % .

【 0 1 5 9 】

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 1 . 2 2 - 1 . 2 6 ( m , 2 H ) , 1 . 3 7 ( d , J = 6 H z , 6 H ) , 1 . 5 ( b r s , 2 H ) , 1 . 9 1 - 2 . 1 1 ( m , 2 H ) , 3 . 5 3 ( b r s , 2 H ) , 3 . 7 7 ( b r s , 2 H ) , 3 . 9 7 ( m , 1 H ) , 6 . 8 1 ( b r s , 1 H ) , 7 . 1 1 - 7 . 1 4 ( m , 1 H ) , 7 . 1 8 - 7 . 3 1 ( m , 6 H ) , 7 . 3 9 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 7 . 5 1 ( d , J = 1 2 H z , 1 H ) , 8 . 1 9 ( s , 2 H ) , 1 0 . 1 8 ( s , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 5 7 8 . 3 6 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 5 6 . 1 5 % .

10

【 0 1 6 0 】

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 1 . 1 0 - 1 . 2 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 9 ( d , J = 3 H z , 6 H ) , 1 . 5 - 1 . 7 ( m , 2 H ) , 3 . 6 - 3 . 8 5 ( m , 3 H ) , 3 . 9 5 - 4 . 1 5 ( m , 1 H ) , 6 . 6 0 - 6 . 7 0 ( m , 2 H ) , 6 . 7 5 - 6 . 8 5 ( m , 1 H ) , 7 . 0 5 - 7 . 2 0 ( m , 3 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 3 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 5 5 ( m , 1 H ) , 7 . 6 0 - 7 . 7 0 ( m , 1 H ) , 8 . 2 2 ( b r s , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 5 7 6 . 4 5 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 5 . 8 % .

20

【 0 1 6 1 】

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 1 . 1 5 - 1 . 2 5 ( m , 2 H ) , 1 . 4 3 ( d , J = 6 H z , 6 H ) , 1 . 5 5 - 1 . 7 0 ( m , 2 H ) , 3 . 3 8 ( s , 3 H ) , 3 . 7 0 - 3 . 8 3 ( m , 3 H ) , 3 . 9 0 - 4 . 1 0 ( m , 1 H ) , 6 . 8 8 ( d , J = 9 H z , 2 H ) , 6 . 9 8 ( d , J = 9 H z , 1 H ) , 7 . 1 6 - 7 . 2 3 ( m , 2 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 3 4 ( m , 2 H ) , 7 . 4 5 - 7 . 5 ( m , 1 H ) , 7 . 9 0 - 8 . 0 0 ( m , 1 H ) , 8 . 1 2 ( s , 1 H ) , 8 . 2 4 ( d , J = 9 H z , 2 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 5 9 0 . 5 5 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 5 2 . 3 9 % .

30

【 0 1 6 2 】

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 3 0 0 M H z ) : 1 . 2 0 - 1 . 3 0 ( m , 2 H ) , 1 . 3 6 ( d , J = 6 . 6 H z , 6 H ) , 1 . 5 - 1 . 7 ( m , 2 H ) , 1 . 8 5 - 2 . 2 0 ( m , 2 H ) , 3 . 7 0 ( s , 3 H ) , 6 . 8 3 ( d , J = 4 . 3 H z , 2 H ) , 6 . 9 4 ( d , J = 4 . 8 H z , 2 H ) , 7 . 2 1 - 7 . 2 9 ( m , 4 H ) , 7 . 4 4 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 8 . 2 2 ( d , J = 4 . 8 H z , 2 H ) , 9 . 9 ( s , 1 H ) ; MS ( 陽イオンモード ) : m / z 5 9 0 . 4 8 ( 酸 + 1 ) ; 収率 : 1 1 . 2 9 % .

40

【 0 1 6 3 】

( 3 R , 5 R ) - 7 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニルアミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1

50

-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.10 - 1.20 (m, 2H), 1.24 - 1.49 (m, 6H), 1.5 - 1.75 (m, 2H), 1.95 - 2.20 (m, 2H), 3.5 - 3.7 (m, 2H), 3.75 - 3.90 (m, 2H), 3.95 - 4.15 (m, 1H), 6.69 - 6.78 (m, 2H), 6.88 - 6.93 (m, 1H), 6.99 (d, 5.1 Hz, 2H), 7.22 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.3 - 7.34 (m, 2H), 7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 9.13 (s, 1H); 収率: 26.3%。

【0164】

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシフェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.10 - 1.25 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 9$  Hz, 6H), 1.6 - 1.75 (m, 2H), 1.80 - 2.10 (m, 2H), 3.60 - 3.80 (m, 3H), 3.85 - 4.10 (m, 2H), 6.86 - 7.03 (m, 5H), 7.19 - 7.34 (m, 4H), 7.90 - 8.10 (m, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 3H); MS (陽イオンモード): 590.48 (酸 + 1); 収率: 16.6%。

【0165】

(3R, 5R) - 7 - [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - (チオフェン - 3 - イル) - 4 - (フェニルアミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.22 - 1.70 (m, 10H), 1.90 - 2.15 (m, 2H), 3.18 - 3.63 (m, 2H), 3.72 - 3.90 (br m, 2H), 3.91 - 4.15 (br m, 1H), 6.73 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 7.00 - 7.20 (m, 3H), 7.25 - 7.40 (m, 4H), 7.41 - 7.55 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 9.98 (s, 1H, D<sub>2</sub>O交換); MS (陽イオンモード):  $m/z$  584 (酸 + 1);  $m.p.t$ : 178.2 ~ 204; 収率: 31.51%。

【実施例2】

【0166】

スキームII

本明細書中で開示される化合物は、スキームIIに記載の手順にしたがって製造することもできる。

式XIVの化合物の製造

トルエン (15 ml) 中の式XIIIの化合物 (1当量; スキームIの手順と類似の手順にしたがって製造) の溶液に、式Vの化合物 (1.08当量)、ピペリジンおよび酢酸を加えた。水を共沸除去しながら約4~6時間混合物を加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をジクロロメタンに抽出した。1N塩酸溶液、炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで有機層を洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の生成物をクロマトグラフィーカラム (シリカゲル、100~200メッシュ) で精製した。

2 - ベンジリデン - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸ベンジルエステル

【0167】

式XVの化合物の製造

式XIVの化合物 (1当量)、式VIIの化合物 (1.104当量)、3 - エチル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルチアゾリウムプロミド (0.2当量)、トリエチルアミン (1当量) およびエタノールを30 ml バイアルに入れ、アルゴンで洗い、このバイアルを適正に密閉した。反応混合物を70℃で約12~15時間撹拌した。この反応混合物に酢酸エチルを加え、混合物を水、6N塩酸で洗浄し、再度水およびブラインで洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物

10

20

30

40

50



をクロマトグラフィーカラム（シリカゲル 100 ~ 200 メッシュ）で精製した。

2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - エチル ] - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸ベンジルエステル

【 0 1 6 8 】

式 X V I の化合物の製造

ヘプタン：トルエン：テトラヒドロフラン（ 4 : 1 : 1 ）中の式 X V （ 1 当量 ）の溶液に、式 I X の化合物（ 1 . 5 1 当量 ）およびピバル酸（ 1 . 0 3 当量 ）を加えた。水を共沸除去しながら約 2 2 ~ 2 5 時間混合物を還流した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物をカラム（シリカゲル、 1 0 0 ~ 2 0 0

10

メッシュ）で精製した。  
1 - [ 2 - ( 6 - T e r t - ブトキシカルボニルメチル - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) - エチル ] - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸ベンジルエステル

【 0 1 6 9 】

式 X V I I の化合物の製造

メタノール：ジオキサン（ 2 : 8 ）混合物中の式 X V I の化合物（ 1 当量 ）の溶液に 1 0 % パラジウム炭素（ 5 0 % 湿性、 6 0 % w / w ）を加えた。得られた反応混合物を 4 0 p s i で約 2 . 5 時間水素化した。反応が終了した後、反応混合物をセライトに通し、得られた溶液を減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。さらにこの生成物を次の段階でその

20

まま使用した。  
1 - [ 2 - ( 6 - T e r t - ブトキシカルボニルメチル - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) - エチル ] - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

【 0 1 7 0 】

式 X の化合物の製造：経路 a

ベンゼン中の式 X V I I の化合物（ 1 当量 ）の溶液に、 0 、アルゴン下で、塩化オキサリル（ 2 . 0 当量 ）を滴加した。ガスの発生が停止した後、反応混合物を 7 0 の油浴で約 2 時間加熱した。この反応混合物を蒸発乾固した。残留物をベンゼン（乾燥）に溶解し、ベンゼン中の式 I I I のアミン（ 1 . 1 当量 ）の溶液に室温で加えた。次いで反応混合物を 7 0 に加熱して、反応を完了させた。揮発性物質を真空中で除去し、残留物をクロマトグラフィーカラム（シリカゲル、 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ）で精製した。

30

【 0 1 7 1 】

式 X の化合物の製造：経路 b

ジメチルホルムアミド中の式 X V I I の化合物（ 1 当量 ）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（ 2 当量 ）および O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（ H B T U ）（ 1 当量 ）を加えた。そして得られた透明な溶液に、ジメチルホルムアミド中のシクロヘキシルアミン（ 1 当量 ）を加え、反応混合物を 5 0 ~ 6 0 で一晩撹拌した。この反応混合物に水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出し、水、ブラインで有機層を洗浄し、無水の硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ）によって精製した。

40

【 0 1 7 2 】

本プロトコルによって以下の化合物を製造した。

( 6 - { 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - ( 1 H - インドール - 5 - イル - アミノ ) カルボニル ] - ピロール - 1 - イル } エチル ) - 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - イル ) 酢酸 t e r t - ブチルエステル  
<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 3 0 0 M H z ) : 1 . 2 8 ( s , 3 H ) , 1 . 3 6 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) , 1 . 5 5 ( d , J = 7 . 2 H z , 6 H ) , 1 . 6 5 - 1 . 7 0 ( m , 2 H ) , 2 . 2 4 ( d d , J = 1 5 & 6 H z , 1 H ) , 2 . 3 7 ( d d , J =

50

1.5 & 6 Hz, 1H), 3.49 - 3.54 (m, 1H), 3.60 - 3.95 (m, 2H), 4.10 - 4.30 (m, 2H), 6.44 (br s, 1H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 9H), 7.58 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 694 (M<sup>+</sup> + 1); 収率: 54%。

#### 【0173】

式XIのヘミカルシウム塩の製造

メタノールおよびテトラヒドロフラン(1:1)中の式Xの化合物の溶液に1N塩酸(3当量)を加え、混合物を室温で撹拌した。ケタールが完全に加水分解された後に、反応混合物を0℃に冷却し、水酸化ナトリウムペレット(6当量)を加えた。そして反応物を室温で撹拌した。エステル加水分解の終了時点で、溶媒を除去し、残留物を水に溶解した;水層をエーテルで洗浄し、1N塩酸で中和した。有機相を酢酸エチル中に抽出し、濃縮した。次いで残留物をクロマトグラフィーカラム(シリカゲル100~200メッシュ)で精製した。

10

#### 【0174】

(b)酸のナトリウム塩(1当量の1N水酸化ナトリウム溶液を加えて調製)の水溶液に、酢酸カルシウム(0.55当量)の水溶液(1M)を滴加した。白色沈殿が得られ、これをろ別し、大量の水で洗浄し、真空中で乾燥した。

#### 【0175】

上記一般的手順にしたがって以下の化合物を製造した。

20

(3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - (1H - インドール - 5 - イル - アミノ)カルボニル] - ピロール - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプタン酸のヘミカルシウム塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 300 MHz): 1.21 - 1.26 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.42 - 1.62 (m, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 2.05 - 2.12 (m, 1H), 3.19 - 3.31 (m, 1H), 3.74 - 3.76 (m, 3H), 3.92 - 3.96 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.00 - 7.26 (m, 12H), 7.80 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 10.94 (s, 1H); MS (陽イオンモード): m/z 598 (酸 + 1); 収率: 60%; m.p.: 184 ~ 216℃。

30

#### 【実施例3】

#### 【0176】

薬理学的活性

本明細書中で開示される化合物は、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - グルタニル補酵素A (HMG - CoA) レダクターゼの阻害剤としての活性を有し、したがってコレステロール合成の阻害および/またはトリグリセリドの低下に有用である。

#### 【0177】

本明細書中に記載の化合物をインビトロHMG - CoAレダクターゼ酵素アッセイにおいてスクリーニングした。このアッセイは、Kubo et al., Endocrinology 120: 214, (1987)およびHellar et al., Biochem and Biophys. Res. Comm. 50: 859, (1973)に記載されている。HMG - CoAレダクターゼはコレステロール合成の律速酵素であり、以下の反応を触媒する: [<sup>14</sup>C] HMG - CoA + 2 NADPH + 2 H<sup>+</sup> → [<sup>14</sup>C] メバノレート + CoA + 2 NADP<sup>+</sup> ミクロソーム、基質として2.5 μM [<sup>14</sup>C] HMG - CoAを利用。この反応は、100 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、20 mM G - 6 - P、2.5 mM NADP、10 mM EDTA、5 mM DTTおよび1.4 G - 6 - P脱水素酵素の存在下で、37℃で15分間実施し、最終産物である[<sup>14</sup>C] メバノレートを定量化した。IC<sub>50</sub>を決定するために、1%ジメチルスルホキシドに溶解された化合物を肝ミクロソームと37℃で30分間プレインキュベートした。本発明の化合物のIC<sub>50</sub>は約0.16 nM ~ 約0.91 nMの範囲であった。

40

50

## 【 0 1 7 8 】

本明細書中で開示されるいくつかの化合物は、アトルバスタチンより有意に低い、ヒト肝ミクロソームにおける固有クリアランスを有し、CYP3A4（シトクロム p 4 5 0 3 A 4）の主要基質ではない。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/IB2004/001754

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/4025 C07D417/12 C07D417/14 A61P3/06 C07D401/04 C07D405/14 C07D405/04 C07D409/04 C07D409/14 C07D403/12 A61P9/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 681 893 A (ROTH BRUCE D) 21 July 1987 (1987-07-21) cited in the application the whole document particularly column 2, line 3 - line 43	1-58
P,X	WO 2004/005250 A (ARYAN RAM CHANDER ; SHANKAR GOWRI (IN); SHARMA RAMNIK (IN); KUMAR YATE) 15 January 2004 (2004-01-15) page 3, line 1 - line 22; claim 1	1-58
P,X	US 2004/102511 A1 (KUMAR YATENDRA ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) the whole document particularly paragraphs '0017! - '0023!, '0029! - '0031! -----	1-58
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 August 2004		20/08/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Seymour, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2004/001754

**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 45-52 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/IB2004/001754

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4681893	A	21-07-1987	AT 60602 T	15-02-1991
			AU 601981 B2	27-09-1990
			AU 7315987 A	03-12-1987
			CA 1268768 A1	08-05-1990
			DE 3767770 D1	07-03-1991
			DK 171588 B1	10-02-1997
			EP 0247633 A1	02-12-1987
			FI 872365 A ,B,	01-12-1987
			GR 3001415 T3	25-09-1992
			HK 119493 A	12-11-1993
			IE 60014 B1	18-05-1994
			JP 2019432 C	19-02-1996
			JP 7057751 B	21-06-1995
			JP 62289577 A	16-12-1987
			KR 9401006 B1	08-02-1994
			LU 90147 A9	10-12-1997
			MX 9203095 A1	01-07-1992
			NL 970034 I1	03-11-1997
			NO 872259 A ,B,	01-12-1987
			NZ 220409 A	27-10-1989
			PH 24661 A	07-09-1990
			PH 26330 A	29-04-1992
			PT 84975 A ,B	01-06-1987
			ZA 8703438 A	28-12-1988
WO 2004005250	A	15-01-2004	WO 2004005250 A1	15-01-2004
			US 2004019100 A1	29-01-2004
US 2004102511	A1	27-05-2004	WO 2004046142 A1	03-06-2004

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C 0 7 D 405/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 405/04	
<b>C 0 7 D 409/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 409/04	
<b>C 0 7 D 405/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 405/14	
<b>A 6 1 K 31/4025 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4025	
<b>A 6 1 K 31/427 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/427	
<b>A 6 1 K 31/4433 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4433	
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 1
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12	
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 19/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/10	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/08	
	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, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100135585

弁理士 西尾 務

(72)発明者 サッティゲリ, ジテンドラ

インド国 ハリヤナ 1 2 2 0 0 1, グルガオン, セクター - 1 5 - I I, ビジャイ ラタン ビ  
ハール, エヌ - 3 2 3

(72)発明者 サルマン, モハammad

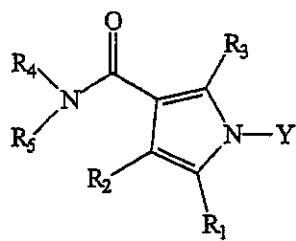
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, ジャクソン アベニュー 1  
2

(72)発明者 クマール, ヤテンドラ

インド国 ハリヤナ 1 2 2 0 0 1, グルガオン, ディエルエフ クタブ エンクレーベ, フェイ  
ズ - I I I, ユー - 2 6 / 5

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC06 CC12 CC75 CC92 DD04 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC05 BC13 BC17 GA02 GA04 GA07  
GA08 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA36 ZA42 ZA45  
ZA96 ZA97 ZC20 ZC33 ZC35

【要約の続き】



式 I

【選択図】 なし