

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-38132

(P2015-38132A)

(43) 公開日 平成27年2月26日(2015.2.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 207/337 (2006.01)</b>	C O 7 D 207/337	C S P
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A61P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A61P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12	
<b>A61P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	

審査請求 有 請求項の数 16 O L (全 176 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-213583 (P2014-213583)	(71) 出願人	511038606 エヌサーティー・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド アメリカ合衆国コロラド州80301, ボルダー, スターリング・サークル 3122
(22) 出願日	平成26年10月20日(2014.10.20)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(62) 分割の表示	特願2011-523200 (P2011-523200) の分割	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
原出願日	平成21年8月14日(2009.8.14)	(74) 代理人	100101373 弁理士 竹内 茂雄
(31) 優先権主張番号	61/089, 313	(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(32) 優先日	平成20年8月15日(2008.8.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/116, 982		
(32) 優先日	平成20年11月21日(2008.11.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

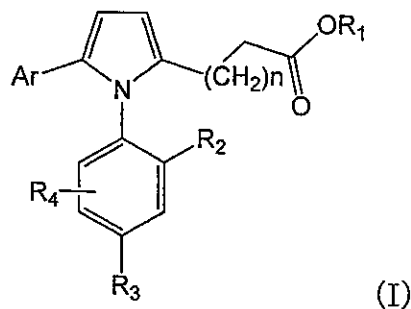
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療薬剤としての、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼの新規ピロール阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ(GSNOR)の阻害剤、該GSNOR阻害剤を含んでなる医薬組成物、及びそれらを作製して使用する方法。

【解決手段】 下記一般式(I)で表される新規ピロール化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、又はプロドラッグ。



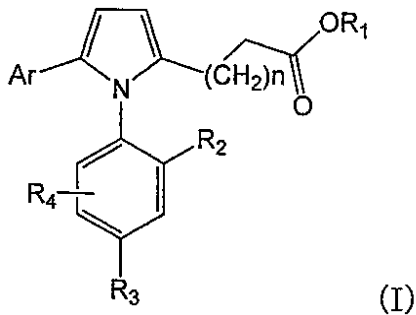
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

[ 式中 :

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>2</sub> は、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、CF<sub>3</sub>、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

20

R<sub>3</sub> は、ヒドロキシル、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノ、アミノメチル、アセトアミド、アセトアミド - 2 - メチル、2 - メトキシアセトアミド、プロピオンアミド、テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルホンアミド、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシル、1H - イミダゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル、ピリジン - 3 - イルカルバモイル、ピリジン - 4 - イル - カルバモイル、6 - メトキシピリジン - 3 - イルカルバモイル、ピリダジン - 4 - イルカルバモイル、及びピリミジン - 5 - イルカルバモイルからなる群より選択され；

30

R<sub>4</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

40

n は、0 ~ 3 であり；

ここで Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される；

但し、以下の条件がある：

条件 Ia : R<sub>3</sub> が、カルボキシル、メチルスルホンアミド、又はスルファモイルであるとき、このとき Ar は、フェニル、置換又は未置換フェニル - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、又はフェニル - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニルであり得ない；そして

条件 Ib : R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> がともにメトキシであるとき、このとき Ar は、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない] の化合物。

50

## 【請求項 2】

Ar が、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、置換チアゾリル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、フラニル、置換フラニル、二環系アリール、置換二環系アリール、二環系ヘテロアリール、及び置換二環系ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</sub> は、水素及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され；

R<sub>2</sub> は、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、及び CF<sub>3</sub> からなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は、ヒドロキシル、カルバモイル、スルファモイル、スルファモイルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、アミノメチル、アセトアミド、アセトアミド - 2 - メチル、2 - メトキシアセトアミド、プロピオンアミド、テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ、メチルスルファミド、カルボキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、1H - イミダゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル、ピリジン - 3 - イルカルバモイル、ピリジン - 4 - イル - カルバモイル、6 - メトキシピリジン - 3 - イルカルバモイル、ピリダジン - 4 - イルカルバモイル、及びピリミジン - 5 - イルカルバモイルからなる群より選択され；

R<sub>4</sub> は、水素及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され；そして

n は 1 である、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 3】

Ar が、フェニル、置換フェニル、アリール - フェニル、置換アリール - フェニル、ヘテロアリール - フェニル、置換ヘテロアリール - フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、アリール - チオフェニル、置換アリール - チオフェニル、ヘテロアリール - チオフェニル、置換ヘテロアリール - チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、アリール - ピリジニル、置換アリール - ピリジニル、ヘテロアリール - ピリジニル、置換ヘテロアリール - ピリジニル、チアゾリル、置換チアゾリル、アリール - チアゾリル、置換アリール - チアゾリル、ヘテロアリール - チアゾリル、置換ヘテロアリール - チアゾリル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、アリール - ピリミジニル、置換アリール - ピリミジニル、ヘテロアリール - ピリミジニル、置換ヘテロアリール - ピリミジニル、フラニル、置換フラニル、アリール - フラニル、置換アリール - フラニル、ヘテロアリール - フラニル、及び置換ヘテロアリール - フラニルからなる群より選択される、請求項 2 の化合物。

## 【請求項 4】

Ar が、0、1、2、又は 3 の置換基 (substitutions) を有する、フェニル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、又はフラニルであり、ここでそのような置換基は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、エチルイミダゾリル、フラニル、メチルチオ、ニトロ、トリアゾリル、テトラゾリル、カルバモイル、ピラゾリル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ、ウレイド、モルホリノ、ピリジニル、ピロリル、メチルスルホンアミド、カルバモイルフェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾリル、カルボキシメトキシ、ヒドロキシアセトアミド、メトキシアセトアミド、スルファモイル、ピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ピロリジニル、ピペリジニル、メチルピラゾリル、フェニル、チアゾリル、ヒドロキシカルバモイル、シクロプロピルイミダゾリル、カルボキシ、メチルアミノ、メトキシメチル、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチルイミダゾリル、オキソオキサゾリジニル、ホルムアミド、ヒドロキシフェニル、及びチオフェニルからなる群より独立して選択される、請求項 2 の化合物。

## 【請求項 5】

Ar が、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)チオフェン - 2 - イル、4 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、チアゾール - 5 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモチオフェン -

10

20

30

40

50

2 - イル、4 - メトキシフェニル、4 - アミノフェニル、4 - プロモフェニル、4 - (フラン - 3 - イル)フェニル、フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - シアノフェニル、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル、4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル、4 - ヨードフェニル、3 - メトキシフェニル、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - イル、4 - (メチルチオ)フェニル、4 - ニトロフェニル、4 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル、ベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] ジオキサール - 5 - イル、6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル、5 - カルバモイルチオフエン - 2 - イル、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - カルバモイルフェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ)フェニル、4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - ウレイドフェニル、4 - モルホリノフェニル、4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル、4 - (ピリジン - 4 - イル)フェニル、4 - (1 H - ピロール - 1 - イル)フェニル、4 - (メチルスルホンアミド)フェニル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル、ナフタレン - 2 - イル、3' - カルバモイルピフェニル - 4 - イル、4 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)フェニル、4 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル、4 - (カルボキシメトキシ)フェニル、4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド)フェニル、4 - (2 - メトキシアセトアミド)フェニル、4 - スルファモイルフェニル、4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル、4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)フェニル、4 - エトキシフェニル、4 - (メチルスルフィニル)フェニル、4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (フラン - 2 - イル)フェニル、4 - (メチルスルホニル)フェニル、4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル、4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル、4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル、5 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)チオフエン - 2 - イル、4 - (フラン - 3 - イル)フェニル、2 - メトキシピリミジン - 5 - イル、2 - メチル - 4 - (メチルスルホンアミド)フェニル、4 - アミノ - 3 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - プロモチオフエン - 2 - イル、ピフェニル - 4 - イル、2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル、4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル、4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)チオフエン - 2 - イル、3, 5 - ジメチル - 4 - ニトロフェニル、4 - アミノ - 3, 5 - ジメチルフェニル、2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)チアゾール - 4 - イル、2 - エトキシ - 4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、4 - (チアゾール - 5 - イル)フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル、5 - プロモ - 2 - メトキシフェニル、4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)チオフエン - 2 - イル、4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモチオフエン - 3 - イル、4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル、2 - カルバモイル - 4 - クロロフェニル、2 - アセトアミド - 4 - クロロフェ

10

20

30

40

50

ニル、2 - メトキシフェニル、安息香酸、2, 4 - ジメトキシフェニル、4 - クロロ - 2 - プロポキシフェニル、4 - クロロ - 2 - (2 - メトキシアセトアミド) フェニル、4 - クロロ - 2 - (メチルスルホンアミド) フェニル、4 - クロロ - 2 - (メチルアミノ) フェニル、4 - クロロ - 2 - (メトキシメチル) フェニル、4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル、4 - クロロ - 2 - (ジメチルアミノ) フェニル、4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、4 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニル、5 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 3 - イル、5 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - プロモチアゾール - 2 - イル、4 - プロモチアゾール - 2 - イル、5 - (2 - エチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル、4 - クロロ - 2 - ホルムアミドフェニル、3 - クロロチオフェン - 2 - イル、4 - ホルムアミド - 2 - メトキシフェニル、3 - プロモ - 5 - メトキシチオフェン - 2 - イル、5 - (4 - ヒドロキシフェニル) チオフェン - 2 - イル、4 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル、5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フラン - 2 - イル、4 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - プロモ - 4 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) フラン - 2 - イル、及び5 - プロモフラン - 2 - イルからなる群より選択される、請求項2の化合物。

10

## 【請求項6】

Arが、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル、4 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、チアゾール - 5 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモチオフェン - 2 - イル、4 - メトキシフェニル、4 - アミノフェニル、4 - プロモフェニル、4 - (フラン - 3 - イル) フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - シアノフェニル、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル、4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル、4 - ヨードフェニル、3 - メトキシフェニル、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル、4 - (メチルチオ) フェニル、4 - ニトロフェニル、4 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル、6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル、5 - カルバモイルチオフェン - 2 - イル、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル、4 - カルバモイルフェニル、4 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル、4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル、4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ) フェニル、4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル、4 - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、4 - ウレイドフェニル、4 - モルホリノフェニル、4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル、4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル、4 - (1H - ピロール - 1 - イル) フェニル、4 - (メチルスルホンアミド) フェニル、1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル、ナフタレン - 2 - イル、3' - カルバモイルピフェニル - 4 - イル、4 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル、4 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル、4 - (カルボキシメトキシ) フェニル、4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) フェニル、4 - (2 - メトキシアセトアミド) フェニル、4 - スルファモイルフェニル、4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル、4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル、4 - エトキシフェニル、4 - (メチルスルフィニル) フェニル、4 - (2 - エチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、4 - (フラン - 2 - イル) フェニル、4 - (メチルスルホニル) フェニル、4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル、4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル、4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル、5 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル、4 - (フラン - 3 - イル) フェニル、2 - メトキシピリミジン - 5 - イル、2 - メチル - 4 - (メチル

20

30

40

50

スルホンアミド)フェニル、4 - アミノ - 3 - クロロフェニル、3 , 4 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - プロモチオフェン - 2 - イル、ピフェニル - 4 - イル、2 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - イル、4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル、4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - クロロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) チオフェン - 2 - イル、3 , 5 - ジメチル - 4 - ニトロフェニル、4 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルフェニル、2 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) チアゾール - 4 - イル、2 - エトキシ - 4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、4 - ( チアゾール - 5 - イル ) フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、4 - ( ヒドロキシカルバモイル ) フェニル、3 - フルオロ - 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル、3 - フルオロ - 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル、4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル、5 - プロモ - 2 - メトキシフェニル、4 - ( 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル、4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) チオフェン - 2 - イル、4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル、4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモチオフェン - 3 - イル、4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル、2 - カルバモイル - 4 - クロロフェニル、2 - アセトアミド - 4 - クロロフェニル、2 - メトキシフェニル、安息香酸、2 , 4 - ジメトキシフェニル、4 - クロロ - 2 - プロポキシフェニル、4 - クロロ - 2 - ( 2 - メトキシアセトアミド ) フェニル、4 - クロロ - 2 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル、4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノ ) フェニル、4 - クロロ - 2 - ( メトキシメチル ) フェニル、4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル、4 - クロロ - 2 - ( ジメチルアミノ ) フェニル、4 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル、4 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル、4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 2 - メトキシフェニル、5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) チオフェン - 3 - イル、5 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - プロモチアゾール - 2 - イル、4 - プロモチアゾール - 2 - イル、5 - ( 2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) チオフェン - 2 - イル、4 - クロロ - 2 - ホルムアミドフェニル、3 - クロロチオフェン - 2 - イル、4 - ホルムアミド - 2 - メトキシフェニル、3 - プロモ - 5 - メトキシチオフェン - 2 - イル、5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) チオフェン - 2 - イル、4 - ( チオフェン - 3 - イル ) フェニル、5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フラン - 2 - イル、4 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - プロモ - 4 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フラン - 2 - イル、及び 5 - プロモフラン - 2 - イルからなる群より選択される、請求項 2 の化合物。

【請求項 7】

3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( チアゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - プロモチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 , 6 - ジメチルフェ

ニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 -  
 (5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 2  
 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバ  
 モイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 -  
 イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - クロロフェニル) - 5 - (4 -  
 メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - アミノ  
 フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イ  
 ル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メ  
 チルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイ  
 ル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (フラン - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ピロー  
 ル - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチル -  
 4 - スルファモイルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 -  
 カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル)  
 プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (3 - クロロ  
 - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 -  
 カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) -  
 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフ  
 ェニル) - 5 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 -  
 (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ  
 フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル -  
 2 - エチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プ  
 ロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシ  
 - 3 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カ  
 ルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ヨードフェニル) - 1 H - ピロール - 2  
 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (3  
 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カル  
 バモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピ  
 ロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (ベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - イル) - 1  
 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸  
 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルチオ) フ  
 ェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2  
 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ニトロフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパ  
 ン酸 ; 3 - (5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (4 - アミ  
 ノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 -  
 (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル -  
 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - (2  
 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェ  
 ニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - メトキシ - 2 - メチル  
 フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ;  
 3 - (5 - (ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (4 - カルバモイ  
 ル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 -  
 ブロモフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2  
 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3  
 - イル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル  
 ) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (5 - カル  
 バモイルチオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 -  
 (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチ  
 ルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル  
 - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピロ  
 ール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) -

10

20

30

40

50

5 - ( 4 - カルバモイルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1  
 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェ  
 ニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4  
 - トリアゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル  
 ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1  
 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール  
 - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ ) フェニ  
 ル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プ  
 ロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 1 - メ  
 チル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン  
 酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - カルバ  
 モイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4  
 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾー  
 ル - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 -  
 カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ウレイドフェニル ) - 1 H - ピロール  
 - 2 - イル ) プロパン酸 ; 4 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル )  
 ) - 5 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 3 - メチル安息香酸  
 ; 3 - ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 1 H  
 - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニ  
 ル ) - 5 - ( 4 - モルホリノフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 4 -  
 ( 2 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - ( 2 - カルボキシエチ  
 ル ) - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 3 - メチル安息香酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイ  
 ル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロ  
 ール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - ピロール - 1 - イル ) フェニル )  
 ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロ  
 パン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキ  
 シフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル  
 - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) - 1 H - ピロ  
 ール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1  
 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール  
 - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 -  
 ( ナフタレン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 -  
 カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 3 ' - カルバモイルピフェニル - 4 - イル )  
 ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチ  
 ルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) フェニ  
 ル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メ  
 チルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) フェニル )  
 ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチ  
 ルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イ  
 ル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 4  
 - カルボキシメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 -  
 ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシアセトアミド )  
 フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル  
 - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メトキシアセトアミド ) フェニル ) - 1 H -  
 ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル )  
 ) - 5 - ( 4 - スルファモイルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3  
 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イ  
 ル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイ  
 ル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニ  
 ル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メ

10

20

30

40

50



チルフェニル) - 5 - (4 - エトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルフィニル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (4 - (アミノメチル) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (フラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - (ジメチルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチル - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - (2 - メトキシエチルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - メト

10

キシフェニル) - 1 - (2 - メチル - 4 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジメチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (5 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (フラン - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (フラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル ; 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - メチル - 4 - (メチルスルホンアミド) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (4 - アセトアミド - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン

20

30

40

50

酸；3-(5-(4-メトキシフェニル))-1-(4-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(4-メトキシフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル))-1-(2-メチル-4-プロピオンアミドフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル))-1-(4-(2-メトキシアセトアミド)-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(4-アミノ-3-クロロフェニル))-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(3,4-ジフルオロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(2,4-ジフルオロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-クロロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(4-プロモチオフェン-2-イル))-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(ビフェニル-4-イル))-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-フルオロフェニル))-5-(4-メトキシフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル))-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(3-シアノ-4-フルオロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(4-メトキシフェニル))-1-(2-メチル-4-(チアゾール-2-イル)フェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(4-シアノ-3-フルオロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-2-メチルフェニル))-5-(4-メトキシフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル))-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-5-(3,5-ジメチル-4-ニトロフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル))-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(5-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)チアゾール-4-イル))-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル))-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸；3-(1-(4-カルバモイ

ル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 2 - エトキシ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピロ  
 ール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) -  
 5 - ( 4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イ  
 ル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - フ  
 ルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 -  
 ( 4 - プロモフェニル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイル)  
 フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - プロモフェニル  
 ) - 1 - ( 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル  
 ) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1  
 - ( 4 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル) - 1  
 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェ  
 ニル) - 5 - ( 4 - (チアゾール - 5 - イル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)  
 プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - クロロ  
 - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 -  
 カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェニル  
 ) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - プロモフェニル) - 1 -  
 ( 2 - メチル - 4 - (ピリジン - 4 - イルカルバモイル)フェニル) - 1 H - ピロール -  
 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 -  
 (ピリダジン - 4 - イルカルバモイル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパ  
 ン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 -  
 イルカルバモイル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4  
 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾー  
 ル - 1 - イル)チオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 -  
 ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 1 H -  
 イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5  
 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イルカルバ  
 モイル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 2 -  
 メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - (メチル  
 スルホンアミド)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4  
 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - メチル - 1 H  
 - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 -  
 ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - エトキシフ  
 エニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - プロモ - 2 - メト  
 キシフェニル) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2  
 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4  
 - ( 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピロール  
 - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 -  
 ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)チオフエン - 2 - イル) - 1 H -  
 ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) -  
 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン  
 酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 -  
 ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル  
 )プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - アセトアミド - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - プロ  
 モフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - プロモフェニ  
 ル) - 1 - ( 4 - ( 2 - メトキシアセトアミド) - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロー  
 ル - 2 - イル)プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5  
 - ( 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 ;  
 3

10

20

30

40

50

- ( 5 - ( 5 - プロモチオフエン - 3 - イル) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフ

エニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 -  
 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール -  
 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 2 -  
 - カルバモイル - 4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3  
 - ( 5 - ( 2 - アセトアミド - 4 - クロロフェニル) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メ  
 チルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイ  
 ル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル  
 ) プロパン酸 ; 4 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 2 - カル  
 ボキシエチル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) 安息香酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル  
 - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 -  
 イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 -  
 クロロ - 2 - プロポキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1  
 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - ( 2 - メトキシ  
 アセトアミド) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 -  
 カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - ( メチルスルホンアミド  
 ) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル  
 - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノ) フェニル) - 1 H -  
 ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル  
 ) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - ( メトキシメチル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル  
 ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - ヒド  
 ロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 -  
 ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - ( ジメチルアミノ  
 ) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル  
 - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール  
 - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カ  
 ルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 4 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル  
 ) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミ  
 ダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル  
 フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル -  
 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオ  
 フェン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバ  
 モイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピロ  
 ール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - プロモチアゾール - 2 - イル) - 1 - ( 4  
 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3  
 - ( 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフエン - 2 - イル)  
 - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( メチルスルホンアミド) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 -  
 イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チ  
 オフェン - 2 - イル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( メチルスルホンアミド) フェニル) -  
 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - アセトアミド - 2 - メチルフ  
 エニル) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プ  
 ロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - プロモチアゾール - 2 - イル) - 1 - ( 4 - カルバモイル -  
 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - プロ  
 モチオフエン - 2 - イル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( メチルスルホンアミド) フェニル  
 ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - アセトアミド - 2 - メチ  
 ルフェニル) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) -  
 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェ  
 ニル) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( メチルスルホンアミド) フェニル) - 1 H - ピロール -  
 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - ( 5  
 - ( 2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフエン - 2 - イル) - 1 H - ピ  
 ロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル)

10

20

30

40

50

- 5 - ( 4 - クロロ - 2 - ホルムアミドフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 3 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ホルムアミド - 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 3 - ブロモ - 5 - メトキシチオフエン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) チオフエン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ブロモチオフエン - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 2 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( チオフエン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) 酢酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フラン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - スルファモイルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - ブロモ - 4 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ブロモチオフエン - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - スルファモイルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( ピリジン - 4 - イルカルバモイル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - ブロモフラン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) チオフエン - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - スルファモイルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( スルファモイルアミノ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( スルファモイルアミノ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( スルファモイルアミノ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 及び 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) ブタン酸からなる群より選択される、請求項 4 の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物の治療有効量を医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 に定義される式 I の化合物の治療有効量を必要とする患者へそれを投与することを含む、疾患又は状態の治療の方法。

【請求項 10】

式 I I :

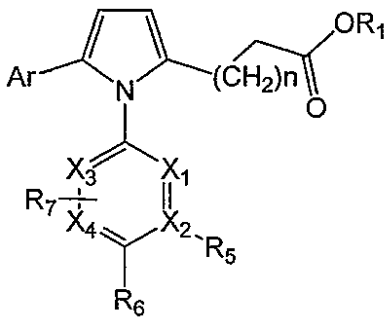
10

20

30

40

## 【化 2】



10

[ 式中：

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> は、C 及び N からなる群より独立して選択され；

R<sub>5</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、カルボキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルヒドロキシ、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

20

R<sub>6</sub> は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、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、シアノ、ニトロ、アミノ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシル、1H - イミダゾール - 1 - イル、及び 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イルからなる群より選択される；

またあるいは、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> は、O、N 又は S より選択される 2 までのヘテロ原子を含有する、置換又は未置換の 5 若しくは 6 員複素環式環を一緒に形成し；

30

R<sub>7</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

n は、0 ~ 3 であり；

ここで R<sub>5</sub> は、X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N であるときのみ水素であり得て；

そしてさらにここで、X<sub>1</sub> と X<sub>3</sub> は、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> が 5 若しくは 6 員の複素環式環を一緒に形成しないか又は X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N でないならば、CH 又は N でなければならず；

40

そしてここで Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される；

但し、以下の条件がある：

条件 I I a：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、カルボキシル、メチルスルホンアミド、又はスルファモイルであるとき、このとき Ar は、フェニル、置換又は未置換フェニル - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、又はフェニル - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニルであり得ない；そして

条件 I I b：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、ハロゲン又はメチルからなる群より独立して選択されるとき、このとき Ar は、4 - ヒドロキシフェニル又は 4 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アシル - オキシ - フェニルであり得ない；そして

50

条件 I I c : すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub> が、メチル、C<sub>1</sub>、ヒドロキシル、トリフルオロメチルであり、R<sub>6</sub> が、メチル、メトキシ、カルボキシエチル、C<sub>1</sub>、又はカルボキシプロピルであり、そして n が 1 であるとき、このとき Ar は、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない；そして

条件 I I d : すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> が複素環式環と一緒に形成して、得られる二環系の環系が C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルで 2 位置換されるベンゾ [ d ] チアゾールであるとき、このとき Ar は、フェニル、4 - F - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない ] の化合物。

【請求項 1 1】

Ar が、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、及び置換チアゾリルからなる群より選択される、請求項 1 0 の化合物。

【請求項 1 2】

3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 3 - メトキシフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 5 - カルバモイルピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 6 - カルバモイルピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 2 - アミノベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパ

10

20

30

40

50

ン酸；3 - (1 - (イソキノリン - 6 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (イソキノリン - 7 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (2 - オキソインドリン - 5 - イル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 6 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；5 - (2 - (2 - カルボキシエチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸；3 - (1 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；3 - (5 - (4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸；及び3 - (5 - (4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸からなる群より選択される、請求項 10 の化合物。

10

20

## 【請求項 13】

請求項 10 に記載の化合物の治療有効量を医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 14】

請求項 10 に定義される式 I I の化合物の治療有効量を必要とする患者へそれを投与することを含む、疾患又は状態の治療の方法。

30

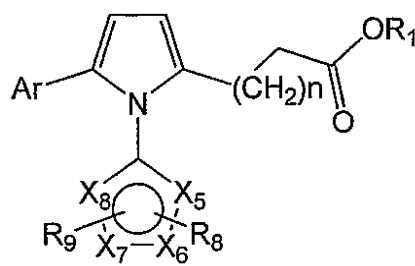
## 【請求項 15】

請求項 10 に定義される式 I I の化合物を作製する方法。

## 【請求項 16】

式 I I I :

## 【化 3】



(III)

40

[ 式中 :

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

50



$X_5 \sim X_8$  は、N、C、及びSからなる群より独立して選択され、ここで少なくとも1つのXは、N又はSでなければならず；

$R_8$  と  $R_9$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、スルファモイル、置換スルファモイル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、 $CF_3$ 、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2-アミノ-2-オキソエチル、 $C_1 - C_6$  アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$  ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $C_3 - C_6$  シクロアルコキシル、アリール、アリールオキシル、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、及び非存在 ( $X_5 \sim X_8$  がすべてNであれば) からなる群より独立して選択され；

n は、0 ~ 3 であり；

ここで Ar には、置換又は未置換インダゾール-3-イルと置換又は未置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジルが除外される]の化合物。

【請求項17】

Ar が、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、置換チアゾリル、二環系アリール、置換二環系アリール、二環系ヘテロアリール、及び置換二環系ヘテロアリールからなる群より選択される、請求項16の化合物。

【請求項18】

3 - (1 - (5 - カルバモイルチオフェン - 2 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸；

3 - (1 - (5 - カルバモイルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸；

3 - (1 - (4 - カルバモイルチオフェン - 2 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸；

3 - (1 - (5 - カルバモイルチオフェン - 3 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸；

3 - (1 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) チアゾール - 2 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸；及び

3 - (1 - (4 - カルバモイルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸からなる群より選択される、請求項16の化合物。

【請求項19】

請求項16に記載の化合物の治療有効量を医薬的に許容される担体又は賦形剤とともに含んでなる医薬組成物。

【請求項20】

請求項16に定義される式IIIの化合物の治療有効量を必要とする患者へそれを投与することを含む、疾患又は状態の治療の方法。

【請求項21】

請求項16に定義される式IIIの化合物を作製する方法。

【請求項22】

式IV：

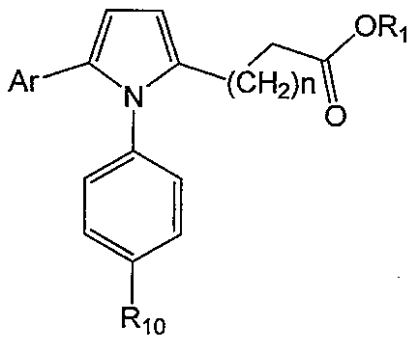
10

20

30

40

## 【化 4】



(IV)

10

[ 式中：

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、ヒドロキシル、カルバモイル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2 - アミノ - 2 - オキシエチル、アセチル、ヒドロキシエチル、ピリジン - 3 - イルアミノ、ピリジン - 4 - イルアミノ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルオキシ、トリフルオロアセチル、イミダゾール - 1 - イル、アセトアミド、メチルスルファミド、2 - オキシオキサゾリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシエチルアミノ、及びメチルカルバモイルであり；

20

n は、0 ~ 3 であり；

ここで Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される；

但し、以下の条件がある：

条件 IV a : R<sub>10</sub> がヒドロキシル又はカルバモイルであるとき、Ar は、n が 0 又は 1 であるとき、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない ] の化合物。

## 【請求項 2 3】

Ar が、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、及び置換チアゾリルからなる群より選択される、請求項 2 2 の化合物。

30

## 【請求項 2 4】

Ar が、フェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル、1 H - イミダゾール - 1 - イル - フェニル、2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル - フェニル、1 H - イミダゾール - 1 - イル - チオフェン - 2 - イル、及び 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル - チオフェン - 2 - イルより選択される、請求項 2 4 の化合物。

## 【請求項 2 5】

3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイルフェニル ) - 5 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - フェニル - 1 - ( 4 - ウレイドフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - フェニル - 1 - ( 4 - ( スルファモイルアミノ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ) フェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ) フェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 2 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロ

40

50

ール - 2 - イル) 酢酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル )  
 - 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5  
 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 1 - ( 4 - ヒドロ  
 キシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - アセチルフ  
 エニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3  
 - ( 1 - ( 4 - ( 1 - ヒドロキシエチル) フェニル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール -  
 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチ  
 ル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イ  
 ル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ピリジン - 3 - イ  
 ルアミノ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メト  
 キシフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 1 - メチルピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル ) - 1  
 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4  
 - ( ピリジン - 4 - イルアミノ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ;  
 3 - ( 5 - フェニル - 1 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) フェニル ) - 1  
 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4  
 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロ  
 パン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル ) - 5 - ( 4 - メ  
 トキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - クロロ -  
 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル  
 ) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - アセトアミドフェニル ) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - メト  
 キシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイ  
 ルフェニル ) - 5 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル  
 ) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - ( メチル  
 スルホンアミド) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 4  
 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( 2 - オキソ  
 オキサゾリジン - 3 - イル) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 -  
 ( 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル) -  
 1 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン  
 酸 ; 3 - ( 1 - ( 4 - アセトアミドフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダ  
 ザール - 1 - イル) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5 - ( 30  
 2 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル ) - 1 - ( 4  
 - ( メチルスルホンアミド) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3  
 - ( 1 - ( 4 - アセトアミドフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール  
 - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 5  
 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( メ  
 チルスルホンアミド) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - ( 1 -  
 ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノ) フェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イ  
 ミダゾール - 1 - イル) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 及び、 3  
 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール -  
 1 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸からなる群  
 より選択される、請求項 22 の化合物。

【請求項 26】

請求項 22 に記載の化合物の治療有効量を医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 22 に定義される式 I V の化合物の治療有効量を必要とする患者へそれを投与することを含む、疾患又は状態の治療の方法。

【請求項 28】

請求項 22 に定義される式 I V の化合物を作製する方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願

[0001] 本出願は、米国仮特許出願シリアル番号第61/116,982号(2008年11月21日出願)及び米国仮特許出願シリアル番号第61/089,313号(2008年8月15日出願)の利益を請求する。上記出願のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

## 技術分野

[0002] 本発明は、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼの新規ピロール阻害剤、そのような阻害剤を含んでなる医薬組成物、及びそれらを作製して使用方法へ向けられる。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

[0003] 化学化合物の一酸化窒素は、化学式： $\text{NO}$ の気体である。 $\text{NO}$ は、生体系において知られている数少ない気体シグナル伝達分子の1つであり、様々な生体事象を制御するのに重要な役割を担っている。例えば、内皮は、 $\text{NO}$ を使用して、細動脈壁の周囲にある平滑筋へ弛緩するシグナルを伝達して、血管拡張と低酸素組織への血流増加をもたらす。 $\text{NO}$ は、平滑筋増殖、血小板機能、神経伝達を調節することにも関与して、宿主防御においてある役割を担っている。一酸化窒素はきわめて反応性で、数秒の存続時間を有するが、膜を通過して自由に拡散することも、多くの分子標的へ結合することもできる。これらの特性により、 $\text{NO}$ は、隣接細胞間と細胞内部の生体事象を制御することが可能な理想のシグナル伝達分子となっている。

20

## 【0004】

[0004]  $\text{NO}$ は、フリーラジカルの気体であり、それにより反応性で不安定となるので、 $\text{NO}$ は、*in vivo*で短命で、生理学的条件下では3~5秒の半減期を有する。酸素の存在時に、 $\text{NO}$ は、チオールと結合して、S-ニトロソチオール( $\text{SNO}$ )と呼ばれる安定な $\text{NO}$ 付加物の生物学的に重要な群を産生することができる。この安定した $\text{NO}$ のプールは、生理活性 $\text{NO}$ の供給源として作用すると仮定されて、細胞のホメオスタシスにおける $\text{NO}$ の中心性があるとすれば、それ自体として、健康や病気において決定的に重要であるらしい(Stamler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:7674-7677 (1992))。タンパク質-SNOは、心臓血管、呼吸、代謝、胃腸、免疫、及び中枢神経系の機能において広汎な役割を担う(Foster et al., 2003, Trends in Molecular Medicine 第9巻、第4号、2003年4月、160-168頁)。生体系において最も研究されているSNOの1つは、S-ニトロソグルタチオン( $\text{GSNO}$ )であり(Gaston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10957-10961 (1993))、効率的なトランスニトロソ化剤であって、細胞内の他のS-ニトロソ化タンパク質と平衡状態を維持しているらしい(Liu et al., 2001)ので、 $\text{NO}$ シグナル伝達において新興の主要な調節因子である。 $\text{NO}$ -SNO連続性におけるこのきわめて重要な位置があるとすれば、 $\text{GSNO}$ は、 $\text{NO}$ 調節が薬理的に正当化されるときに考慮すべき療法上有望な標的を提供する。

30

40

## 【0005】

[0005]  $\text{NO}$ ホメオスタシスと細胞SNOレベルの主要な調節因子としてのGSNOのこの理解の観点から、一酸化窒素シンターゼ( $\text{NOS}$ )酵素による $\text{NO}$ ラジカルの産生より下流で生じる、GSNO及びSNOタンパク質の内因性の産生を検証することに諸研究が集中してきた。より最近になって、利用可能なGSNOの濃度と、必然的に利用可能な $\text{NO}$ とSNOを制御するのに重要な役割を有する、GSNOの酵素的異化についての理解が増してきた。

## 【0006】

[0006] このGSNO異化反応の理解にとって重要なことに、研究者は、最近、高度に保存されたS-ニトロソグルタチオンレダクターゼ( $\text{GSNOR}$ )を同定した(Jensen e

50

t al., *Biochem J.*, 331:659-668 (1998); Liu et al., *Nature*, 410:490-494 (2001) )。GSNORは、グルタチオン依存型ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ (GS-FDH)、アルコールデヒドロゲナーゼ3 (ADH-3) (Uotila and Koivusalo, 「補酵素と補因子 (Coenzymes and Cofactors)」D. Dolphin 監修、517-551 頁 (ニューヨーク、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、1989))、及びアルコールデヒドロゲナーゼ5 (ADH-5) としても知られている。重要にも、GSNORは、他の基質よりもGSNOに対してより大きな活性を示し (Jensen et al., 1998; Liu et al., 2001)、細菌、植物、及び動物において、重要なタンパク質及びペプチド脱ニトロソ化活性に媒介するようである。GSNORは、真核生物において主要なGSNO代謝酵素であるらしい (Liu et al., 2001)。従って、GSNOR活性化が低いか又は非存在である生体コンパートメント (例、気道被覆液) では、GSNOが蓄積する可能性がある (Gaston et al., 1993)。

10

#### 【0007】

[0007] GSNORが欠乏している酵母では、この酵素の基質ではないS-ニトロシル化タンパク質が蓄積するが、このことは、GSNOがSNO-タンパク質と平衡して存在することを強く示唆する (Liu et al., 2001)。GSNOと、従ってSNO-タンパク質の周囲レベルに対する正確な酵素的制御があることは、生理学的要求を超過してNOが産生されるニトロソ化ストレスに抗する保護が含まれる、一群の生理学的及び病理学的機能にわたって、GSNO/GSNORが種々の役割を担い得るとする可能性を提起する。実際、GSNOは、呼吸の促進 (Lipton et al., *Nature*, 413:171-174 (2001)) から、嚢胞性線維症の膜貫通調節因子の調節 (Zaman et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 284:65-70 (2001))、血管緊張、血栓症、及び血小板機能の調節 (de Belder et al., *Cardiovasc Res.* 1994 May; 28(5):691-4. (1994); Z. Kaposzta, A et al., *Circulation*; 106(24): 3057 - 3062, 2002)、並びに宿主防御 (de Jesus-Berrios et al., *Curr. Biol.*, 13:1963-1968 (2003)) に及ぶ生理学的プロセスへの関与が特に示唆されている。他の研究は、GSNORが酵母細胞をニトロソ化ストレスに対して *in vitro* (Liu et al., 2001) と *in vivo* (de Jesus-Berrios et al., 2003) の両方で保護することを見出した。

20

#### 【0008】

[0008] まとめると、これまでのデータは、GSNORが、GSNOを異化して、必然的に、生体系において利用可能なSNO及びNOを低下させる、酵素：ニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) の主要な生理学的リガンドであることを示唆している (Liu et al., 2001)、(Liu et al., *Cell*, (2004), 116(4), 617-628)、及び (Que et al., *Science*, 2005, 308, (5728):1618-1621)。それ自体として、この酵素は、局所及び全身の生理活性NOを調節することに中心的な役割を担っている。NOバイオアベイラビリティの混乱は、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、血栓症、喘息、胃腸障害、炎症、及び癌が含まれる数多くの疾患状態の病理発生に関連付けられてきたので、GSNOR活性を調節する薬剤は、一酸化窒素の不均衡に関連した疾患を治療するための候補療法剤となる。

30

#### 【0009】

[0009] 現在、当該技術分野では、増加したNO合成及び/又は増加したNO生理活性に関連する医学的状態への診断薬、予防法、改善手段、及び治療法への大きなニーズがある。さらに、他のNO関連障害を予防する、改善する、又は逆転させるための新規な化合物、組成物、及び方法への有意なニーズがある。

40

#### 【発明の概要】

#### 【0010】

[0010] 本発明は、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ (「GSNOR」) 阻害剤として有用な新規ピロール化合物を提供する。本発明には、記載のGSNOR阻害剤の医薬的に許容される塩、プロドラッグ、及び代謝産物が含まれる。また本発明に含まれるのは、少なくとも1つのGSNOR阻害剤と少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含んでなる医薬組成物である。

#### 【0011】

50

[0011] 本発明の組成物は、どの好適な医薬的に許容される剤形でも製造することができる。

【0012】

[0012] 本発明は、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼを阻害することを必要とする被検者においてそれをするための方法を提供する。そのような方法は、少なくとも1つのGSNOR阻害剤又はその医薬的に許容される塩、そのプロドラッグ又は代謝産物を少なくとも1つの医薬的に許容される担体と組み合わせて含んでなる医薬組成物の治療有効量を投与することを含む。GSNOR阻害剤は、本発明による新規化合物であっても、GSNORの阻害剤であることがこれまで知られていなかった既知の化合物であってもよい。

10

【0013】

[0013] 本発明はまた、NOドナー療法によって改善される障害を治療することを必要とする被検者においてそれをする方法を提供する。そのような方法は、少なくとも1つのGSNOR阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、又はその代謝産物を少なくとも1つの医薬的に許容される担体と組み合わせて含んでなる医薬組成物の治療有効量を投与することを含む。GSNOR阻害剤は、本発明による新規化合物であっても、GSNORの阻害剤であることがこれまで知られていなかった既知の化合物であってもよい。

【0014】

[0014] 本発明はまた、細胞増殖性障害を治療することを必要とする被検者においてそれをする方法を提供する。そのような方法は、少なくとも1つのGSNOR阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、又はその代謝産物を少なくとも1つの医薬的に許容される担体と組み合わせて含んでなる医薬組成物の治療有効量を投与することを含む。GSNOR阻害剤は、本発明による新規化合物であっても、GSNORの阻害剤であることがこれまで知られていなかった既知の化合物であってもよい。

20

【0015】

[0015] 本発明の方法には、1以上の第二の活性薬剤での投与が含まれる。そのような投与は、連続的であるか又は組合せ組成物中であり得る。

【0016】

[0016] 本発明の実施又は検証には、本明細書での記載に類似しているか又は同等である方法及び材料を使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書に言及するすべての公的に利用可能な出版物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。抵触がある場合は、種々の定義が含まれる本明細書が基準となる。

30

【0017】

[0017] 以上の要約と以下の詳細な記載はともに例示的で説明的なものであり、特許請求されるような組成物及び方法のさらなる詳細を提供することを企図している。当業者には、以下の詳細な記載から、他の目的、利点、及び新規の特徴が容易に明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0018】

40

A. 発明の概説

[0019] 最近まで、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ(GSNOR)は、ホルムアルデヒドグルタチオン付加物、S-ヒドロキシメチルグルタチオンを酸化することが知られていた。これまでGSNORは、様々な細菌、酵母、植物、及び動物において確認されて、十分に保存されている。大腸菌(*E. coli*)、パン酵母(*S. cerevisiae*)、及びマウスマクロファージからのこのタンパク質は、60%以上のアミノ酸配列同一性を共有する。GSNORの活性(即ち、NADHが必須補因子として存在するときのS-ニトロソグルタチオンの分解)は、大腸菌、マウスマクロファージ、マウス内皮細胞、マウス平滑筋細胞、酵母、及びヒトのヒーラ細胞、上皮細胞、及び単球細胞において検出されてきた。ヒトGSNORのヌクレオチド及びアミノ酸配列の情報は、米国立生物工学情報センタ

50

ー (NCBI) データベースより、登録番号 M29872, NM\_000671 の項目で入手することができる。マウス GSNOR のヌクレオチド及びアミノ酸配列の情報は、NCBI データベースより、登録番号 NM\_007410 の項目で入手することができる。ヌクレオチド配列の場合は、開始部位と終結部位に下線が施されている。CDS は、コーディング配列を意味する。SNP は、一塩基多型を意味する。他の関連した GSNOR のヌクレオチド及びアミノ酸の配列は、他の種のそれを含めて、米国特許出願：2005/0014697に見出すことができる。

【0019】

[0020] 本発明により、GSNOR は、*in vitro* と *in vivo* で、S-ニトロソグルタチオン (GSNO) 及びタンパク質 S-ニトロソチオール (SNO) を代謝して、少量の NO ドナー化合物の細胞内レベルを制御してタンパク質のニトロシル化が中毒レベルに達することを防ぐことによって、NO 生理活性を調節するように機能することが示された。

10

【0020】

[0021] このことに基づけば、この酵素の阻害により、NO ドナー療法が適用されるすべての疾患において生理活性が増強され、病理学的に増殖している細胞の増殖が阻害され、そしてそのことが有益である疾患において NO 生理活性が高められることになる。

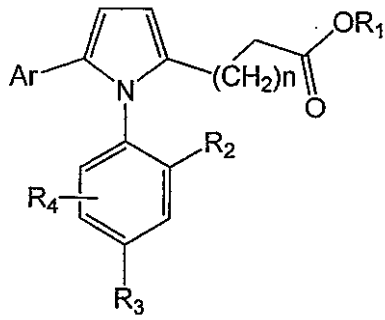
【0021】

[0022] 本発明は、GSNOR の強力な阻害剤である医薬品を提供する。特に提供されるのは、以下に図示される構造 (式 I ~ 式 IV) を有する、GSNOR の阻害剤である置換ピロール類似体、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、又はプロドラッグである。

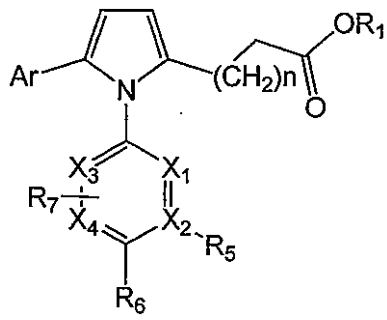
20

【0022】

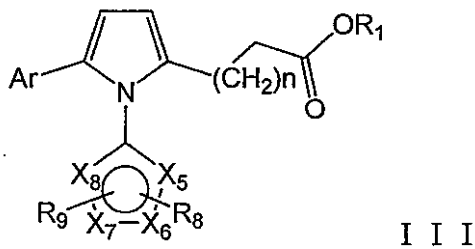
## 【化1】



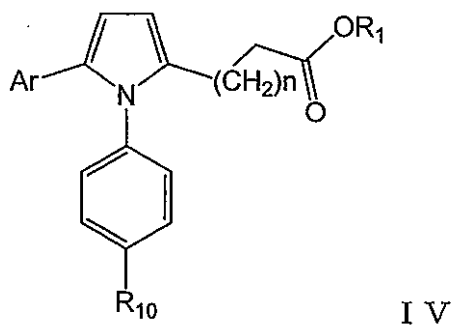
10



20



30



## 【0023】

[0023] 三置換ピロール類似体は、GSNORの強力な阻害剤である。本文脈で使用するように、「類似体」という用語は、ピロール環を保持する式Iの化合物と同様の化学構造及び機能を有する化合物を意味する。

40

## 【0024】

[0024] 本発明のいくつかのピロール類似体は、配置異性体、幾何異性体、及び配座異性体が含まれる、様々な異性型でも存在し得て、並びに、様々な互変異性型、特に水素原子の付加点が異なるものでも存在し得る。本明細書に使用するように、「異性体」という用語には、化合物の互変異性型を含めて、化合物のすべての異性型が含まれると企図される。

## 【0025】

[0025] 不斉中心を有する例示化合物は、異なるエナンチオマー及びジアステレオマー

50



の形態で存在し得る。化合物は、光学異性体又はジアステレオマーの形態で存在し得る。従って、本発明には、化合物がその光学異性体、ジアステレオマー、及びそれらの混合物（ラセミ混合物が含まれる）の形態で含まれる。

【0026】

[0026] 図示した構造とその構造へ付与した名称との間に矛盾があるならば、図示した構造が基準となることを銘記されたい。さらに、ある構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、実線、楔形線、破線で示されていないならば、その構造又は構造の一部には、記載の化合物のすべての立体異性体が含まれると解釈されるべきである。

【0027】

[0027] 本発明によれば、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼの生体試料中のレベルは、米国特許出願公開公報番号2005/0014697に記載の方法によって定量することができる。「生体試料」という用語には、限定されないが、血液（例、血清、血漿、又は全血）、尿、唾液、汗、母乳、膈分泌物、精液、毛包、皮膚、歯、骨、爪、又は他の分泌物、体液、組織、又は細胞の試料が含まれる。

10

【0028】

[0028] B. 定義

[0029] 本明細書に使用するように、「約」は、当業者によって理解されて、それが使用される文脈に依ってある程度変化する可能性がある。それが使用される文脈があっても、当業者に明らかでないこの用語の使用があるならば、「約」は、その特定用語のプラス又はマイナス10%までを意味する。

20

【0029】

[0030] 「アシル」という用語には、直鎖又は分岐鎖の低級アルキル残基が付いたアセチル残基( $\text{CH}_3\text{CO}-$ )又はカルボニル基を含有する化合物及び部分が含まれる。

【0030】

[0031] 本明細書に使用する「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を意味する。例えば、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ )アルキルには、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及びネオヘキシルが含まれることになる。アルキル基は、未置換であっても、本明細書に記載の1以上の置換基で置換されていてもよい。

30

【0031】

[0032] 本明細書に使用する「アルケニル」という用語は、指定数の炭素原子と少なくとも1つの二重結合を有する直鎖又は分岐鎖の不飽和炭化水素を意味する。( $\text{C}_2 - \text{C}_8$ )アルケニル基の例には、限定されないが、エチレン、プロピレン、1-ブチレン、2-ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、1-ペンテン、2-ペンテン、イソペンテン、1-ヘキセン、2-ヘキセン、3-ヘキセン、イソヘキセン、1-ヘプテン、2-ヘプテン、3-ヘプテン、イソヘプテン、1-オクテン、2-オクテン、3-オクテン、4-オクテン、及びイソオクテンが含まれる。アルケニル基は、未置換であっても、本明細書に記載の1以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0032】

[0033] 本明細書に使用する「アルキニル」という用語は、指定数の炭素原子と少なくとも1つの三重結合を有する直鎖又は分岐鎖の不飽和炭化水素を意味する。( $\text{C}_2 - \text{C}_8$ )アルキニル基の例には、限定されないが、アセチレン、プロピン、1-ブチン、2-ブチン、1-ペンチン、2-ペンチン、1-ヘキシン、2-ヘキシン、3-ヘキシン、1-ヘプチン、2-ヘプチン、3-ヘプチン、1-オクチン、2-オクチン、3-オクチン、及び4-オクチンが含まれる。アルキニル基は、未置換であっても、本明細書に記載の1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0033】

[0034] 本明細書に使用する「アルコキシ」という用語は、指定数の炭素原子を有する-O-アルキル基を意味する。例えば、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ )アルコキシ基には、-O-メチル

50

、 - O - エチル、 - O - プロピル、 - O - イソプロピル、 - O - ブチル、 - O - sec - ブチル、 - O - tert - ブチル、 - O - ペンチル、 - O - イソペンチル、 - O - ネオペンチル、 - O - ヘキシル、 - O - イソヘキシル、及び - O - ネオヘキシルが含まれる。

【 0 0 3 4 】

[0035] 本明細書に使用する「アミノアルキル」という用語は、 $C_1 - C_6$  アルキル基の水素原子の1以上が式： $-N(R^c)_2$  のアミンに置き換わっているアルキル基（典型的には、1～6の炭素原子）を意味し、ここで $R^c$ のそれぞれの出現は、独立して、-H又は $(C_1 - C_6)$  アルキルである。アミノアルキル基の例には、限定されないが、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、t - ブチルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、等が含まれる。

10

【 0 0 3 5 】

[0036] 本明細書に使用する「アリール」という用語は、5～14員の単環系、二環系、又は三環系の芳香族環系を意味する。アリール基の例には、フェニル及びナフチルが含まれる。アリール基は、未置換であっても、本明細書に記載の1以上の置換基で置換されていてもよい。アリール基の例には、フェニル、又は、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジンのようなアリール複素環、等が含まれる。

20

【 0 0 3 6 】

[0037] 本明細書に使用するように、「生理活性」という用語は、生理学的又は病態生理学的プロセスに影響を及ぼし得る1以上の細胞又は細胞外プロセス（例えば、結合、シグナル伝達、等による）を示す。

【 0 0 3 7 】

[0038] 「カルボニル」又は「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語には、酸素原子へ二重結合で結合した炭素を含有する化合物及び部分が含まれる。カルボニルを含有する部分の例には、限定されないが、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物、等が含まれる。

30

【 0 0 3 8 】

[0039] 「 $C_m - C_n$ 」という用語は、「m」個の炭素原子～「n」個の炭素原子を意味する。例えば、「 $C_1 - C_6$ 」という用語は、1～6の炭素原子（ $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 又は $C_6$ ）を意味する。「 $C_2 - C_6$ 」という用語には、2～6の炭素原子（ $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 又は $C_6$ ）が含まれる。「 $C_3 - C_6$ 」という用語には、3～6の炭素原子（ $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 又は $C_6$ ）が含まれる。

【 0 0 3 9 】

[0040] 本明細書に使用する「シクロアルキル」という用語は、3～14員の飽和又は不飽和で非芳香族の単環系、二環系、又は三環系の炭化水素環系を意味する。この群に含まれるのは、ベンゼン環へ縮合したシクロアルキル基である。代表的なシクロアルキル基には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、1, 3 - シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、1, 3 - シクロヘプタジエニル、1, 4 - シクロヘプタジエニル、1, 3, 5 - シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、1, 3 - シクロオクタジエニル、1, 4 - シクロオクタジエニル、1, 3, 5 - シクロオクタトリエニル、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレン、ヘキサヒドロナフタレン、オクタヒドロインデン、ヘキサヒドロインデン、テトラヒドロインデン、デカヒドロベンゾシクロヘプテン、オクタヒドロベンゾシクロヘプテン、ヘキサヒドロベンゾシクロヘプテン、テトラヒドロベンゾシクロヘプテン、ドデカヒドロヘプタレン、デカヒドロヘプタレン、オクタヒドロヘプタレン、ヘキサヒドロヘプタレン、及びテトラヒドロヘプタレン、(1s, 3s) - ビシクロ[1.1.0]ブ

40

50

タン、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、ビシクロ[3.3.1]ノナン、ビシクロ[3.3.2]デカン、ビシクロ[3.3.]ウンデカン、ビシクロ[4.2.2]デカン、ビシクロ[4.3.1]デカンが含まれる。シクロアルキル基は、未置換であっても、本明細書で以下に記載の1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0040】

[0041] 「ハロゲン」という用語には、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素、等が含まれる。

【0041】

[0042] 本明細書に使用する「ハロアルキル」という用語は、 $C_1 - C_6$ アルキル基の水素原子の1以上が、同じであっても異なってもよいハロゲン原子に置き換わっている $C_1 - C_6$ アルキル基を意味する。ハロアルキル基の例には、限定されないが、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピル、ペンタクロロエチル、及び1,1,1-トリフルオロ-2-プロモ-2-クロロエチルが含まれる。

10

【0042】

[0043] 「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体で、又は別の用語との組合せにおいて、他に述べなければ、炭素原子と、O、N及びSからなる群より選択される1~3のヘテロ原子からなる、安定した直鎖又は分岐鎖のアルキル又はその組合せを意味して、そしてここで窒素原子とイオウ原子は、酸化されていてもよく、そして窒素ヘテロ原子は、四級化していてもよい。ヘテロ原子(複数)のO、N及びSは、ヘテロアルキル基のどの位置にも配置され得る。例には、 $-CH_2 - CH_2 - O - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - NH - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - N(CH_3) - CH_3$ 、 $-CH_2 - S - CH_2 - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - S(O) - CH_3$ 、 $-CH_2 - CH_2 - S(O)_2 - CH_3$ 、及び $-CH_2 - CH = N - OCH_3$ が含まれる。例えば、 $-CH_2 - NH - OCH_3$ のように、2までのヘテロ原子が連続的であり得る。ヘテロアルキル基に言及するのに( $C_2 - C_8$ )のような接頭語が使用される場合、炭素の数(この例では、2~8)には、ヘテロ原子も同様に含まれることになる。例えば、 $C_2$ -ヘテロアルキル基には、例えば、 $-CH_2OH$ (1つの炭素原子と炭素原子に置き換わった1つのヘテロ原子)と $-CH_2SH$ が含まれることになる。

20

30

【0043】

[0044] ヘテロ原子が酸素であるヘテロアルキル基の定義にをさらに例示すれば、ヘテロアルキル基は、オキシアルキル基であり得る。例えば、( $C_2 - C_5$ )オキシアルキル基には、例えば、 $-CH_2 - O - CH_3$ (2つの炭素原子と、炭素原子に置き換わった1つの酸素がある $C_3$ -オキシアルキル基)、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、等が含まれることになる。

【0044】

[0045] 本明細書に使用する「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素、及びイオウより選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有して、少なくとも1つの炭素原子を含有する5~14員の芳香族の複素環を意味して、単環系、二環系、及び三環系の環系が含まれる。代表的なヘテロアリールは、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チエニル(チオフェニル)、ベンゾチエニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フトラジニル、キナゾリニル、ピリミジニル、アゼピニル、オキセピニル、キノキサリニル、及びオキサゾリルである。ヘテロアリール基は、未置換であっても、本明細書で以下に記載の1以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0045】

50

[0046] 本明細書に使用するように、「ヘテロ原子」という用語には、酸素(O)、窒素(N)、及びイオウ(S)が含まれることになる。

【0046】

[0047] 本明細書に使用するように、「複素環」という用語は、飽和、不飽和、又は芳香族のいずれかであり、窒素、酸素、及びイオウより独立して選択される1~4ヘテロ原子を含有する3~14員の環系を意味して、そしてここで窒素及びイオウのヘテロ原子は、酸化されていてもよく、そして窒素ヘテロ原子は、四級化していてもよく、単環系、二環系、及び三環系の環系が含まれる。二環系及び三環系の環系には、ベンゼン環へ縮合した複素環又はヘテロアリアルを含めてよい。複素環は、化学的に許容される場合、どのヘテロ原子又は炭素原子を介しても付くことができる。複素環には、上記に定義したようなヘテロアリアルが含まれる。代表的な複素環の例には、限定されないが、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、アジリニル、ジアジリジニル、ジアジリニル、オキサジリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキセタニル、チエタニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、オキサジニル、チアジニル、ジアジニル、ジオキサニル、トリアジニル、テトラジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、イソオキサゾリル、フラニル、フラザニル、プリジニル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、チエニル、ピラゾリル、トリアゾリル、プリミジニル、ベンゾイミダゾリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、プリニル、インドリル、イソキノリニル、キノリニル、及びキナゾリニルが含まれる。複素環基は、未置換であっても、本明細書で以下に記載の1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0047】

[0048] 「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体で、又は他の用語との組合せにおいて、他に述べなければ、「ヘテロアルキル」の環式バージョンを表す。さらに、ヘテロ原子には、その複素環が分子の残り部分へ付く位置を占める可能性がある。ヘテロシクロアルキルの例には、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、等が含まれる。

【0048】

[0049] 本明細書に使用する「ヒドロキシアルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有して、該アルキル基中の水素原子の1以上が-OH基に置き換わっているアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキル基の例には、限定されないが、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、及びこれらの分岐鎖バージョンが含まれる。

【0049】

[0050] 「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」という用語には、-OH又は-O<sup>-</sup>のある基が含まれる。

【0050】

[0051] 本明細書に使用するように、そして他に示さなければ、「立体異性体」という用語は、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、該化合物の1つの立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、該化合物の対掌エナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。いくつかの態様において、立体異性的に純粋な化合物は、該化合物の約80重量%以上の1つの立体異性体と該化合物の約20重量%未満の他の立体異性体、例えば、該化合物の約90重量%以上の1つの立体異性体と該化合物の約10重量%未満の他の立体異性体、又は該化合物の約9

10

20

30

40

50

5重量%以上の1つの立体異性体と該化合物の約5重量%未満の他の立体異性体、又は該化合物の約97重量%以上の1つの立体異性体と該化合物の約3重量%未満の他の立体異性体を含む。

【0051】

【0052】 本明細書に使用するように、「タンパク質」は、「ペプチド」、「ポリペプチド」、又は「ペプチド断片」と同義で使用される。「精製された」ポリペプチド、タンパク質、ペプチド、又はペプチド断片は、細胞材料又は、そのアミノ酸配列が得られる細胞、組織、又は無細胞供給源からの他の混在タンパク質を実質的に含まないか、又は化学的に合成されるときは、化学前駆体又は他の化学品を実質的に含まない。

【0052】

【0053】 本明細書に使用するように、「調節する」は、ペプチド又はポリペプチドのレベルを増加又は減少させること、あるいはペプチド又はポリペプチドの安定性又は活性を増加又は減少させることを意味することになる。「阻害する」という用語は、ペプチド又はポリペプチドのレベルの減少、あるいはペプチド又はポリペプチドの安定性又は活性の減少を意味することになる。好ましい態様において、調節されるか又は阻害されるペプチドは、S-ニトロソグルタチオン(GSNO)又はタンパク質S-ニトロソチオール(SNO)である。

【0053】

【0054】 本明細書に使用するように、「一酸化窒素」及び「NO」という用語には、無電荷の一酸化窒素と有電荷の一酸化窒素の種が含まれ、特に、ニトロソニウムイオン( $\text{NO}^+$ )とニトロキシリオン( $\text{NO}^-$ )が含まれる。一酸化窒素の反応型は、気体の一酸化窒素によって提供され得る。構造： $\text{X}-\text{NO}_y$ （ここでXは、一酸化窒素を放出、送達、又は移送する部分であり、yは1又は2である）を有する化合物には、一酸化窒素をその企図される作用部位へその企図される目的のために活性な形態で提供するありとあらゆるそのような化合物が含まれる。

【0054】

【0055】 本明細書に利用するように、「医薬的に許容される」という用語は、動物、より特別にはヒトでの使用のために、連邦又は州政府の規制当局によって承認されているか又は米国薬局方又は他の一般的に認知されている薬局方に収載されていることを意味する。「担体」という用語は、治療薬剤とともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は運搬体を意味して、限定されないが、水及び油剤のような無菌の液剤が含まれる。

【0055】

【0056】 GSNO阻害剤の「医薬的に許容される塩」又は「塩」は、イオン結合を含有して、典型的には、酸又は塩基のいずれかと開示化合物を反応させることによって生成される、被検者への投与に適した、開示化合物の生成物である。医薬的に許容される塩には、限定されないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩、アリールアルキルスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、及び酒石酸塩が含まれる酸付加塩；Li、Na、Kのようなアルカリ金属カチオン、Mg又はCaのようなアルカリ土類金属の塩、又は有機アミン塩を含めることができる。

【0056】

【0057】 「医薬組成物」は、被検者への投与に適した形態で開示化合物を含んでなる製剤である。本発明の医薬組成物は、好ましくは、その企図される投与経路と適合するように製剤化される。投与経路の例には、限定されないが、経口及び非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、吸入、局所、経皮、経粘膜、及び直腸の投与が含まれる。

【0057】

【0058】 本明細書に使用する「置換(された)」という用語は、指定される原子上の1以上の水素が、示される群からの選択物に置き換わっていることを意味するが、但し、指定される原子の通常原子価を超えず、そしてその置換は安定した化合物をもたらすものとする。置換基がケト(即ち、 $=\text{O}$ )であるときは、原子上の2つの水素が置き換わる。

10

20

30

40

50

環の二重結合は、本明細書に使用するように、2つの隣接した環原子の間で形成される二重結合（例、 $C = C$ 、 $C = N$ 、又は $N = N$ ）である。

【0058】

[0059] アルキル、ヘテロアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルケニルと呼ばれる基への置換基は、 $-OR^d$ 、 $=O$ 、 $=NR^d$ 、 $=N-OR^d$ 、 $-NR^dR^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-八口$ 、 $-SiR^dR^dR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dC(O)R^d$ 、 $-NR^dR^dC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dSO_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dCO_2R^d$ 、 $-NHC(NH_2)=NH$ 、 $-NR^dC(NH_2)=NH$ 、 $-NHC(NH_2)=NR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dSO_2R^d$ 、 $-CN$ 、及び $-NO_2$ が含まれる様々な基より、0~3に及ぶ数で選択することができて、0、1、又は2の置換基を有するこれらの基は、例示である。

10

【0059】

[0060]  $R^d$ 、 $R^dR^d$ 、及び $R^dR^dR^d$ は、それぞれ独立して、水素、未置換( $C_1 - C_8$ )アルキル、未置換ヘテロ( $C_1 - C_8$ )アルキル、未置換アリール、並びに、 $-八口$ 、未置換アルキル、未置換アルコキシ、未置換チオアルコキシ、及び未置換アリール( $C_1 - C_4$ )アルキルより選択される1~3の置換基で置換されたアリールを意味する。 $R^d$ と $R^dR^d$ が同じ窒素原子へ付くとき、それらは、該窒素原子と組み合せて、5、6又は7員環を形成することができる。例えば、 $-NR^dR^dR^d$ は、1-ピロリジニル又は4-モルホリニルを表すことができる。

20

【0060】

[0061] 典型的には、アルキル又はヘテロアルキル基は、0~3の置換基を有するものであり、2以下の置換基を有するこれらの基は、本発明の例示である。アルキル又はヘテロアルキル残基は、未置換であってもモノ置換であってもよい。いくつかの態様において、アルキル又はヘテロアルキル残基は、未置換であろう。

【0061】

[0062] アルキル及びヘテロアルキル残基の例示の置換基には、限定されないが、 $-OR^d$ 、 $=O$ 、 $=NR^d$ 、 $=N-OR^d$ 、 $-NR^dR^dR^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-八口$ 、 $-SiR^dR^dR^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-CONR^dR^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dC(O)R^d$ 、 $-NR^dR^dC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dSO_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dCO_2R^d$ 、 $-NHC(NH_2)=NH$ 、 $-NR^dR^dC(NH_2)=NH$ 、 $-NHC(NH_2)=NR^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dSO_2R^d$ 、 $-CN$ 、及び $-NO_2$ （ここで $R^d$ 、 $R^dR^d$ 及び $R^dR^dR^d$ は、上記に定義される通りである）が含まれる。典型的な置換基は、 $-OR^d$ 、 $=O$ 、 $-NR^dR^dR^d$ 、 $-八口$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-CO_2R^d$ 、 $-C(O)NR^dR^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dC(O)R^d$ 、 $-NR^dR^dCO_2R^d$ 、 $-NR^dR^dSO_2NR^dR^d$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-SO_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dR^dSO_2R^d$ 、 $-CN$ 、及び $-NO_2$ より選択され得る。

30

40

【0062】

[0063] 同様に、アリール及びヘテロアリール基の置換基は、多様であり、 $-八口$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-NR^eR^eR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-R^e$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-C(O)NR^eR^eR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^eR^e$ 、 $-NR^eR^eR^eC(O)R^e$ 、 $-NR^eR^eR^eCO_2R^e$ 、 $-NR^eR^eR^eC(O)NR^eR^eR^e$ 、 $-NR^eR^eR^eSO_2NR^eR^eR^e$ 、 $-NHC(NH_2)=NH$ 、 $-NR^eR^eR^eC(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-SO_2R^e$ 、 $-SO_2NR^eR^eR^e$ 、 $-NR^eR^eR^eSO_2$

50

$R^{e'}$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、ペルフルオロアルコキシ、及びペルフルオロ( $C_1 - C_4$ )アルキルより、0～芳香族環系上の自由原子価の総数に及ぶ数において選択される。

【0063】

[0064]  $R^{e'}$ 、 $R^{e''}$ 及び $R^{e'''}$ は、水素、未置換( $C_1 - C_8$ )アルキル、未置換ヘテロ( $C_1 - C_8$ )アルキル、未置換アリール、未置換ヘテロアリール、未置換アリール( $C_1 - C_4$ )アルキル、及び未置換アリールオキシ( $C_1 - C_4$ )アルキルより独立して選択される。典型的には、アリール又はヘテロアリール基は、0～3の置換基を有するものであり、2以下の置換基を有するこれらの基は、本発明の例示である。本発明の1つの態様において、アリール又はヘテロアリール基は、未置換又はモノ置換である。別の態様において、アリール又はヘテロアリール基は、未置換であろう。

10

【0064】

[0065] 本明細書に記載のアリール又はヘテロアリール基中のアリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式： $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ (ここでTとUは、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、又は単結合であり、qは0～2の整数である)の置換基に置き換わってもよい。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式： $-J-(CH_2)_r-K-$ (ここでJとKは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^f'$ 又は単結合であり、rは1～3の整数である)の置換基に置き換わってもよい。このように形成される新しい環の単結合の1つは、二重結合に置き換わってもよい。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式： $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ (ここでsとtは、独立して、0～3の整数であり、そしてXは、 $-O-$ 、 $-NR^f'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-S(O)_2NR^a'$ である)の置換基に置き換わってもよい。 $-NR^f'-$ 及び $-S(O)_2NR^f'-$ 中の置換基： $R^f'$ は、水素又は未置換( $C_1 - C_6$ )アルキルより選択される。

20

【0065】

[0066] 「安定な化合物」と「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度の度合いまでの単離と、有効な治療薬剤への製剤化に耐えるほどに十分に頑丈である化合物を示すものである。

30

【0066】

[0067] 本明細書に使用するように、「治療有効量」という用語は、一般に、本明細書に記載のように予防、抑制、又は治療されるべき障害の少なくとも1つの症状を改善するのに必要な量を意味する。「治療有効量」という句は、本発明のGSNOR阻害剤に関する場合、そのような治療を必要とする有意数の被検者においてGSNOR阻害剤が投与されるための特定の薬理的応答をもたらすGSNOR阻害剤の投与量を意味する。特別な例において特別な被検者へ投与されるGSNOR阻害剤の治療有効量は、たとえそのような投与量が当業者によって治療有効量であるとみなされとしても、本明細書に記載の状態/疾患を治療するのにいつでも有効であるわけではないことが重要である。

40

【0067】

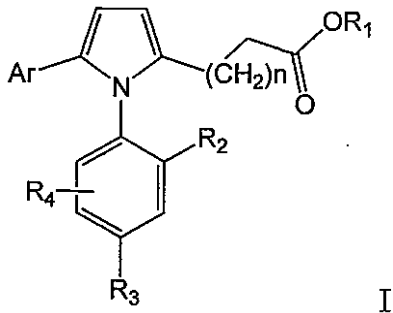
[0068] C、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ阻害剤

[0069] 1. 本発明の化合物

[0070] その側面の1つにおいて、本発明は、式I：

【0068】

## 【化 2】



10

## 【0069】

[ 式中：

Ar は、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、及び置換ヘテロアリーールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、及び置換ヘテロアリーールからなる群より選択され；

R<sub>2</sub> は、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、CF<sub>3</sub>、カルバモイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシル、及びC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルコキシルからなる群より選択され；

20

R<sub>3</sub> は、ヒドロキシル、カルバモイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノ、アミノメチル、アセトアミド、アセトアミド-2-メチル、2-メトキシアセトアミド、プロピオンアミド、テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホンアミド、2-アミノ-2-オキソエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、アリーールアミノ、ヘテロアリーールアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルコキシル、1H-イミダゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル、ピリジン-3-イルカルバモイル、ピリジン-4-イル-カルバモイル、6-メトキシピリジン-3-イルカルバモイル、ピリダジン-4-イルカルバモイル、及びピリミジン-5-イルカルバモイルからなる群より選択され；

30

R<sub>4</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシル、及びC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルコキシルからなる群より選択され；

n は、0~3であり；

ここでArには、置換又は未置換インダゾール-3-イルと置換又は未置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジルが除外される；

40

但し、以下の条件がある；

条件Ia：R<sub>3</sub>が、カルボキシル、メチルスルホンアミド、又はスルファモイルであるとき、このときArは、フェニル、置換又は未置換フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル、又はフェニル-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニルであり得ない；そして

条件Ib：R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>がともにメトキシであるとき、このときArは、フェニル、4-メチル-フェニル、4-メトキシ-フェニル、4-ハロ-フェニル、又はチオフェニルであり得ない]に示す構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、又はプロドラッグを提供する。

## 【0070】

50



【0071】 本発明の式 I のさらなる側面において、Ar は、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、置換チアゾリル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、フラニル、置換フラニル、二環系アリール、置換二環系アリール、二環系ヘテロアリール、及び置換二環系ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</sub> は、水素及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され；

R<sub>2</sub> は、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、及び CF<sub>3</sub> からなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は、ヒドロキシル、カルバモイル、スルファモイル、スルファモイルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、アミノメチル、アセトアミド、アセトアミド - 2 - メチル、2 - メトキシアセトアミド、プロピオンアミド、テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ、メチルスルファミド、カルボキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、1H - イミダゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、チアゾール - 2 - イル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル、ピリジン - 3 - イルカルバモイル、ピリジン - 4 - イル - カルバモイル、6 - メトキシピリジン - 3 - イルカルバモイル、ピリダジン - 4 - イルカルバモイル、及びピリミジン - 5 - イルカルバモイルからなる群より選択され；

R<sub>4</sub> は、水素及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され；そして

n は 1 である。

#### 【0071】

【0072】 本発明の式 I のさらなる側面において、Ar は、フェニル、置換フェニル、アリール - フェニル、置換アリール - フェニル、ヘテロアリール - フェニル、置換ヘテロアリール - フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、アリール - チオフェニル、置換アリール - チオフェニル、ヘテロアリール - チオフェニル、置換ヘテロアリール - チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、アリール - ピリジニル、置換アリール - ピリジニル、ヘテロアリール - ピリジニル、置換ヘテロアリール - ピリジニル、チアゾリル、置換チアゾリル、アリール - チアゾリル、置換アリール - チアゾリル、ヘテロアリール - チアゾリル、置換ヘテロアリール - チアゾリル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、アリール - ピリミジニル、置換アリール - ピリミジニル、ヘテロアリール - ピリミジニル、置換ヘテロアリール - ピリミジニル、フラニル、置換フラニル、アリール - フラニル、置換アリール - フラニル、ヘテロアリール - フラニル、及び置換ヘテロアリール - フラニルからなる群より選択される。

#### 【0072】

【0073】 本発明の式 I のさらなる側面において、Ar は、0、1、2、又は 3 の置換基 (substitutions) を有する、フェニル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、又はフラニルであり、ここでそのような置換基は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、エチルイミダゾリル、フラニル、メチルチオ、ニトロ、トリアゾリル、テトラゾリル、カルバモイル、ピラゾリル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ、ウレイド、モルホリノ、ピリジニル、ピロリル、メチルスルホンアミド、カルバモイルフェニル、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジニル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾリル、カルボキシメトキシ、ヒドロキシアセトアミド、メトキシアセトアミド、スルファモイル、ピペラジニル、オキソイミダゾリジニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、ピロリジニル、ペリジニル、メチルピラゾリル、フェニル、チアゾリル、ヒドロキシカルバモイル、シクロプロピルイミダゾリル、カルボキシ、メチルアミノ、メトキシメチル、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチルイミダゾリル、オキソオキサゾリジニル、ホルムアミド、ヒドロキシフェニル、及びチオフェニルからなる群より独立して選択される。

#### 【0073】

【0074】 本発明の式 I のさらなる側面において、Ar は、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)チオフェン - 2 - イル、4

- (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、チアゾール - 5 - イル、4  
 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモチオフエン - 2 - イル、4 - メトキシフェニル、4 -  
 アミノフェニル、4 - プロモフェニル、4 - (フラン - 3 - イル) フェニル、フェニル、  
 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - シアノ  
 フェニル、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル、4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル、  
 4 - ヨードフェニル、3 - メトキシフェニル、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、ベンゾ  
 [d] チアゾール - 6 - イル、4 - (メチルチオ) フェニル、4 - ニトロフェニル、4 -  
 (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (2 H - テトラゾール -  
 5 - イル) フェニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル、6 - (1 H - イ  
 ミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル、5 - カルバモイルチオフエン - 2 - イル、  
 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル  
 、4 - カルバモイルフェニル、4 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - (1 H - 1,  
 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル、4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェ  
 ニル、4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ) フェニル、4 - (1 - メチル - 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル、4 -  
 (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、4 - ウレイドフェニル、4 -  
 モルホリノフェニル、4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル、4 - (ピリジン  
 - 4 - イル) フェニル、4 - (1 H - ピロール - 1 - イル) フェニル、4 - (メチルスル  
 ホンアミド) フェニル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル、ナフタ  
 レン - 2 - イル、3' - カルバモイルピフェニル - 4 - イル、4 - (6 - オキソ - 1, 6  
 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル、4 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール -  
 4 - イル) フェニル、4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル、4 - (カルボキシメトキシ  
 ) フェニル、4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) フェニル、4 - (2 - メトキシアセト  
 アミド) フェニル、4 - スルファモイルフェニル、4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニ  
 ル、4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル、4 - エトキシフェニル、4  
 - (メチルスルフィニル) フェニル、4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル  
 ) フェニル、4 - (フラン - 2 - イル) フェニル、4 - (メチルスルホニル) フェニル、  
 4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル、4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル、4 -  
 (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル、5 - (2 - メチル - 1 H - イミ  
 ダゾール - 1 - イル) チオフエン - 2 - イル、4 - (フラン - 3 - イル) フェニル、2 -  
 メトキシピリミジン - 5 - イル、2 - メチル - 4 - (メチルスルホンアミド) フェニル、  
 4 - アミノ - 3 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフ  
 ェニル、4 - クロロフェニル、4 - プロモチオフエン - 2 - イル、ピフェニル - 4 - イル  
 、2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル、4 - フルオロ - 3 - メ  
 トキシフェニル、3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル、4 - カルバモイル - 2 - メチルフ  
 ェニル、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 -  
 フルオロフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、4 - クロロ - 2 - (トリフルオ  
 ロメチル) フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、4 - シアノ - 3 - フルオロフ  
 ェニル、2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) チ  
 オフエン - 2 - イル、3, 5 - ジメチル - 4 - ニトロフェニル、4 - アミノ - 3, 5 - ジ  
 メチルフェニル、2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル、2 - エ  
 トキシ - 4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル、  
 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、4 - (チアゾール - 5 - イル) フェニル、4 - ク  
 ロロ - 3 - フルオロフェニル、4 - (ヒドロキシカルバモイル) フェニル、3 - フルオロ  
 - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2 - メチル -  
 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル、5 - プ  
 ロモ - 2 - メトキシフェニル、4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イ  
 ル) フェニル、4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフエン - 2 - イ  
 ル、4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 1 H - イミ  
 ダゾール - 1 - イル) フェニル、4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモチオ

10

20

30

40

50

フェン - 3 - イル、4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル、2 - カルバモイル - 4 - クロロフェニル、2 - アセトアミド - 4 - クロロフェニル、2 - メトキシフェニル、安息香酸、2, 4 - ジメトキシフェニル、4 - クロロ - 2 - プロポキシフェニル、4 - クロロ - 2 - (2 - メトキシアセトアミド)フェニル、4 - クロロ - 2 - (メチルスルホンアミド)フェニル、4 - クロロ - 2 - (メチルアミノ)フェニル、4 - クロロ - 2 - (メトキシメチル)フェニル、4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル、4 - クロロ - 2 - (ジメチルアミノ)フェニル、4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル、4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニル、5 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)チオフェン - 3 - イル、5 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - プロモチアゾール - 2 - イル、4 - プロモチアゾール - 2 - イル、5 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)チオフェン - 2 - イル、4 - クロロ - 2 - ホルムアミドフェニル、3 - クロロチオフェン - 2 - イル、4 - ホルムアミド - 2 - メトキシフェニル、3 - プロモ - 5 - メトキシチオフェン - 2 - イル、5 - (4 - ヒドロキシフェニル)チオフェン - 2 - イル、4 - (チオフェン - 3 - イル)フェニル、5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)フラン - 2 - イル、4 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - プロモ - 4 - クロロチオフェン - 2 - イル、5 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フラン - 2 - イル、及び5 - プロモフラン - 2 - イルからなる群より選択される。

10

20

## 【0074】

[0075] 本発明の式 I のさらなる側面において、Ar は、4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)チオフェン - 2 - イル、4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、チアゾール - 5 - イル、4 - ヒドロキシフェニル、5 - プロモチオフェン - 2 - イル、4 - メトキシフェニル、4 - アミノフェニル、4 - プロモフェニル、4 - (フラン - 3 - イル)フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - シアノフェニル、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル、4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル、4 - ヨードフェニル、3 - メトキシフェニル、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル、4 - (メチルチオ)フェニル、4 - ニトロフェニル、4 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル、6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル、5 - カルバモイルチオフェン - 2 - イル、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - カルバモイルフェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ)フェニル、4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - ウレイドフェニル、4 - モルホリノフェニル、4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル、4 - (ピリジン - 4 - イル)フェニル、4 - (1 H - ピロール - 1 - イル)フェニル、4 - (メチルスルホンアミド)フェニル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル、ナフタレン - 2 - イル、3' - カルバモイルピフェニル - 4 - イル、4 - (6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)フェニル、4 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル、4 - (カルボキシメトキシ)フェニル、4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド)フェニル、4 - (2 - メトキシアセトアミド)フェニル、4 - スルファモイルフェニル、4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル、4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)フェニル、4 - エトキシフェニル、4 - (メチルスルフィニル)フェニル、4 - (2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、4 - (フラン - 2 - イル)フェニル、4 - (メチルスルホニル)フェニル、4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル、4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル、4 - (1 - メチ

30

40

50

ル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル、 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル、 4 - ( フラン - 3 - イル) フェニル、 2 - メトキシピリミジン - 5 - イル、 2 - メチル - 4 - ( メチルスルホンアミド) フェニル、 4 - アミノ - 3 - クロロフェニル、 3 , 4 - ジフルオロフェニル、 2 , 4 - ジフルオロフェニル、 4 - クロロフェニル、 4 - プロモチオフェン - 2 - イル、 ビフェニル - 4 - イル、 2 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル、 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、 3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル、 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル、 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、 4 - フルオロフェニル、 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル、 4 - クロロ - 2 - ( トリフルオロメチル) フェニル、 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、 4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル、 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル、 3 , 5 - ジメチル - 4 - ニトロフェニル、 4 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルフェニル、 2 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル、 2 - エトキシ - 4 - フルオロフェニル、 4 - メトキシ - 2 - ( トリフルオロメチル) フェニル、 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、 4 - ( チアゾール - 5 - イル) フェニル、 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル、 4 - ( ヒドロキシカルバモイル) フェニル、 3 - フルオロ - 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、 4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル、 5 - プロモ - 2 - メトキシフェニル、 4 - ( 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル、 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル、 2 - メトキシ - 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル、 5 - プロモチオフェン - 3 - イル、 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル、 2 - カルバモイル - 4 - クロロフェニル、 2 - アセトアミド - 4 - クロロフェニル、 2 - メトキシフェニル、 安息香酸、 2 , 4 - ジメトキシフェニル、 4 - クロロ - 2 - プロボキシフェニル、 4 - クロロ - 2 - ( 2 - メトキシアセトアミド) フェニル、 4 - クロロ - 2 - ( メチルスルホンアミド) フェニル、 4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノ) フェニル、 4 - クロロ - 2 - ( メトキシメチル) フェニル、 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル、 4 - クロロ - 2 - ( ジメチルアミノ) フェニル、 4 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル、 4 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル、 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニル、 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 3 - イル、 5 - クロロチオフェン - 2 - イル、 5 - プロモチアゾール - 2 - イル、 4 - プロモチアゾール - 2 - イル、 5 - ( 2 - エチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) チオフェン - 2 - イル、 4 - クロロ - 2 - ホルムアミドフェニル、 3 - クロロチオフェン - 2 - イル、 4 - ホルムアミド - 2 - メトキシフェニル、 3 - プロモ - 5 - メトキシチオフェン - 2 - イル、 5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) チオフェン - 2 - イル、 4 - ( チオフェン - 3 - イル) フェニル、 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フラン - 2 - イル、 4 - クロロチオフェン - 2 - イル、 5 - プロモ - 4 - クロロチオフェン - 2 - イル、 5 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フラン - 2 - イル、 及び 5 - プロモフラン - 2 - イルからなる群より選択される。

【 0 0 7 5 】

[0076] 本発明の式 I のさらなる側面において、Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>2</sub> は、ハロゲン、ヒドロキシル、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、シアノ、ニトロ、CF<sub>3</sub>、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アル

10

20

30

40

50

キルカルバモイル、スルファモイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルファモイル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、アミノ、アミノメチル、アセトアミド、アセトアミド - 2 - メチル、2 - メトキシアセトアミド、プロピオンアミド、テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ、 $CF_3$ 、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド、2 - アミノ - 2 - オキシエチル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルコキシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

$R_4$  は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、カルバモイル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルバモイル、スルファモイル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルファモイル、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルコキシルからなる群より選択され；

$n$  は、0 ~ 3である；

但し、以下の条件がある：

条件 I a：Arには、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジルが除外される；そして

条件 I b： $R_2$ 、 $R_3$ 、又は $R_4$ の1つが、カルボキシル、メチルスルホンアミド、ヒドロキシカルバモイル、メトキシカルバモイル、ベンジルオキシカルバモイル、スルファモイル、1H - テトラゾール、1H - テトラゾール - 5 - イルカルバモイル、2 - (トリフルオロメチルスルホニル)ヒドラジンカルボニル、1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチルカルバモイル、2 - (カルボキシ)ピロリジン - 1 - カルボニル、置換又は未置換3 - (カルボキシ)チオフェン - 2 - イル、置換又は未置換3 - (カルボキシ)フラン - 2 - イル、置換又は未置換3 - (カルボキシ) - 1H - ピロール - 2 - イル、5 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 2 - イル、5 - 置換1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イルであるとき、Arは、フェニル、置換又は未置換フェニル - ( $C_1 - C_3$ ) - アルキル、又はフェニル - ( $C_2 - C_6$ ) - アルケニルであり得ない；そして

条件 I c： $R_2$ と $R_3$ がハロゲン又はメチルからなる群より独立して選択されるとき、Arは、4 - ヒドロキシ - フェニル又は4 -  $C_1 - C_6$ アシル - オキシ - フェニルであり得ない；そして

条件 I d： $R_2$ がヒドロキシルであるとき、 $R_3$ 又は $R_4$ は、Clであり得ない；そして

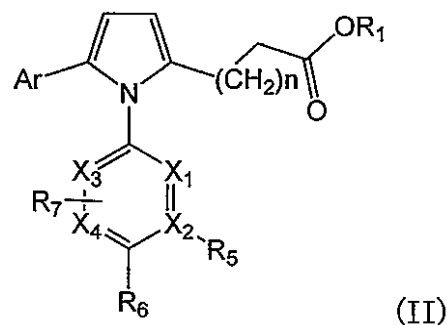
条件 I e： $R_2$ と $R_3$ が、Cl、メチル、及びメトキシからなる群より独立して選択されるとき、このときArは、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない。

【0076】

【0077】 その側面の1つにおいて、本発明は、式II：

【0077】

【化3】



【0078】

10

20

30

40

50

[ 式中：

A r は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> は、C 及び N からなる群より独立して選択され；

R<sub>5</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、カルボキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルヒドロキシ、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、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、シアノ、ニトロ、アミノ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシル、1H - イミダゾール - 1 - イル、及び 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イルからなる群より選択される；

またあるいは、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> は、O、N 又は S より選択される 2 までのヘテロ原子を含有する、置換又は未置換の 5 若しくは 6 員複素環式環を一緒に形成し；

R<sub>7</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

n は、0 ~ 3 であり；

ここで R<sub>5</sub> は、X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N であるときのみ水素であり得て；

そしてさらにここで、X<sub>1</sub> と X<sub>3</sub> は、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> が 5 若しくは 6 員の複素環式環を一緒に形成しないか又は X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N でないならば、CH 又は N でなければならず；

そしてここで A r には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される；

但し、以下の条件がある：

条件 I I a：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、カルボキシル、メチルスルホンアミド、又はスルファモイルであるとき、このとき A r は、フェニル、置換又は未置換フェニル - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキル、又はフェニル - ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルケニルであり得ない；そして

条件 I I b：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、ハロゲン又はメチルからなる群より独立して選択されるとき、このとき A r は、4 - ヒドロキシフェニル又は 4 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アシル - オキシ - フェニルであり得ない；そして

条件 I I c：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub> が、メチル、C1、ヒドロキシル、トリフルオロメチルであり、R<sub>6</sub> が、メチル、メトキシ、カルボキシエチル、C1、又はカルボキシプロピルであり、そして n が 1 であるとき、このとき A r は、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない；そして

条件 I I d：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> が複素環式環を一緒に形成して、得られる二環系の環系が C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルで 2 位置換されるベンゾ [ d ] チアゾールであるとき、このとき A r は、フェニル、4 - F - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない] に示す構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、又はプロドラッグを提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 9 】

[0078] 本発明の式 I I のさらなる側面において、Ar は、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、及び置換チアゾリルからなる群より選択される。

## 【 0 0 8 0 】

[0079] 本発明の式 I I のさらなる側面において、Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> は、C 及び N からなる群より独立して選択され；

R<sub>5</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、カルボキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルヒドロキシ、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、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、シアノ、ニトロ、アミノ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択される；

またあるいは、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> は、O、N 又は S より選択される 2 までのヘテロ原子を含有する、置換又は未置換の 5 若しくは 6 員複素環式環を一緒に形成し；

R<sub>7</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

n は、0 ~ 3 であり；

ここで R<sub>5</sub> は、X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N であるときのみ水素であり得て；

そしてさらにここで、X<sub>1</sub> と X<sub>3</sub> は、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> が 5 若しくは 6 員の複素環式環を一緒に形成しないか又は X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N でないならば、CH 又は N でなければならぬ；

但し、以下の条件がある：

条件 I I a：Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される；そして

条件 I I b：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、カルボキシル、メチルスルホンアミド、ヒドロキシカルバモイル、メトキシカルバモイル、ベンジルオキシカルバモイル、スルファモイル、1 H - テトラゾール、1 H - テトラゾール - 5 - イルカルバモイル、2 - (トリフルオロメチルスルホニル) ヒドラジンカルボニル、1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチルカルバモイル、2 - (カルボキシ) ピロリジン - 1 - カルボニル、置換又は未置換 3 - (カルボキシ) チオフェン - 2 - イル、置換又は未置換 3 - (カルボキシ) フラン - 2 - イル、置換又は未置換 3 - (カルボキシ) - 1 H - ピロール - 2 - イル、5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 2 - イル、5 - 置換 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イルであるとき、Ar は、フェニル、置換又は未置換フェニル - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、又はフェニル - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニルであり得ない；そして

条件 I I c：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、ハロゲン又はメチルからなる群より独立して選択されるとき、Ar は、4 - ヒドロキシフェニル又

10

20

30

40

50

は 4 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アシル - オキシ - フェニルであり得ない ; そして

条件 I I d : すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub> が、メチル、C<sub>1</sub>、ヒドロキシル、トリフルオロメチルであり、R<sub>6</sub> が、メチル、メトキシ、カルボキシエチル、C<sub>1</sub>、又はカルボキシプロピルであり、そして n が 1 であるとき、このとき Ar は、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない ; そして

条件 I I e : すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> が複素環式環を一緒に形成して、得られる二環系の環系が C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルで 2 位置換されるベンゾ [ d ] チアゾールであるとき、このとき Ar は、フェニル、4 - F - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない。

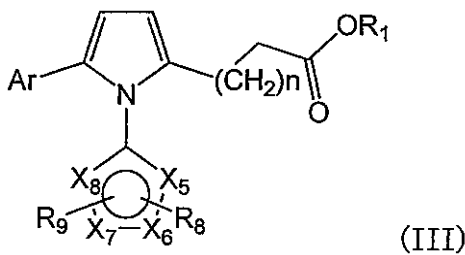
10

【 0 0 8 1 】

[0080] その側面の 1 つにおいて、本発明は、式 I I I :

【 0 0 8 2 】

【 化 4 】



20

【 0 0 8 3 】

[ 式中 :

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され ;

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され ;

X<sub>5</sub> ~ X<sub>8</sub> は、N、C、及び S からなる群より独立して選択され、ここで少なくとも 1 つの X は、N 又は S でなければならず ;

R<sub>8</sub> と R<sub>9</sub> は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、スルファモイル、置換スルファモイル、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、シアノ、ニトロ、アミノ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2 - アミノ - 2 - オキシエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシル、アリール、アリールオキシ、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、及び非存在 ( X<sub>5</sub> ~ X<sub>8</sub> がすべて N であれば ) からなる群より独立して選択され ;

30

n は、0 ~ 3 であり ;

ここで Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される ] に示す構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、又はプロドラッグを提供する。

40

【 0 0 8 4 】

[0081] 本発明の式 I I I のさらなる側面において、Ar は、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、置換チアゾリル、二環系アリール、置換二環系アリール、二環系ヘテロアリール、及び置換二環系ヘテロアリールからなる群より選択される。

【 0 0 8 5 】

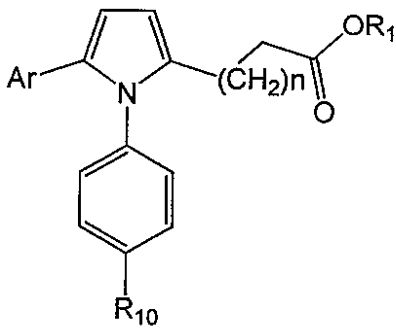
[0082] その側面の 1 つにおいて、本発明は、式 I V :

【 0 0 8 6 】

50



【化 5】



10

【0087】

[式中:]

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、ヒドロキシル、カルバモイル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2-アミノ-2-オキソエチル、アセチル、ヒドロキシエチル、ピリジン-3-イルアミノ、ピリジン-4-イルアミノ、1-メチルピロリジン-3-イルオキシ、トリフルオロアセチル、イミダゾール-1-イル、アセトアミド、メチルスルファミド、2-オキソオキサゾリジン-3-イル、2-ヒドロキシエチルアミノ、及びメチルカルバモイルであり；

20

n は、0~3であり；

ここでArには、置換又は未置換インダゾール-3-イルと置換又は未置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジルが除外される；

但し、以下の条件がある；

条件IVa：R<sub>10</sub>がヒドロキシル又はカルバモイルであるとき、Arは、nが0又は1であるとき、フェニル、4-メチル-フェニル、4-メトキシ-フェニル、4-ハロ-フェニル、又はチオフェニルであり得ない]に示す構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、又はプロドラッグを提供する。

30

【0088】

[0083] 本発明の式IVのさらなる側面において、Arは、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、及び置換チアゾリルからなる群より選択される。

【0089】

[0084] 本発明の式IVのなおさらなる側面において、Arは、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロ-2-メトキシフェニル、2-メトキシ-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル、1H-イミダゾール-1-イル-フェニル、2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル-フェニル、1H-イミダゾール-1-イル-チオフェン-2-イル、及び2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル-チオフェン-2-イルより選択される。

40

【0090】

[0085] 本発明の式IVのさらなる側面において、Arは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>10</sub> は、ヒドロキシル、カルバモイル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2-アミノ-2-オキソエチル、アセチル、ヒドロキシエチル、ピリジン-3-イルアミノ、ピリジン-4-イルアミノ、1-メチルピロリジン-3-イルオキシ、トリフルオロアセチル、イミダゾール-1-イル、アセトアミド、メチルスルファミド、2-オキソオキサゾリジン-3-イル、2-ヒドロキシエチルアミノ、及びメチルカルバモイルであり；

50

n は、0 ~ 3 である；

但し、以下の条件がある：

条件 I V a : Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される；そして

条件 I V b : R<sub>10</sub> がヒドロキシル又はカルバモイルであるとき、Ar は、n が 0 又は 1 であるとき、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない。

【 0 0 9 1 】

[0086] ある置換基への結合が環中の 2 つの原子を連結する結合に交差するように示されるとき、このときそのような置換基は、環中のどの原子へも結合してよい。置換基が、所与の式の化合物の残り部分へそのような置換基が結合する原子を示さずに収載されるとき、このときそのような置換基は、そのような置換基中のどの原子を介しても結合してよい。置換基及び / 又は可変基 ( variables ) の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらささえすれば、許容される。

10

【 0 0 9 2 】

[0087] 本明細書に記載の化合物は、不斉中心を有する場合がある。不斉的に置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学活性型又はラセミ型で単離することができる。当該技術分野では、ラセミ型の分割によるか又は光学活性の出発材料からの合成によるかといった、光学活性型を製造する方法がよく知られている。本明細書に記載の化合物には、オレフィン、C = N 二重結合、等の多くの幾何異性体も存在し得て、本発明では、そのようなすべての安定な異性体が考慮される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載されて、異性体の混合物として、又は分離した異性型として単離され得る。特定の立体化学又は異性型が具体的に示されなければ、ある構造のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ、及び幾何異性型が企図される。示されるか又は記載される化合物のすべての互変異性体も、本発明の一部であるとみなされる。

20

【 0 0 9 3 】

[0088] 他に示さなければ、そのような非対称性より生じる異性体 ( 例、すべてのエンチオマー及びジアステレオマー ) が本発明の範囲内に含まれると理解されたい。そのような異性体は、模範的な分離技術によるか又は立体化学的に制御された合成によって、実質的に純粋な形態で入手することができる。さらに、本出願において考察される構造と他の化合物及び部分には、それらのすべての互変異性体も含まれる。アルケンには、E 又は Z のいずれかのジオメトリーを適宜含めることができる。

30

【 0 0 9 4 】

[0089] 代表的な G S N O R 阻害剤

以下の表 1 は、本発明の G S N O R 阻害剤として有用な式 I の代表的な新規ピロール類似体を収載する。表 1 に特定する、各化合物を製造するために使用し得る合成法 ( 即ち、スキーム 1、スキーム 2、等 ) については、以下に詳述する。いくつかの事例において、あるスキームの出発材料又は中間体が市販されていなければ、対応する方法 ( 方法 1、方法 2、等と呼ぶ ) によりその出発材料又は中間体の合成について記載する。表 1 は、スキーム番号を提供し、スキームに示す出発材料を規定して、必要な場合は、中間体又は出発材料の合成に対応する方法の番号を提供する。表 1 には、各化合物の裏付けとなる質量分析法のデータも含まれる。実施例 2 に記載のアッセイによって G S N O R 阻害剤の活性を定量して、IC<sub>50</sub> 値を入手した。表 1 の G S N O R 阻害剤、化合物 1 ~ 198 は、約 100 μM 未満の IC<sub>50</sub> を有した。表 1 の G S N O R 阻害剤、化合物 1 ~ 42、69 ~ 71、73 ~ 77、79 ~ 81、84 ~ 86、92 ~ 103、105 ~ 108、110、112 ~ 118、120、123 ~ 142、144 ~ 164、166 ~ 168、170 ~ 172、175 ~ 181、183、185 ~ 198 は、約 5.0 μM 未満の IC<sub>50</sub> を有した。表 1 の G S N O R 阻害剤、化合物 1 ~ 25、69、75 ~ 76、80、84 ~ 86、92 ~ 94、96 ~ 99、101 ~ 103、105 ~ 106、110、112 ~ 116、118、120、124 ~ 126、128 ~ 131、133 ~ 137、139 ~ 141、

40

50

144、146、149～150、152、154～157、162～163、166～168、170～172、175～180、186～192、194、及び196～197は、約1.0 μM未満のIC<sub>50</sub>を有した。

【0095】

【表1-1】

表1

#	構造	化合物名	化学式	分子量	質量スペクトル	スキーム # / 方法 #	
1		3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H22N4O3	414.5	415.1	スキーム 5, Ar1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R = H	10
2		3-(5-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20N4O3S	420.5	421.1	スキーム 9b, Ar = 1H-イミダゾール-1-イル	
3		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H24N4O3	428.5	429.1	スキーム 9a, Ar = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル	20
4		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(チアゾール-5-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C18H17N3O3S	355.4	356.1	スキーム 1, R2 = チアゾール-5-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
5		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H20N2O4	364.4	365.1	スキーム 1, R2 = 4-ヒドロキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	30
6		3-(5-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H17BrN2O3S	433.3	433, 435	スキーム 1, R2 = 5-ブロモチオフェン-2-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	40
7		3-(1-(4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N2O4	392.4	393.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2,6-ジメチルフェニル	

【0096】

【表 1 - 2】

8		3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21N3O3	387.4	388.2	スキーム 5, Ar1 = 4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル, R = H	
9		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22N2O4	378.4	379.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	10
10		3-(1-(4-カルバモイル-2-クロロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19ClN2O4	398.8	398.9	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-クロロフェニル / 方法 1	
11		3-(5-(4-アミノフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H21N3O3	363.4	364.1	スキーム 4, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	20
12		3-(5-(4-ブロモフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19BrN2O3	427.3	427.1, 429.1	スキーム 6, Ar2 = 4-ブロモフェニル	30
13		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(フラン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H22N2O4	414.5	415.1	スキーム 3, R8 = フラン-3-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
14		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-スルファモイルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H22N2O5S	414.5	(M-H <sup>-</sup> )-413.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 2-メチル-4-スルファモイルフェニル	40

【 0 0 9 7 】

【表 1 - 3】

15		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H20N2O3	348.4	349.2	スキーム 1, R2 = フェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
16		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H21ClN2O4	412.9	413.1	スキーム 6, Ar2 = 3-クロロ-4-メトキシフェニル	10
17		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H21FN2O4	396.4	397.1	スキーム 6, Ar2 = 3-フルオロ-4-メトキシフェニル	20
18		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-シアノフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H19N3O3	373.4	374.1	スキーム 1, R2 = 4-シアノフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
19		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19ClN2O4	398.8	399.1	スキーム 1, R2 = 3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	30
20		3-(1-(4-カルバモイル-2-エチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N2O4	392.4	393.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-エチルフェニル	
21		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N2O4	392.4	393.2	スキーム 6, Ar2 = 4-メトキシ-3-メチルフェニル	40

【 0 0 9 8 】

【表 1 - 4】

22		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ヨードフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19IN2O3	474.3	475.0	スキーム 1, R2 = 4-ヨードフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
23		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22N2O4	378.4	379.1	スキーム 1, R2 = 3-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	10
24		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H21N3O4	379.4	380.1	スキーム 2, R2 = 6-メトキシピリジン-3-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	20
25		3-(5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H19N3O3S	405.5	406.1	スキーム 19, Ar2 = ベンゾ[d]チアゾール-6-イル	
26		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22N2O3S	394.5	395.1	スキーム 6, Ar2 = 4-(メチルチオ)フェニル	30
27		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19N3O5	393.4	394.1	スキーム 1, R2 = 4-ニトロフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
28		3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H22N4O2	386.4	387.2	スキーム 20, (工程 1, 化合物 20B, Ar2 = 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル), ここで 20A は、本表の化合物# 1 である。	40

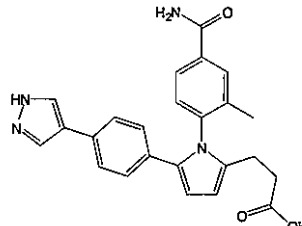
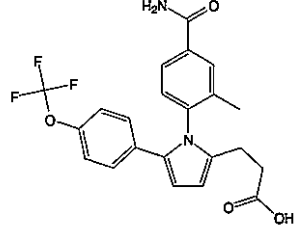
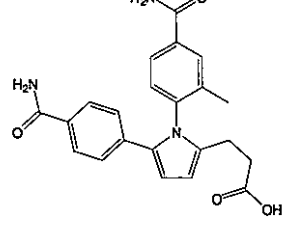
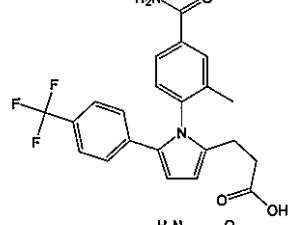
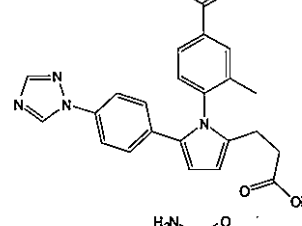
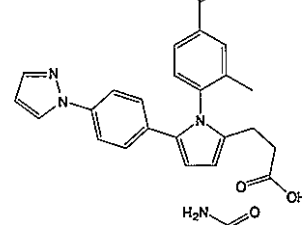
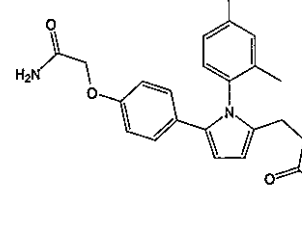
【 0 0 9 9 】

【表 1 - 5】

29		3-(5-(4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21N5O3	415.4	416.2	スキーム 11	
30		3-(5-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20N6O3	416.4	417.1	スキーム 26, (26C)	10
31		3-(1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H23NO4	365.4	366.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-メトキシ-2-メチルフェニル	20
32		3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20N2O5	392.4	(M-10)-391.0	スキーム 6, Ar2 = ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル	
33		3-(5-(4-ブロモフェニル)-1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C20H18BrN3O3	400.3	400.1, 402.1	スキーム 5 ~ 5C (Ar1 = 4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル), スキーム 5 の最終工程を続ける	30
34		3-(5-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21N5O3	415.4	416.0	スキーム 2, R2 = 6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル/方法 2	
35		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(5-カルバモイルチオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C20H19N3O4S	397.4	398.0	スキーム 2, R2 = 5-カルバモイルチオフェン-2-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	40

【 0 1 0 0 】

【表 1 - 6】

36		3-(5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H22N4O3	414.5	415.1	スキーム 3, R8 = 1H-ピラゾール-4-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
37		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H19F3N2O4	432.4	433.1	スキーム 5, Ar2 = 4-(トリフルオロメトキシ)フェニル	10
38		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-カルバモイルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H21N3O4	391.4	(M-H) <sup>-</sup> 390.1	スキーム 2, R2 = 4-カルバモイルフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
39		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H19F3N2O3	416.4	417.0	スキーム 6, Ar2 = 4-(トリフルオロメチル)フェニル	20
40		3-(5-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21N5O3	415.4	416.1	スキーム 9a, Ar = 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル	30
41		3-(5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H22N4O3	414.5	415.1	スキーム 9a, Ar = 1H-ピラゾール-1-イル	
42		3-(5-(4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H23N3O5	421.4	422.1	スキーム 7, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	40

【 0 1 0 1 】



【表 1 - 7】

43		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H24N4O3	428.5	429.2	<p>スキーム 3, R8 = 1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル</p>	
44		<p>3-(5-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H20N6O3	416.4	417.0	スキーム 12	10
45		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H24N4O3	428.5	429.1	<p>スキーム 9a, Ar = 4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル</p>	
46		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ウレイドフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H22N4O4	406.4	407.0	スキーム 13	20
47		<p>4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)-5-(2-カルボキシエチル)-1H-ピロール-1-イル)-3-メチル安息香酸</p>	C22H19NO6	393.4	(N-H)-392.0	<p>スキーム 21, Ar2 = ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル</p>	30
48		<p>3-(1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C20H19BrN2O2	399.3	399.1, 401.1	スキーム 22	
49		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-モルホリノフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H27N3O4	433.5	434.1	<p>スキーム 10, R = モルホリノ</p>	40

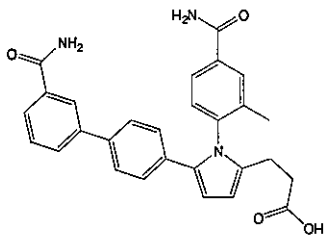
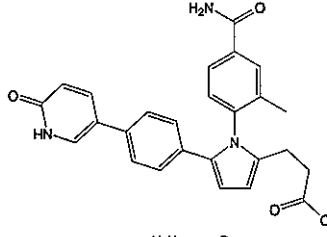
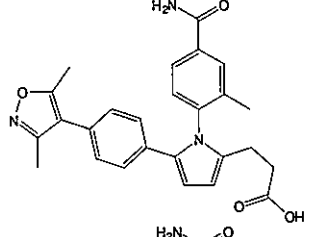
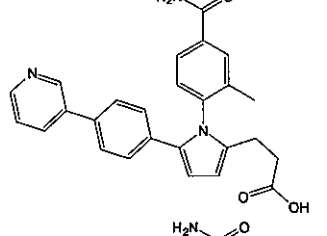
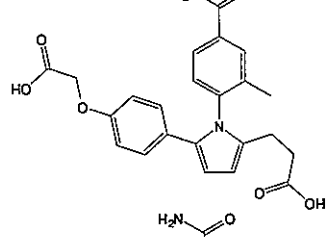
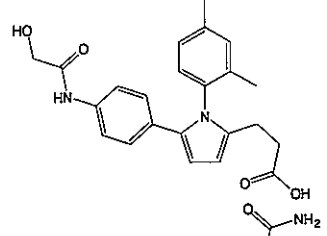
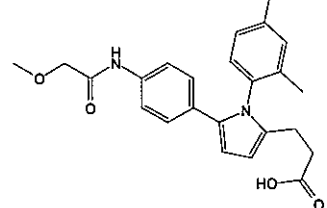
【 0 1 0 2 】

【表 1 - 8】

50		4-(2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-5-(2-カルボキシエチル)-1H-ピロール-1-イル)-3-メチル安息香酸	C22H19N5O4	417.4	418.1	スキーム 26, (26D)	
51		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C26H23N3O3	425.5	426.1	スキーム 3, R8 = ピリジン-4-イル, R1 = 4-カルバモイル-2- メチルフェニル	10
52		3-(5-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H23N3O3	413.5	414.1	スキーム 9a, Ar = 1H-ピロール-1-イル	20
53		3-(1-(4-ヒドロキシ-2,5-ジメチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H23NO4	365.4	366.1	スキーム 1, R2 = 4- メトキシフェニル, R1 = 4-ヒドロキシ-2,5- ジメチルフェニル	
54		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H23N3O5S	441.5	442.1	スキーム 14	30
55		3-(5-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21N5O3	415.4	416.0	スキーム 15	
56		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(ナフタレン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H22N2O3	398.5	399.0	スキーム 1, R2 = ナフタレン-2-イル, R1 = 4-カルバモイル-2- メチルフェニル	40

【 0 1 0 3 】

【表 1 - 9】

57		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3'-カルバモイルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C28H25N3O4	467.5	468.1	スキーム 3, R8 = 3-カルバモイルフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
58		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C26H23N3O4	441.5	442.1	スキーム 3, R8 = 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	10
59		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C26H25N3O4	443.5	444.1	スキーム 3, R8 = 3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
60		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C26H23N3O3	425.5	426.2	スキーム 3, R8 = ピリジン-3-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	20
61		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(カルボキシメトキシ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H22N2O6	422.4	423.6	スキーム 16	30
62		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-ヒドロキシアセトアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H23N3O5	421.4	422.0	スキーム 18	
63		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-メトキシアセトアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H25N3O5	435.5	436.2	スキーム 17	40

【 0 1 0 4 】

【表 1 - 10】

64		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-スルファモイルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C21H21N3O5S	427.5	428.1	<p>スキーム 1, R2 = 4-スルファモイルフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル</p>	
65		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H28N4O3	432.5	433.2	<p>スキーム 10, R = ピペラジン-1-イル</p>	10
66		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C24H24N4O4	432.5	433.1	<p>スキーム 8, R = 2-オキシイミダゾリジン-1-イル</p>	
67		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-エトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C23H24N2O4	392.4	393.1	<p>スキーム 6, Ar2 = 4-エトキシフェニル</p>	20
68		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H22N2O4S	410.5	411.1	<p>スキーム 23</p>	30
69		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H26N4O3	442.5	443.2	<p>スキーム 5, Ar1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R = エチル</p>	
70		<p>3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C24H24N4O2	400.5	401.1	<p>スキーム 30</p>	40

【 0 1 0 5 】

【表 1 - 1 1】

71		3-(1-(4-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H23N3O3	401.5	402.2	スキーム 25, Ar 1 = 4-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルフェニル	
72		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(フラン-2-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H22N2O4	414.5	415.2	スキーム 3, 工程 1, R8=フラン-2-イル, R1=4-カルバモイル-2-メチルフェニル, スキーム 5 の最終工程を続ける	10
73		3-(1-(4-(ジメチルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H26N2O4	406.5	407.1	スキーム 27, Y = CH <sub>3</sub> , X1=X2=CH <sub>3</sub>	20
74		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N2O4	392.4	393.1	スキーム 27, Y = CH <sub>3</sub> , X1=CH <sub>3</sub> , X2=H	
75		3-(1-(4-(2-メトキシエチルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H28N2O5	436.5	437.2	スキーム 27, Y = CH <sub>3</sub> , X1=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ome, X2=H	30
76		3-(1-(4-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H26N2O5	422.5	423.1	スキーム 27, Y = CH <sub>3</sub> , X1=(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH, X2=H	
77		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H22N2O4	402.4	403.0	スキーム 25, Ar 1 = 2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル / 方法 4	40

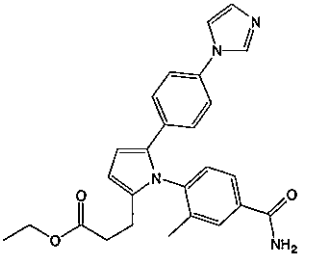
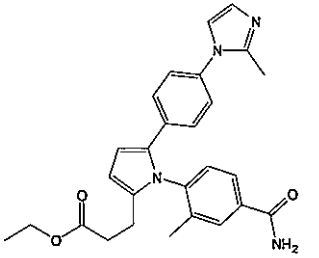
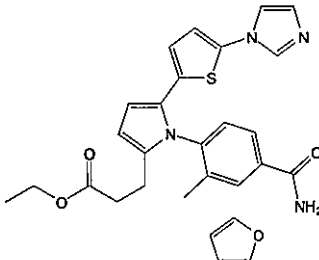
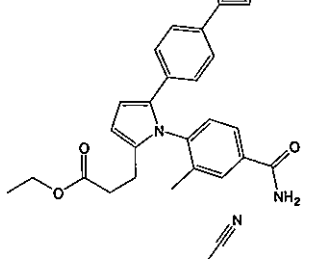
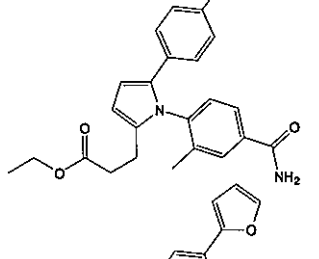
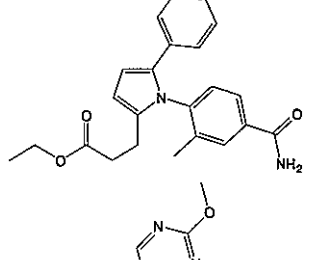
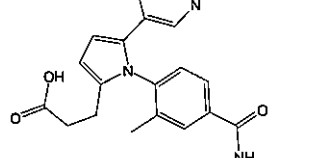
【 0 1 0 6 】

【表 1 - 1 2】

78		<p>3-(1-(4-(4-(カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H22N2O5S	426.5	427.0	スキーム 28	
79		<p>3-(1-(4-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C21H21N04	351.4	352.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル	10
80		<p>3-(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C20H18ClN04	371.8	372.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル	
81		<p>3-(1-(4-(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H23N04	365.4	366.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル	20
82		<p>3-(1-(4-(4-(カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H27N303	417.5	418.2	スキーム 10, R = ピロリジン-1-イル	
83		<p>3-(1-(4-(4-(カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H29N303	431.5	432.2	スキーム 10, R = ピペリジン-1-イル	
84		<p>3-(1-(4-(4-(カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H24N403	428.5	429.1	スキーム 3 工程 1, R8 = 1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	40

【 0 1 0 7 】

【表 1 - 13】

85		3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル	C26H26N4O3	442.5	443.7	スキーム 5 (最初の 4 工程), Ar1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R = H	
86		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル	C27H28N4O3	456.5	457.2	スキーム 9a 工程 1, Ar = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル	10
87		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル	C24H24N4O3S	448.5	449.1	スキーム 9b 工程 1, Ar = 1H-イミダゾール-1-イル	20
88		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(フラン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル	C27H26N2O4	442.5	443.2	スキーム 3 (工程 1), R8 = フラン-3-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
89		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(シアノフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル	C24H23N3O3	401.5	402.2	スキーム 1 (最初の 3 工程), R2 = 4-シアノフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	30
90		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(フラン-2-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル	C27H26N2O4	442.5	443.0	スキーム 3, 工程 1, R8 = フラン-2-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
91		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C20H20N4O4	380.4	381.1	スキーム 6, Ar2 = 2-メトキシピリミジン-5-イル / 方法 # 11	40

【 0 1 0 8 】

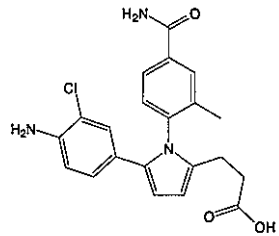
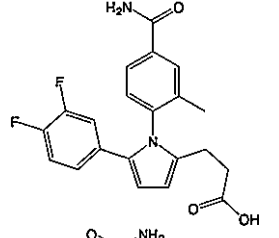
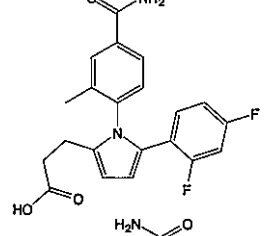
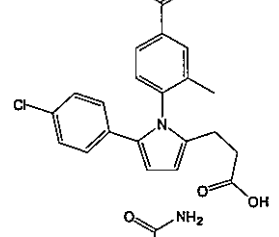
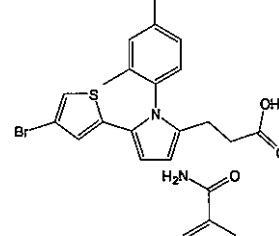
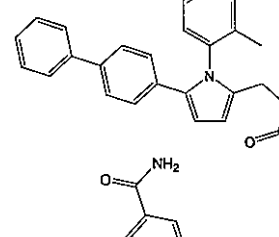
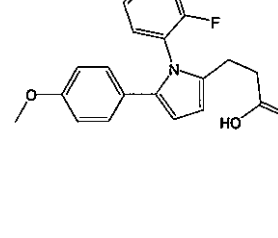
【表 1 - 1 4】

92		<p>3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C24H24N4O4S	464.5	465.0	<p>スキーム 20, Ar2 = 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル / ここで 20A は、本表の化合物# 1 である。</p>	10
93		<p>3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-アセトアミド-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H24N4O3	428.5	429.2	<p>スキーム 31, ここでアシル化剤は、室温で氷酢酸中の無水酢酸である, R1 = メチル。</p>	10
94		<p>3-(1-(4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C21H18F3NO4	405.4	406.0	<p>スキーム 1 (最初の 3 工程), R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル, 次いで, スキーム 5, 5D~5E</p>	20
95		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H26F3NO5	489.5	489.9	<p>スキーム 1 (最初の 3 工程), R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル, 次いで, スキーム 5, 5D~5E</p>	20
96		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H19F3N2O4	432.4	432.8	<p>スキーム 27, Y = CF3, X1 = X2 = H, ここで工程 2 のアミンは, NH4OAc である。</p>	30
97		<p>3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-メチル-4-プロピオンアミドフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H26N4O3	442.5	443.0	<p>スキーム 31, R1 = エチル</p>	30
98		<p>3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-(2-メトキシアセトアミド)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H26N4O4	458.5	459.0	<p>スキーム 31, R1 = メトキシメチル</p>	40

【 0 1 0 9 】



【表 1 - 15】

99		3-(5-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H20ClN3O3	397.9	398.0	スキーム 6, Ar2 = 4-アミノ-3-クロロフェニル / 方法 12	
100		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H18F2N2O3	384.4	385.0	スキーム 6, Ar2 = 3,4-ジフルオロフェニル	10
101		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H18F2N2O3	384.4	385.0	スキーム 6, Ar2 = 2,4-ジフルオロフェニル	20
102		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19ClN2O3	382.8	383.0	スキーム 6, Ar2 = 4-クロロフェニル	30
103		3-(5-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H17BrN2O3S	433.3	433.0, 434.8	スキーム 1, R2 = 4-ブロモチオフェン-2-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	40
104		3-(5-(ビフェニル-4-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C27H24N2O3	424.5	425.1	スキーム 3, R8 = フェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
105		3-(1-(4-カルバモイル-2-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19FN2O4	382.4	383.1	スキーム 1 (最初の 3 工程), R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-フルオロフェニル, スキーム 5 の最終工程を続ける	

【 0 1 1 0 】

【表 1 - 16】

106		3-(5-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20N6O3	416.4	417.0	スキーム 42	
107		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H21FN2O4	396.4	397.2	スキーム 6, Ar2 = 4-フルオロ-3-メトキシフェニル	10
108		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H18FN3O3	391.4	392.2	スキーム 6, Ar2 = 3-シアノ-4-フルオロフェニル	20
109		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20FN3O4	409.4	410.2	スキーム 6, Ar2 = 4-カルバモイル-3-フルオロフェニル	
110		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N2O4	392.4	393.2	スキーム 6, Ar2 = 4-メトキシ-2-メチルフェニル	30
111		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(チアゾール-2-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H22N2O3S	418.5	419.0	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 2-メチル-4-(チアゾール-2-イル)フェニル, ここで1Bの1Cへの変換は、29Aの製造に記載のμ波条件を使用した/方法 13	
112		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H18ClFN2O3	400.8	401.0	スキーム 6, Ar2 = 4-クロロ-2-フルオロフェニル	40

【 0 1 1 1 】

【表 1 - 17】

113		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C21H19FN2O3	366.4	367.0	スキーム 6, Ar2 = 4-フルオロフェニル	
114		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H21FN2O3	380.4	381.1	スキーム 6, Ar2 = 4-フルオロ-2-メチルフェニル	10
115		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H18ClF3N2O3	450.8	451.1	スキーム 6, Ar2 = 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル	20
116		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H21ClN2O4	412.9	413.0	スキーム 33, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 4-クロロ, R3 = メチル	
117		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H18FN3O3	391.4	392.0	スキーム 6, Ar2 = 4-シアノ-3-フルオロフェニル	30
118		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H21ClN2O4	412.9	414.0	スキーム 6, Ar2 = 2-クロロ-4-メトキシフェニル	
119		<p>3-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H31N3O4	449.5	450.1	スキーム 27, Y = CF3, X1 = H, 及び X2 =N HCH2CH2N(CH3)2	40

【 0 1 1 2 】

【表 1 - 18】

120		3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20N4O3S	420.5	421.1	スキーム 9b, ここで SM は、9b-A の代わりに、化合物 #103 (加水分解前) であり、Ar = 1H-イミダゾール-1-イル	
121		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3,5-ジメチル-4-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H23N3O5	421.4	(M-H) <sup>-</sup> 420.1	スキーム 19, Ar2 = 3,5-ジメチル-4-ニトロフェニル	10
122		3-(5-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H25N3O3	391.5	392.2	スキーム 4 に記載の方法論に従って、化合物 121 を化合物 122 へ変換	20
123		3-(5-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)チアゾール-4-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19N5O3S	421.5	422.2	スキーム 5, ここで出発のケトンは、1-(2-プロモチアゾール-4-イル)エタノンであり、Ar1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R = H	
124		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H23FN2O4	410.4	411.2	スキーム 6, Ar2 = 2-エトキシ-4-フルオロフェニル	30
125		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21F3N2O4	446.4	447.2	スキーム 6, Ar2 = 4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル	
126		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H21FN2O4	396.4	397.1	スキーム 6, Ar2 = 4-フルオロ-2-メトキシフェニル	40

【 0 1 1 3 】

【表 1 - 19】

127		<p>3-(5-(4-(4-プロモフェニル)-1-(2-メチル-4-(ピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H22BrN3O3	504.4	504.1, 506.1	<p>スキーム 27, 25Cの代わりに 5B (スキーム 5からの) より出発、 Y = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, 及び X<sub>2</sub> = ピリジン-3-イル</p>	10
128		<p>3-(5-(4-(4-プロモフェニル)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C27H24BrN3O4	534.4	534.0	<p>スキーム 27, 25Cの代わりに 5B (スキーム 5からの) より出発、 Y = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, 及び X<sub>2</sub> = 6-メトキシピリジン-3-イル</p>	20
129		<p>3-(5-(4-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C28H27N3O5	485.5	486.0	<p>スキーム 27, Y = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, 及び X<sub>2</sub> = 6-メトキシピリジン-3-イル</p>	30
130		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(チアゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C24H21N3O3S	431.5	432.2	スキーム 41	40
131		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C21H18ClFN2O3	400.8	401.1	<p>スキーム 6, Ar<sub>2</sub> = 4-クロロ-3-フルオロフェニル</p>	40
132		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H21N3O5	407.4	408.0	<p>スキーム 35, 化合物 35-7</p>	40

【 0 1 1 4 】

【表 1 - 20】

133		<p>3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(2-メチル-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H22BrN3O3	504.4	504.2, 506.2	<p>スキーム 27, 25C の代わりに 5B (スキーム 5 からの) より出発、Y = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, 及び X<sub>2</sub> = ピリジン-4-イル</p>	
134		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H24N4O4	456.5	457.2	スキーム 32	10
135		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(ピリジン-3-イルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C27H25N3O4	455.5	456.2	<p>スキーム 27, Y = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = H, 及び X<sub>2</sub> = ピリジン-3-イル</p>	20
136		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C23H22N4O3S	434.5	435.0	<p>スキーム 9b, Ar = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル</p>	
137		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C24H21FN4O3	432.4	433.1	<p>スキーム 3b, R<sub>1</sub> = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, ここで第一工程は、スキーム 36A に従って製造した、R = H</p>	30
138		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(ピリジン-5-イルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H24N4O4	456.5	457.2	<p>スキーム 32, ここでアミンは、32B の代わりにピリジン-5-アミンである。</p>	40

【 0 1 1 5 】

【表 1 - 2 1】

139		<p>3-(5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H26N4O4S	478.6	479.2	<p>スキーム 20, Ar2 = 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル/ ここで 20A は、本表の化合物 # 3 である。</p>	
140		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-フルオロ-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H23FN4O3	446.5	447.1	<p>スキーム 36, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, ここで第一工程は、スキーム 36A に従って製造した。 R = Me</p>	10
141		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-エトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C23H23ClN2O4	426.9	427.1	<p>スキーム 33, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 4-クロロ, R3 = エチル</p>	
142		<p>3-(5-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H21BrN2O4	457.3	459.0	<p>スキーム 33, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 5-ブロモ, R3 = メチル</p>	20
143		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C27H26N4O3	454.5	455.0	<p>スキーム 34, Ar1-X = 4-プロモフェニル, Ar1 = フェン-4-イル, Ar2 = 2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル / 方法 14</p>	30
144		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C23H22N4O3S	434.5	435.2	<p>スキーム 9b, ここで SM は、9b-A の代わりに、化合物 #103 (加水分解前)であった、Ar = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル</p>	
145		<p>3-(5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H21BrN2O4	457.3	459.1	<p>スキーム 1, R2 = 4-ブロモ-2-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル / 方法 15</p>	40

【 0 1 1 6 】

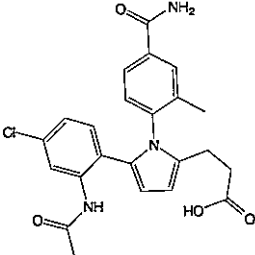
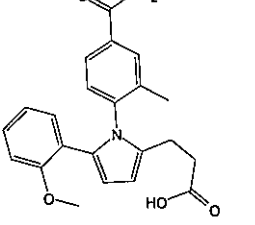
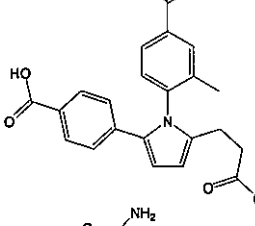
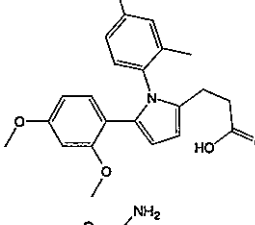
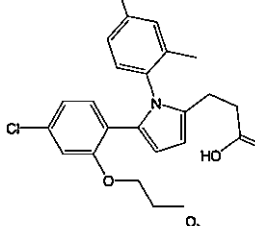
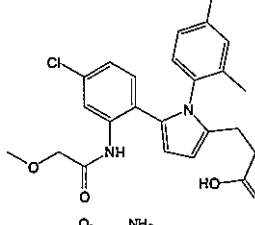
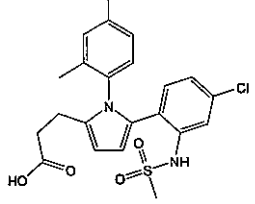
【表 1 - 2 2】

146		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2-メトキシ-4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C26H26N4O4	458.5	459.1	<p>スキーム 34, Ar1-X = 4-ブromo-2-メトキシフェニル, Ar2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル/34Aの合成については、先の化合物を参照のこと</p>
147		<p>3-(1-(4-アセトアミド-2-メチルフェニル)-5-(4-ブromoフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H21BrN2O3	441.3	441.0, 442.9	<p>スキーム 31, R1 = メチル (アシル化剤として無水酢酸), *メチルエステルを製造した (*印の定義についてはスキーム 31を参照のこと)</p>
148		<p>3-(5-(4-ブromoフェニル)-1-(4-(2-メトキシアセトアミド)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C23H23BrN2O4	471.3	471.0, 472.9	<p>スキーム 31, R1 = メトキシメチル, *メチルエステルを製造した (*印の定義についてはスキーム 31を参照のこと)</p>
149		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C21H19ClN2O4	398.8	399.0	<p>スキーム 1, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル</p>
150		<p>3-(5-(5-ブromoチオフェン-3-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C19H17BrN2O3S	433.3	434.9	<p>スキーム 1, R2 = 5-ブromoチオフェン-3-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル/方法 19</p>
151		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H22N2O4	378.4	379.1	<p>スキーム 1, R2 = 4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル</p>
152		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2-カルバモイル-4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H20ClN3O4	425.9	426.1	<p>スキーム 5, Ar2 = 2-カルバモイル-4-クロロフェニル, 工程 6E~6Fにおいて 4-クロロ-2-シアノフェニルボロン酸を使用する</p>

【 0 1 1 7 】

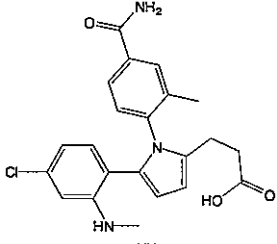
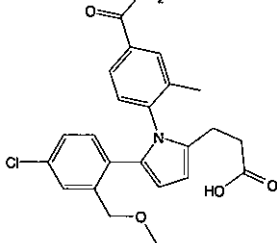
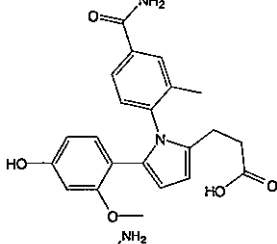
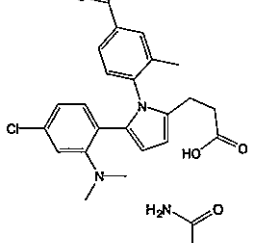
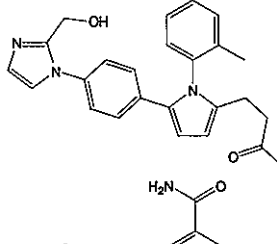
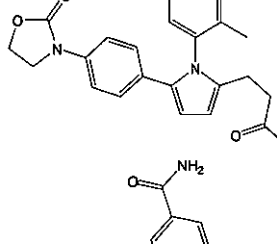
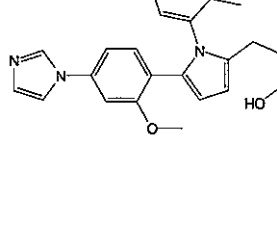


【表 1 - 2 3】

153		3-(5-(2-アセトアミド-4-クロロフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H22ClN3O4	439.9	440.1	スキーム 40, R = CH <sub>3</sub>	
154		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22N2O4	378.4	379.1	スキーム 6, Ar <sub>2</sub> = 2-メトキシフェニル	10
155		4-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2-カルボキシエチル)-1H-ピロール-2-イル)安息香酸	C22H20N2O5	392.4	393.1	スキーム 35, 化合物 35-5	20
156		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N2O5	408.4	409.2	スキーム 19, Ar <sub>2</sub> = 2,4-ジメトキシフェニル	
157		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-プロポキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H25ClN2O4	440.9	441.1	スキーム 33, R <sub>1</sub> = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R <sub>2</sub> = 4-クロロ, R <sub>3</sub> = n-プロピル	30
158		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-(2-メトキシアセトアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H24ClN3O5	469.9	470.1	スキーム 40, R = メトキシチル	
159		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22ClN3O5S	475.9	476.0	中間体 16-4 (方法 16), 次いで、スキーム 14 の第一工程に従ってスルホン化、次いでスキーム 6 の最終 2 工程	40

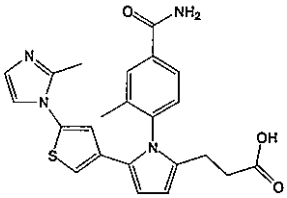
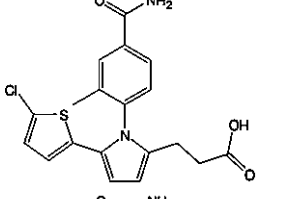
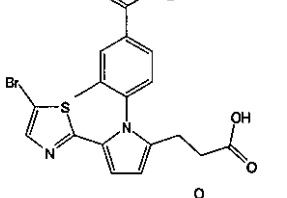
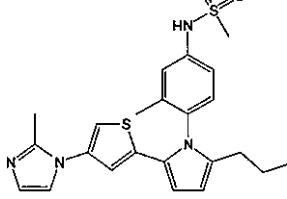
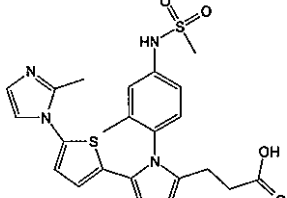
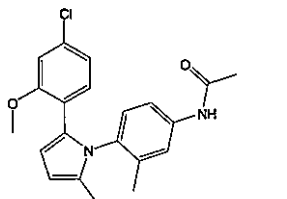
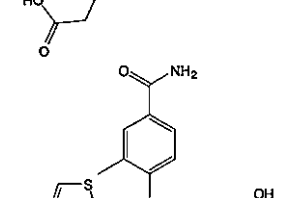
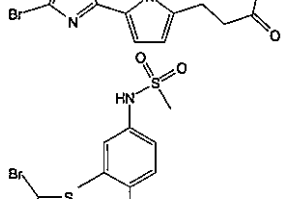
【 0 1 1 8 】

【表 1 - 2 4】

160		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-(メチルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22ClN3O3	411.9	412.1	スキーム 39 (化合物 39a-B)	
161		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H23ClN3O4	426.9	427.1	スキーム 6, R2 = 4-クロロ-2-(メトキシメチル)フェニル / 方法 17	10
162		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22N3O5	394.4	395.1	スキーム 6, R2 = 4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル / 方法 18	20
163		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-(ジメチルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24ClN3O3	425.9	426.1	スキーム 39 (化合物 39b-B)	
164		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-(ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H24N4O4	444.5	445.1	スキーム 34, Ar1-X = 4-ブromoフェニル, Ar2 = 2-(ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル, 及び R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル / 方法 26	30
165		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H23N3O5	433.5	434.1	スキーム 36, R1 = 2-オキソオキサゾリジン-3-イル, R2 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, 及び R3 = H	
166		3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メトキシフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H24N4O4	444.5	445.2	スキーム 36, R1 = 1H-イミダゾール-1-イル, R2 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, 及び R3 = 2-メトキシ / 方法 15	40

【 0 1 1 9 】

【表 1 - 25】

167		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-3-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H22N4O3S	434.5	435.1	スキーム 34, Ar1-X = 5-プロモチオフェン-3-イル, Ar 2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
168		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(5-(2-クロロチオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H17ClN2O3S	388.9	389.0	スキーム 1, R2 = 5-クロロチオフェン-2-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	10
169		3-(5-(5-プロモチアゾール-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C18H16BrN3O3S	434.3	434.0	スキーム 1, R2 = 5-プロモチアゾール-2-イル, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル	
170		3-(5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N4O4S2	484.6	485.1	スキーム 34, Ar1-X = 4-プロモチオフェン-2-イル, Ar 2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル	20
171		3-(5-(5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H24N4O4S2	484.6	485.0	スキーム 34, Ar1-X = 5-プロモチオフェン-2-イル, Ar 2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル / 方法 23	
172		3-(1-(4-アセトアミド-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H23ClN2O4	426.9	427.0	スキーム 33, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 4-クロロ, R3 = メチル	30
173		3-(5-(4-プロモチアゾール-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C18H16BrN3O3S	434.3	434.1, 436.0	スキーム 1, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 4-プロモチアゾール-2-イル / 方法 22	40
174		3-(5-(5-プロモチオフェン-2-イル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H19BrN2O4S2	483.4	482.9	スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル, R2 = 5-プロモチオフェン-2-イル / 方法 23	

【 0 1 2 0 】

【表 1 - 26】

175		3-(1-(4-アセトアミド-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C26H26N4O3	442.5	443.0	化合物 3, 次いで スキーム 20 工程 1 に従った還元、次いでスキーム 31 に従ったアシル化、 R1 = メチル	
176		3-(5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H23ClN2O5S	462.9	462.9	スキーム 33, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル, R2 = 4-クロロ, R3 = メチル	10
177		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(5-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C24H24N4O3S	448.5	449.1	スキーム 9b, Ar = 2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル	20
178		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロ-2-ホルムアミドフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20ClN3O4	425.9	425.9	スキーム 40, R = H, アシル化剤は Ac2O を併用する酸である、55°C, 10 分。	
179		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(3-クロロチオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H17ClN2O3S	388.9	389.0	スキーム 1, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 3-クロロチオフェン-2-イル / 方法 24	30
180		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ホルムアミド-2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H23N3O5	421.4	422.0	スキーム 6, 4-ホルムアミド-2-メトキシフェニル / 方法 33	
181		3-(5-(3-ブロモ-5-メトキシチオフェン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C20H19BrN2O4S	463.3	464.6	スキーム 1, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 3-ブロモ-5-メトキシチオフェン-2-イル / 方法 25	40

【 0 1 2 1 】

【表 1 - 27】

182		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)チオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H22N2O4S	446.5	447.1	加水分解前の化合物 6 を参照のこと。次いで、4-ヒドロキシフェニルボロン酸を用いたスキーム 6、工程 6 (6E ~ 6F を参照のこと)、次いでスキーム 6 の最終工程。	
183		3-(5-(4-プロモチオフェン-2-イル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H19BrN2O4S 2	483.4	482.6	スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル, R2 = 4-プロモチオフェン-2-イル / 方法 23 (R = CH3)	10
184		2-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)酢酸	C24H20N2O3S	416.5	416.8	スキーム 37	
185		3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H21BrN2O4S	477.4	476.7	スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル, R2 = 4-プロモフェニル / 方法 23 (R = CH3)	20
186		3-(5-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)フラン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H20N4O4	404.4	404.9	スキーム 34, Ar1-X = 5-プロモフラン-2-イル, Ar2 = 1H-イミダゾール-1-イル, R = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル / (34A の合成 化合物 193 を参照)	
187		3-(5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H21ClN2O5S	448.9	449.0	スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル, R2 = 4-クロロ-2-メトキシフェニル, 方法 21 及び 方法 27	30
188		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-クロロチオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H17ClN2O3S	388.9	388.9	スキーム 1, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 4-クロロチオフェン-2-イル / 方法 28 (28-3)	40

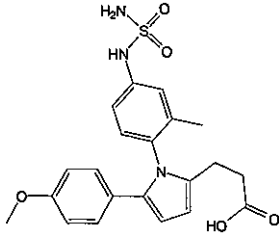
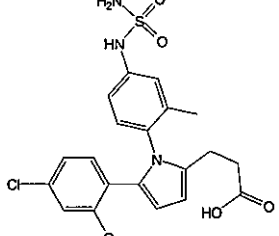
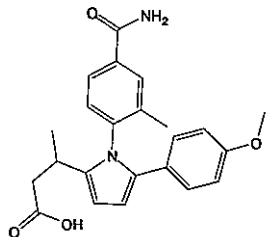
【 0 1 2 2 】

【表 1 - 28】

189		<p>3-(5-(5-プロモ-4-クロチオフェン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C19H16BrClN2O3S	467.8	466.9, 468.8	<p>スキーム 1, R1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル, R2 = 4-クロチオフェン-2-イル / 方法 28 (28-2)</p>	
190		<p>3-(5-(4-プロモチオフェン-2-イル)-1-(2-メチル-4-スルファモイルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C18H17BrN2O4S	469.4	470.9	<p>スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル, R2 = 4-プロモチオフェン-2-イル / 方法 27</p>	10
191		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C27H25N3O4	455.5		スキーム 43	
192		<p>3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フラン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C23H22N4O4	418.4	419.1	<p>スキーム 34, Ar1-X = 5-プロモフラン-2-イル, Ar2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル, R = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル / (34Aの合成、化合物 193を参照)</p>	20
193		<p>3-(5-(5-プロモフラン-2-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C19H17BrN2O4	417.3	418.9	スキーム 38	
194		<p>3-(5-(5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1-(2-メチル-4-スルファモイルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C22H22N4O4S2	470.6	471.0	<p>スキーム 36, Ar1-Br = 5-プロモ-チオフェン-2-イル, Ar2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル, R1 = 2-メチル-4-スルファモイルフェニル / 方法 27</p>	
195		<p>3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(2-メチル-4-(スルファモイルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C20H20BrN3O4S	478.4	477.9	<p>スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(スルファモイルアミノ)フェニル, R2 = 4-プロモフェニル / 方法 29</p>	40

【 0 1 2 3 】

【表 1 - 29】

196		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(スルファモイルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H23N3O5S	429.5	430.0	スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(スルファモイルアミノ)フェニル, R2 = 4-メトキシフェニル / 方法 29
197		3-(5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(スルファモイルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H22ClN3O5S	463.9	464.0	スキーム 1, R1 = 2-メチル-4-(スルファモイルアミノ)フェニル, R2 = 4-クロロ-2-メトキシフェニル / 方法 29 及び 方法 21
198		3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)ブタン酸	C23H24N2O4	392.4	393.2	スキーム 50

10

20

## 【 0 1 2 4 】

[0090] 以下の表 2 は、本発明の G S N O R 阻害剤として有用な式 I I の代表的な新規ピロール類似体を収載する。表 2 に特定する、各化合物を製造するために使用し得る合成法（即ち、スキーム 1、スキーム 2、等）については、以下に詳述する。いくつかの事例において、あるスキームの出発材料又は中間体が市販されていないならば、対応する方法（方法 1、方法 2、等と呼ぶ）によりその出発材料又は中間体の合成について記載する。表 2 は、スキーム番号を提供し、スキームに示す出発材料を規定して、必要な場合は、中間体又は出発材料の合成に対応する方法の番号を提供する。表 2 には、各化合物の裏付けとなる質量分析法のデータも含まれる。実施例 2 に記載のアッセイによって G S N O R 阻害剤の活性を定量して、 $IC_{50}$  値を入手した。表 2 の G S N O R 阻害剤、化合物 199 ~ 236 は、約  $100 \mu M$  未満の  $IC_{50}$  を有した。表 2 の G S N O R 阻害剤、化合物 199 ~ 212、216、219、221、223、226、229、231、232、235、及び 236 は、 $5.0 \mu M$  未満の  $IC_{50}$  を有した。表 2 の G S N O R 阻害剤、化合物 199 ~ 202、216、219、221、231、及び 235 は、 $1.0 \mu M$  未満の  $IC_{50}$  を有した。

30

## 【 0 1 2 5 】

【表 2 - 1】

表 2

#	構造	化合物名	式	分子量	質量 スペクトル	合成
199		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(1-オキソイソインドリン-5-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{22}H_{20}N_2O_4$	376.4	377.1	スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 1-オキソイソインドリン-5-イル / 方法 5
200		3-(1-(4-カルバモイル-3-メトキシフェニル)-3-メトキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{27}H_{28}N_2O_6$	394.4	395.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-3-メトキシフェニル
201		3-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	361.4	362.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル
202		3-(1-(4-カルバモイル-3-ヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{21}H_{19}N_2O_5$	380.4	381.1	スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイル-3-ヒドロキシフェニル
203		3-(1-(5-カルバモイルピリジン-2-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{20}H_{19}N_3O_4$	365.4	366.0	スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 5-カルバモイルピリジン-2-イル
204		3-(1-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{20}H_{18}ClNO_4$	371.8	372.1	スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル

10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

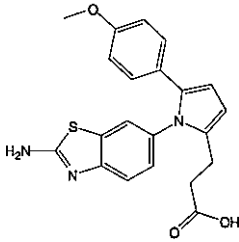
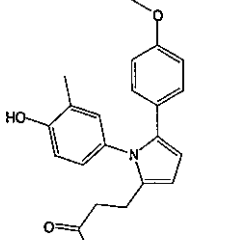
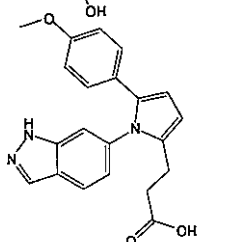
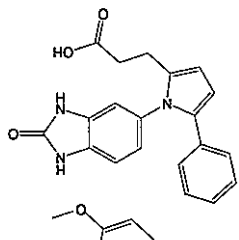
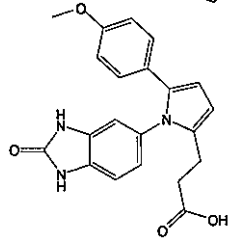
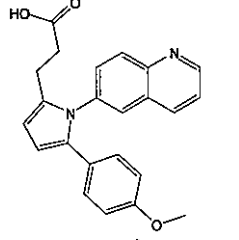
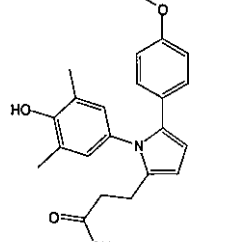


【表 2 - 2】

205		<p>3-(1-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{20}H_{19}N_3O_4$	365.4	366.0	<p>スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 6-カルバモイルピリジン-3-イル / 方法 6</p>	
206		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{22}H_{19}NO_5$	377.4	378.1	<p>スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル</p>	10
207		<p>3-(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{20}H_{17}N_3O_2$	331.4	332.1	<p>スキーム 1, R2 = フェニル, R1 = 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル</p>	20
208		<p>3-(1-(1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{21}H_{18}N_2O_5$	390.4	391.1	<p>スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル</p>	
209		<p>3-(1-(1H-インダゾール-5-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	361.4	362.1	<p>スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 1H-インダゾール-5-イル</p>	30
210		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{19}H_{18}N_3O_4$	338.4	339.1	<p>スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル</p>	40

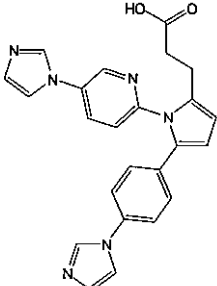
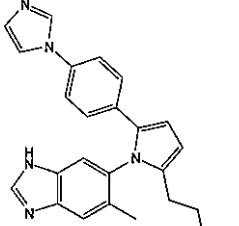
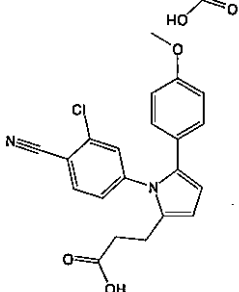
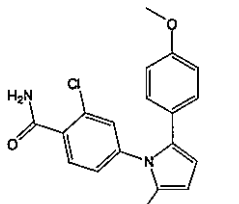
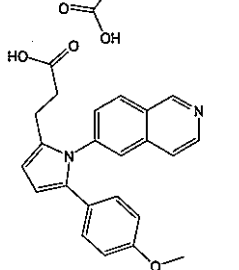
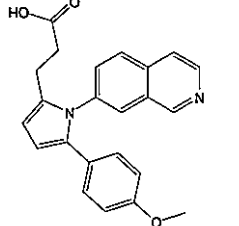
【 0 1 2 7 】

【表 2 - 3】

211		<p>3-(1-(2-アミノベンゾ[d] チアゾール-6-イル)-5-(4- メトキシフェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	393.5	394.0	<p>スキーム 1A, R2 = 4- メトキシフェニル, R1 =2- アミノベンゾ[d] チアゾール-6-イル/方法 7</p>	
212		<p>3-(1-(4-ヒドロキシ-3- メチルフェニル)-5-(4- メトキシフェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	351.4	352.1	<p>スキーム 1A, R2 = 4- メトキシフェニル, R1 =4- ヒドロキシ-3- メチルフェニル</p>	10
213		<p>3-(1-(1H-インダゾール-6- イル)-5-(4-メトキシフェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	361.4	362.1	<p>スキーム 1, R2 = 4- メトキシフェニル, R1 =1H- インダゾール-6-イル</p>	20
214		<p>3-(1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5- イル)-5-フェニル-1H-ピロール- 2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	347.4	348.1	<p>スキーム 1, R2 = フェニル, R1 = 2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-5-イル</p>	
215		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1- (2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5- イル)-1H-ピロール-2-イル) プロパン酸</p>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	377.4	378.1	<p>スキーム 1, R2 = 4- メトキシフェニル, R1 = 2- オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール- 5-イル</p>	30
216		<p>3-(5-(4-メトキシフェニル)-1- (キノリン-6-イル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	372.4	373.1	<p>スキーム 25, Ar1 = キノリン-6-イル</p>	
217		<p>3-(1-(4-ヒドロキシ-3,5- ジメチルフェニル)-5-(4- メトキシフェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	365.4	366.1	<p>スキーム 1, R2 = 4- メトキシフェニル, R1 = 4- ヒドロキシ-3,5- ジメチルフェニル</p>	40

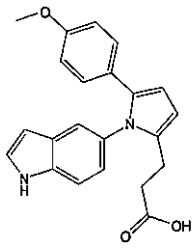
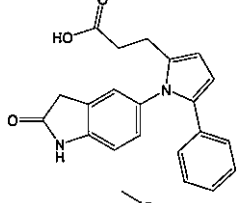
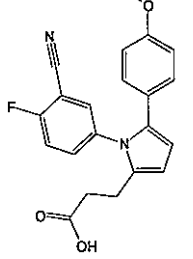
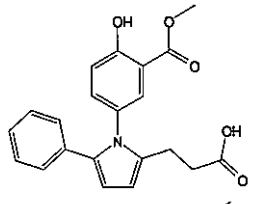
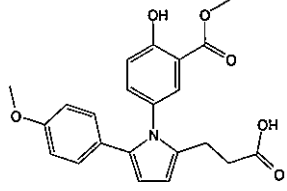
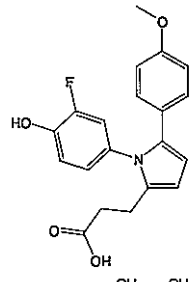
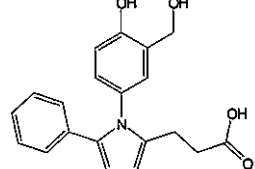
【 0 1 2 8 】

【表 2 - 4】

218		<p>3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	424.5	425.0	スキーム 29, R1 = 5-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)	10
219		<p>3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(5-メチル-1H-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-6-イル)-1H-ピロロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	411.5	412.0	スキーム 29, R1 = 5-メチル-1H-ベンゾ[ <i>d</i> ]イミダゾール-6-イル / 方法 30 (30-3A)	30
220		<p>3-(1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	380.8	381.1	スキーム 1A, R1 = 3-クロロ-4-シアノフェニル, R2 = 4-メトキシフェニル	20
221		<p>3-(1-(4-カルバモイル-3-クロロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	398.8	399.1	スキーム 44	30
222		<p>3-(1-(イソキノリン-6-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	372.4	373.0	スキーム 36, 工程 2 及び 3, Ar2 = なし, Ar1 = 4-メトキシフェニル, R1 = イソキノリン-6-イル / 方法 32	40
223		<p>3-(1-(イソキノリン-7-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロール-2-イル)プロパン酸</p>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	372.4	373.2	スキーム 36, 工程 2 及び 3, Ar2 = なし, Ar1 = 4-メトキシフェニル, R1 = イソキノリン-6-イル / 方法 31	40

【 0 1 2 9 】

【表 2 - 5】

224		3-(1-(1H-インドール-5-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{21}H_{19}N_2O_3$	380.4	381.5	スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 1H-インドール-5-イル	
225		3-(1-(2-オキソインドリン-5-イル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{21}H_{18}N_2O_3$	346.4	347.1	スキーム 1A, R2 = フェニル, R1 = 2-オキソインドリン-5-イル	10
226		3-(1-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{21}H_{17}FN_2O_3$	364.4	363.1 (M-H)-	スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 3-シアノ-4-フルオロフェニル	20
227		3-(1-(4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{21}H_{19}NO_5$	365.4	366.1	スキーム 45, R2 = H, R1 = 4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル	
228		3-(1-(4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{22}H_{21}NO_5$	395.4	396.1	スキーム 45, R2 = OMe, R1 = 4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル	30
229		3-(1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{20}H_{18}FNO_4$	355.4	356.1	スキーム 45, R2 = OMe, R1 = 3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル	
230		3-(1-(4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	$C_{20}H_{19}NO_4$	337.4	337.8	スキーム 46	40

【 0 1 3 0 】

【表 2 - 6】

231		<p>3-(1-(3-アミノベンゾ[d] イソオキサゾール-6-イル)-5- (4-メトキシフェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{21}H_{19}N_3O_4$	377.4	377.7	スキーム 47	
232		<p>5-(2-(2-カルボキシエチル)-5- フェニル-1H-ピロール-1-イル)- 2-ヒドロキシ安息香酸</p>	$C_{20}H_{17}NO_5$	351.4	352.1	スキーム 1 の最終工程に記載の手順に従う、化合物 227 の加水分解	10
233		<p>3-(1-(3-アミノベンゾ[d] イソオキサゾール-5-イル)-5- (4-メトキシフェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{21}H_{19}N_3O_4$	377.4	378.1	スキーム 47 の工程 2 の記載と同じ手順に従って化合物 225 を環化して、分取用 TLC によって精製する	20
234		<p>3-(1-(4-(3-ヒドロキシ-3- (ヒドロキシメチル)フェニル)- 5-(4-メトキシフェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{21}H_{19}NO_5$	367.4	368.1	スキーム 46 の記載と同じ手順に従って化合物 228 を還元する	
235		<p>3-(5-(4-(2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル) フェニル)-1-(2-オキソ-2,3- ジヒドロベンゾ[d] オキサゾール-5-イル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{27}H_{29}N_5O_4$	428.4	428.9	スキーム 36, Ar2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル, Ar1 = フェン-4-イル, R1 = 2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル / 方法 39	30
236		<p>3-(5-(4-(2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル) フェニル)-1-(2-オキソ-2,3- ジヒドロベンゾ[d] オキサゾール-6-イル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	$C_{27}H_{29}N_5O_4$	428.4	428.9	スキーム 36, Ar2 = 2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル, Ar1 = フェン-4-イル, R1 = 2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-6-イル / 方法 40	40

【 0 1 3 1 】

[0091] 以下の表 3 は、本発明の G S N O R 阻害剤として有用な式 I I I の代表的な新規ピロール類似体を収載する。表 3 に特定する、各化合物を製造するために使用し得る合成法（即ち、スキーム 1、スキーム 2、等）については、以下に詳述する。いくつかの事例において、あるスキームの出発材料又は中間体が市販されていなければ、対応する方法（方法 1、方法 2、等と呼ぶ）によりその出発材料又は中間体の合成について記載する。表 3 は、スキーム番号を提供し、スキームに示す出発材料を規定して、必要な場合は、中間体又は出発材料の合成に対応する方法の番号を提供する。表 3 には、各化合物の裏付けとなる質量分析法のデータも含まれる。実施例 2 に記載のアッセイによって G S N O R 阻

害剤の活性を定量して、 $IC_{50}$  値を入手した。表3のGSNOR阻害剤、化合物237～242は、約100  $\mu$ M未満の $IC_{50}$ を有した。表3のGSNOR阻害剤、化合物237及び238は、約5.0  $\mu$ M未満の $IC_{50}$ を有した。

【0132】

【表3】

表3

構造	名称	化学式	分子量	質量 スペクトル	合成
237	3-(1-(5-カルバモイルチオフェン-2-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H18N2O4S	370.4	371.1	スキーム1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 5-カルバモイルチオフェン-2-イル / 方法8
238	3-(1-(5-カルバモイルチアゾール-2-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C18H17N3O4S	371.4	371.9	スキーム1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 5-カルバモイルチアゾール-2-イル
239	3-(1-(4-カルバモイルチオフェン-2-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H18N2O4S	370.4	371.1	スキーム1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイルチオフェン-2-イル
240	3-(1-(5-カルバモイルチオフェン-3-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H18N2O4S	370.4	371.1	スキーム1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 5-カルバモイルチオフェン-3-イル / 方法9
241	3-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)チアゾール-2-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H19N3O4S	385.4	386.1	スキーム1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 2-アミノ-2-オキソエチル)チアゾール-2-イル / 方法10
242	3-(1-(4-カルバモイルチアゾール-2-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C18H17N3O4S	371.4	372.1	スキーム1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイルチアゾール-2-イル

10

20

30

40

50

【0133】

[0092] 以下の表4は、本発明のGSNOR阻害剤として有用な式IVの代表的な新規ピロール類似体を収載する。表4に特定する、各化合物を製造するために使用し得る合成法(即ち、スキーム1、スキーム2、等)については、以下に詳述する。いくつかの事例において、あるスキームの出発材料又は中間体が市販されていなければ、対応する方法(方法1、方法2、等と呼ぶ)によりその出発材料又は中間体の合成について記載する。表4は、スキーム番号を提供し、スキームに示す出発材料を規定して、必要な場合は、中間体又は出発材料の合成に対応する方法の番号を提供する。表4には、各化合物の裏付けとなる質量分析法のデータも含まれる。実施例2に記載のアッセイによってGSNOR阻害剤の活性を定量して、 $IC_{50}$  値を入手した。表4のGSNOR阻害剤、化合物243～

273は、約100 $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を有した。表4のGSNOR阻害剤、化合物243~244、248~249、251~253、255、262、264~271、及び273は、5.0 $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を有した。表4のGSNOR阻害剤、化合物249、251~253、255、262、264、267、269~270、及び273は、1.0 $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を有した。

【0134】

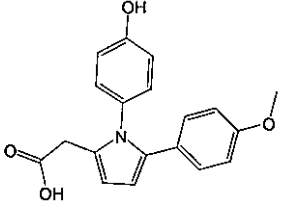
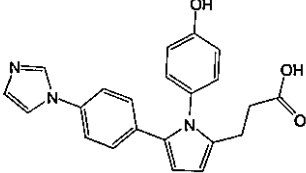
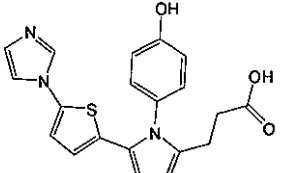
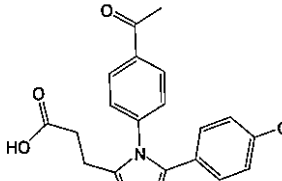
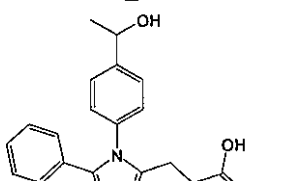
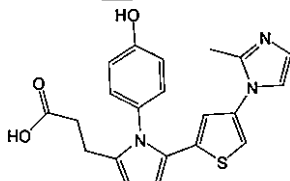
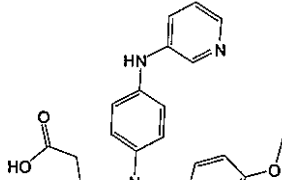
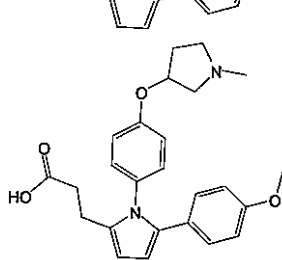
【表4-1】

表4

#	構造	化合物名	化学式	分子量	質量 スペクトル	合成	
243		3-(1-(4-カルバモイルフェニル)-5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H20N2O4	364.4	365.1	スキーム 1, R2 = 3-メトキシフェニル, R1 = 4-カルバモイルフェニル	10
244		3-(5-フェニル-1-(4-ウレイドフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C20H19N3O3	349.4	350.1	スキーム 1, R2 = フェニル, R1 = 4-ウレイドフェニル	20
245		3-(5-フェニル-1-(4-(スルファモイルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H19N3O4S	385.4	386.1	スキーム 1, R2 = フェニル, R1 = 4-(スルファモイルアミノ)フェニル	
246		3-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H20N2O3	348.4	349.1	スキーム 1, R2 = フェニル, R1 = 4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル	30
247		3-(1-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22N2O4	378.4	379.1	スキーム 1, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル	
248		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(メチルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H22N2O4	378.4	379.1	スキーム 1A, R2 = 4-メトキシフェニル, R1 = 4-(メチルカルバモイル)フェニル	40
249		3-(1-(4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21N3O3	387.4	388.0	スキーム 5, Ar1 = 4-ヒドロキシフェニル, R = CH3	

【0135】

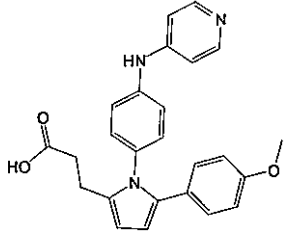
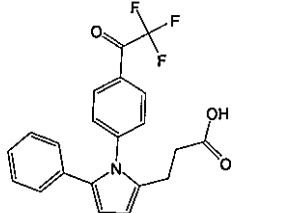
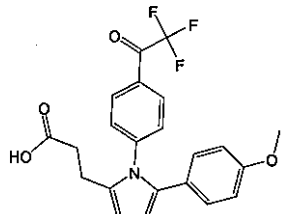
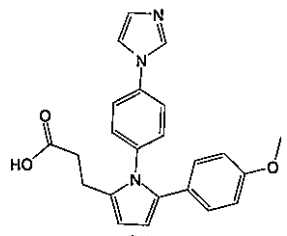
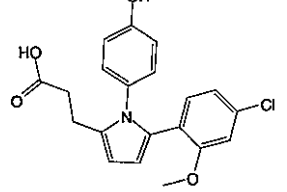
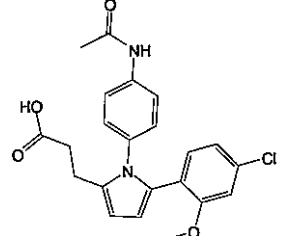
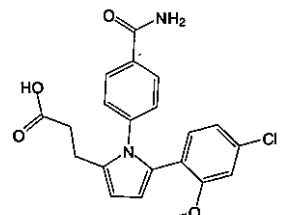
【表 4 - 2】

250		2-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C19H17N04	323.3	324.1	スキーム 37 (R = メトキシ)、工程 1-3 に従った。スキーム 1 の工程 3 を 4-アミノフェニルで続けてから、スキーム 5 工程 5 による加水分解	
251		3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H19N3O3	373.4	374.2	スキーム 5, Ar1 = 4-ヒドロキシフェニル, R = H	10
252		3-(5-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C20H17N3O3S	379.4	379.9	スキーム 1 の最初の 3 工程, R1 = 4-ヒドロキシフェニル, R2 = 5-プロモチオフェン-2-イル, 次いでスキーム 5, 工程 4 及び 5 (R1 = 4-ヒドロキシフェニル, R = H)	
253		3-(1-(4-アセチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H21N04	363.4	364.1	スキーム 45, R2 = メトキシ, R1 = 4-アセチルフェニル	20
254		3-(1-(4-(1-ヒドロキエチル)フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H21N03	335.4	336.2	スキーム 46 に記載の合成に従った、化合物 253 の NaBH4 での還元	
255		3-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)チオフェン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19N3O3S	393.5	394.2	スキーム 1 の最初の 3 工程, R1 = 4-ヒドロキシフェニル, R2 = 4-プロモチオフェン-2-イル, 次いでスキーム 5, 工程 4 及び 5 (Ar1 = 4-ヒドロキシフェニル, R = H)	30
256		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H23N3O3	413.5	414.2	スキーム 48, R = ピリジン-3-イル	
257		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H28N2O4	420.5	421.1	スキーム 25, Ar1 = 4-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル / 方法 37	40

【 0 1 3 6 】



【表 4 - 3】

258		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H23N3O3	413.5	414.0	スキーム 48, R = ピリジン-4-イル	
259		3-(5-フェニル)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H16F3NO3	387.4	388.1	スキーム 45, R1 = 2,2,2- トリフルオロアセチル) フェニル, R2 = H	10
260		3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H18F3NO4	417.4	417.7	スキーム 45, R1 = 2,2,2- トリフルオロアセチル) フェニル, R2 = メトキシ	
261		3-(1-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C23H21N3O3	387.4	388.2	1A 条件を使用するスキーム 1 / R1 = 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル 及び R2 = 4-メトキシフェニル	20
262		3-(5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C20H18ClNO4	371.8	372.1	スキーム 33, R1 = 4-ヒドロキシフェニル, R2 = 4-クロロ, R3 = メチル	30
263		3-(1-(4-(アセトアミドフェニル)-5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C22H21ClN2O4	412.9	413.1	スキーム 33, R1 = 4-アセトアミドフェニル, R2 = 4-クロロ, R3 = メチル / 方法 36	
264		3-(1-(4-カルバモイルフェニル)-5-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19ClN2O4	398.8	399.0	スキーム 33, R1 = 4-カルバモイルフェニル, R2 = 4-クロロ, R3 = メチル	40

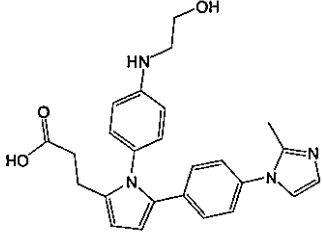
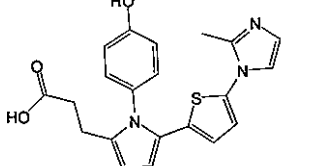
【 0 1 3 7 】

【表 4 - 4】

265		<p>3-(5-(4-クロロ-2- メトキシフェニル)-1-(4- (メチルスルホンアミド) フェニル)-1H-ピロール-2-イル) プロパン酸</p>	C21H21ClN2O 5S	448.9	449.1	<p>スキーム 33, R1 = 4- (メチルスルホンアミド) フェニル, R2 = 4- クロロ, R3 = メチル / 方法 23, R = H</p>	
266		<p>3-(5-(4-(2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル)フェニル)- 1-(4-(2-オキソオキサゾリジン- 3-イル)フェニル)-1H-ピロール- 2-イル)プロパン酸</p>	C26H24N4O4	456.5	457.2	<p>スキーム 35 (工程 1) で は 36B 条件) Ar1 = 4- フェニル, Ar2 = 2- メチル-1H-イミダゾール- 1-イル 及び R1 = 4-(2- オキソオキサゾリジン-3- イル)フェニル / 方法 38</p>	10
267		<p>3-(5-(4-(2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル) チオフェン-2-イル)-1-(4- (メチルスルホンアミド) フェニル)-1H-ピロール-2-イル) プロパン酸</p>	C22H22N4O4S 2	470.6	470.9	<p>スキーム 34, Ar1-X = 4-プロモチオフェン-2- イル, Ar2 = 2-メチル- 1H-イミダゾール-1-イル, R1 = 4-(メチルスルホン アミド)フェニル / 方法 23</p>	20
268		<p>3-(1-(4-アセトアミドフェニル)- 5-(4-(2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル)フェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C25H24N4O3	428.5	429.1	<p>スキーム 29, R1 = 4- アセトアミドフェニル, R2 = メチル / 方法 36</p>	
269		<p>3-(5-(2-メトキシ-4-(2-メチル- 1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)- 1-(4-(メチルスルホンアミ ド)フェニル)-1H-ピロール-2-イ ル)プロパン酸</p>	C25H26N4O5S	494.6	495.1	<p>スキーム 34, Ar1-X = 2-メトキシ-4- プロモフェニル, Ar2 = 2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル, R1 = 4-(メチルスルホンアミ ド)フェニル / 方法 23 及び 方法 15</p>	30
270		<p>3-(1-(4-アセトアミドフェニル)- 5-(4-(2-メチル-1H-イミダゾー ル-1-イル)チオフェン-2-イル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸</p>	C23H22N4O3S	434.5	435.1	<p>スキーム 1 工程 1-3 に より 1C (R1 = 4- アセトアミドフェニル, R2 = 4- プロモチオフェン-2- イル) を製造してから、 スキーム 5 の 2 工程を続 ける R = CH3</p>	
271		<p>3-(5-(4-(2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル)フェニル)- 1-(4-(メチルスルホンアミド) フェニル)-1H-ピロール-2-イル) プロパン酸</p>	C24H24N4O4S	464.5	464.9	<p>スキーム 34, Ar1-X = 4-プロモフェニル, Ar2 = 2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル, R1 = 4-(メチルスルホン アミド)フェニル / 方法 23</p>	40

【 0 1 3 8 】

【表 4 - 5】

272		3-(1-(4-(2- ヒドロキエチルアミノ) フェニル)-5-(4-(2-メチル-1H- イミダゾール-1-イル)フェニル)- 1H-ピロール-2-イル)プロパン酸	C25H26N4O3	430.5	431.2	スキーム 49	
273		3-(1-(4-(2-ヒドロキシフェニル)-5- (5-(2-メチル-1H-イミダゾール- 1-イル)チオフェン-2-イル)-1H- ピロール-2-イル)プロパン酸	C21H19N3O3S	393.5	394.0	スキーム 1 工程 1-3 に より 1C (R1 = 4- ヒドロキシフェニル, R2 = 5-プロモチオフェン-2- イル)を製造してから、 スキーム 5 の 2 工程を続 ける、R = CH3	10

## 【0139】

[0093] D . G S N O R 阻害剤を含んでなる医薬組成物

[0094] 本発明には、本明細書に記載の少なくとも1つのG S N O R 阻害剤と少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含んでなる医薬組成物が含まれる。好適な担体については、参照により本明細書に組み込まれる「レミントン：科学と実践 (Remington: The Science and Practice)」第20版(出版元：リッピンコット・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス)に記載されている。本発明による医薬組成物は、1以上の非G S N O R 阻害活性薬剤も含んでよい。

## 【0140】

[0095] 本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の新規G S N O R 阻害剤を含むことができ、該医薬組成物は、G S N O R 阻害剤の活性を有することがこれまで知られていなかった既知の化合物、又はその組合せを含むことができる。

## 【0141】

[0096] G S N O R 阻害剤は、限定されないが、注射可能な剤形、分散液剤、ゲル剤、エアゾール剤、軟膏剤、クリーム剤、凍結乾燥製剤、乾燥散剤、錠剤、カプセル剤、制御放出製剤、迅速溶解製剤、遅延放出製剤、延長放出製剤、パルス放出製剤、即時放出及び制御放出混合製剤、等が含まれる、どの医薬的に許容される剤形でも利用することができる。具体的には、本明細書に記載のG S N O R 阻害剤は：(a) 経口、肺、静脈内、動脈内、鞘内、関節内、直腸、眼、結腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所、頬内、経鼻、及び局部投与からなる群より選択される投与用に；(b) 分散液剤、ゲル剤、エアゾール剤、軟膏剤、クリーム剤、錠剤、サシェ剤、及びカプセル剤からなる群より選択される剤形へ；(c) 凍結乾燥製剤、乾燥散剤、迅速溶解製剤、制御放出製剤、遅延放出製剤、延長放出製剤、パルス放出製剤、並びに即時放出及び制御放出混合製剤より選択される剤形へ；又は(d) これらのあらゆる組合せへ製剤化することができる。

## 【0142】

[0097] 呼吸器感染症では、吸入製剤を使用して、高い局所濃度を達成することができる。吸入に適した製剤には、上気道及び下気道の細菌感染症を治療するために吸入器又はネブライザーによって被感染患者の気管支内腔又は鼻腔へ分散させることが可能である、乾燥散剤又はエアゾール化又は気化させた溶液剤、分散液剤、又は懸濁液剤が含まれる。

## 【0143】

[0098] 非経口、皮内、又は皮下の適用に使用される溶液剤又は懸濁液剤は、以下の成分の1以上を含むことができる：(1) 注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒のような無菌希釈剤；(2) ベンジルアルコール又はメチルパラベンのような抗菌剤；(3) アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤；(4) エチレンジアミン四酢酸のようなキレート形成剤；(5) 酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩のような緩衝剤；及び(5) 塩化ナトリウム又はデキストロースのような浸透圧の調整用の薬剤。pHは、塩酸又は水酸

化ナトリウムのような酸又は塩基で調整することができる。非経口調製品は、ガラス又はプラスチックで作製される、アンプル、使い捨てシリンジ、又は多用量バイアルに密封することができる。

#### 【0144】

【0099】 注射可能な使用に適した医薬組成物は、無菌水溶液剤（水溶性である場合）、又は無菌の注射可能な溶液剤又は分散液剤の用時調製用の分散剤及び無菌散剤を含み得る。静脈内投与に好適な担体には、生理食塩水溶液、静菌水、Cremophor EL（BASF、ニュージャージー州パルシッパニー）、又はリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）が含まれる。すべての事例において、組成物は、無菌でなければならず、容易な注入可能性（syringability）が存在する程度まで流動的であるべきである。医薬組成物は、製造及び保存の条件下で安定であるべきで、細菌及び真菌のような微生物の汚染作用に抗して保存されるべきである。

10

#### 【0145】

【00100】 担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール、等）、及びこれらの好適な混合物を含んでなる、溶媒又は分散溶媒であり得る。適正な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング剤の使用によって、（分散液の場合は）必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル、等によって達成することができる。多くの場合において、等張剤、例えば、糖、マンニトール又はソルビトールのようなポリアルコール、及び塩化ナトリウムのような無機塩類を組成物に含めることが好ましいであろう。注射可能な組成物の長期化吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物に含めることによってもたすことができる。

20

#### 【0146】

【00101】 無菌の注射可能な溶液剤は、必要とされる量の活性試薬（例、GSNOR阻害剤）を、必要に応じて、上記に列挙した成分の1つ又は組合せとともに適正な溶媒に取り込むこと、それに続く濾過滅菌によって調製することができる。一般に、分散液剤は、基本の分散媒体と他の必要とされるあらゆる成分を含有する無菌担体へ少なくとも1つのGSNOR阻害剤を取り込むことによって調製する。無菌の注射可能な溶液剤の調製用の無菌散剤の場合、例示の調製法には、真空乾燥と凍結乾燥が含まれ、そのいずれも、先に無菌濾過したその溶液より、GSNOR阻害剤＋所望される追加成分の散剤を産生する。

30

#### 【0147】

【00102】 一般に、経口組成物には、不活性希釈剤又は食用担体が含まれる。それらは、例えば、ゼラチンカプセルに被包するか又は錠剤へ圧縮することができる。経口療法上の投与の目的では、GSNOR阻害剤を賦形剤とともに取り込んで、錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤の形態で使用することができる。経口組成物はまた、洗口液としての使用のための液状担体を使用して調製し得て、ここでは液状担体中の化合物が経口的に適用されて口中で転がされて喀痰されるか、又は嚥下される。この組成物の一部として、医薬的に適合した結合剤、及び/又はアジュバント材料を含めることができる。

40

#### 【0148】

【00103】 吸入による投与では、化合物は、好適なデバイス由来の好適な推進剤（例、二酸化炭素のような気体、噴霧化液剤、気化溶液剤、又は乾燥散剤）を含有する加圧容器又はディスペンサーからのエアゾールスプレー剤の形態で送達される。経粘膜又は経皮投与では、浸透すべきバリアに適正な浸透剤を製剤中に使用する。当該技術分野では、そのような浸透剤が一般的に知られていて、例えば、経粘膜投与用の、洗浄剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は、鼻腔スプレー剤又は坐剤の使用により達成することができる。経皮投与では、活性試薬を、当該技術分野で一般的に知られているような軟膏剤、軟膏、ゲル剤、又はクリーム剤へ製剤化する。この試薬はまた、坐剤（例えば、ココア脂や他のグリセリドのような慣用の坐剤基剤とともに）又は直腸送達用の停

50

留浣腸剤の形態へ製剤化することができる。

【 0 1 4 9 】

[00104] 1つの態様において、GSNOR阻害剤は、身体からの速やかな消失に抗して保護する担体とともに調製される。例えば、インプラントやマイクロカプセル化送達システムが含まれる、制御放出製剤を使用することができる。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸のような生分解性、生体適合性のポリマーを使用することができる。このような製剤の製造の方法は、当業者に明らかであろう。

【 0 1 5 0 】

[00105] リポソーム懸濁液剤（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体が付いた、被感染細胞へ標的指向されるリポソーム剤が含まれる）も医薬的に許容される担体として使用することができる。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されるように、当業者に知られた方法に従って製造することができる。

10

【 0 1 5 1 】

[00106] さらに、GSNOR阻害剤の懸濁液剤は、適正な油性の注射懸濁液剤として調製してよい。好適な脂溶性の溶媒又は担体には、ゴマ油のような脂肪オイル、又はオレイン酸エチル、トリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、又はリポソームが含まれる。非脂質ポリカチオン性アミノポリマーも送達用に使用してよい。この懸濁液剤には、化合物の溶解性を高めて高濃度溶液剤の調製を可能にするのに適した安定化剤又は薬剤を含めてもよい。

20

【 0 1 5 2 】

[00107] 経口又は非経口の組成物を単位剤形で製剤化することは、投与の容易さと投与量の均一性のために特に有利である。本明細書に使用する単位剤形は、治療される被検者への単位投与量として適した、物理的に別個の単位を意味して、各単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量のGSNOR阻害剤を必要とされる医薬担体とともに含有する。本発明の単位剤形への仕様は、GSNOR阻害剤の独自の特徴と達成すべき特別な治療効果、並びに、そのような活性薬剤を個体の治療のために調合することの当該技術分野に固有の限界によって支配されて、直接的に依存する。

【 0 1 5 3 】

[00108] 少なくとも1つのGSNOR阻害剤を含んでなる、本発明による医薬組成物は、1以上の医薬賦形剤を含むことができる。そのような賦形剤の例には、限定されないが、結合剤、充填剤、滑沢剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、保存剤、緩衝剤、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤、及び他の賦形剤が含まれる。そのような賦形剤は、当該技術分野で知られている。例示の賦形剤には：(1)様々なセルロース及び架橋ポリビニルピロリドン、Avicel（登録商標）PH101及びAvicel（登録商標）PH102のような微結晶性セルロース、珪化微結晶性セルロース（ProSolv SMCC<sup>TM</sup>）、トラガカントゴム、及びゼラチンが含まれる、結合剤；(2)様々なデンプン、乳糖、乳糖一水和物、及び無水乳糖のような充填剤；(3)アルギン酸、Primogel、コーンスターチ、軽度架橋ポリビニルピロリドン、ジャガイモデンプン、とうもろこしデンプン、及び加工デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、及びこれらの混合物のような崩壊剤；(4)圧縮される散剤の流動可能性に作用する薬剤が含まれる滑沢剤。ステアリン酸マグネシウム、Aerosil（登録商標）200のようなコロイド状二酸化シリコン、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、及びシリカゲルが含まれる；(5)コロイド状二酸化シリコンのような滑り剤；(6)ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸とその塩、ブチルパラベンのような他のパラヒドロキシ安息香酸エステル、エチル又はベンジルアルコールのようなアルコール類、フェノールのようなフェノール性化合物、又は塩化ベンザルコニウムのような四級化合物といった、保存剤；(7)微結晶性セルロース、乳糖、二塩基性リン酸カルシウム、サッカライド、及び/又は上記のいずれもの混合物といった医薬的に許容される不活性充填剤のような希釈剤；希釈剤の例には、Avicel（登録商標

30

40

50

) PH101 及び Avicel (登録商標) PH102 のような微結晶性セルロース; 乳糖一水和物、無水乳糖、及び Pharmatose (登録商標) DCL21 のような乳糖; Emcompress (登録商標) のような二塩基性リン酸カルシウム; マンニトール; デンプン; ソルビトール; ショ糖; 及びブドウ糖が含まれる; (8) ショ糖、サッカリンショ糖、キシリトール、サッカリンナトリウム、シクラメート、アスパルテム、及びアセスルフェームのような、あらゆる天然又は人工甘味料が含まれる、甘味剤; (9) ペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジフレーバリング、Magnasweet (登録商標) (MAFCOの商標)、バブルガムフレーバー、フルーツフレーバー、等のような香味剤; 並びに (10) 有機酸と炭酸塩又は重炭酸塩のような発泡性のカップルが含まれる、発泡剤。好適な有機酸には、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、及びアルギン酸と無水物、及び酸塩が含まれる。好適な炭酸塩及び重炭酸塩には、例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、グリシン炭酸ナトリウム、炭酸L-リジン、及び炭酸アルギニンが含まれる。あるいは、発泡性カップルの重炭酸ナトリウム成分だけが存在してよい。

10

20

30

40

50

#### 【0154】

[00109] E. 本発明の組成物を含んでなるキット

[00110] 本発明には、本発明の組成物を含んでなるキットも含まれる。そのようなキットは、例えば、(1) 少なくとも1つのGSNOR阻害剤; 及び(2) 溶媒又は溶液のような、少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含むことができる。追加のキット成分には、例えば: (1) 安定化剤、緩衝剤、等のような、本明細書において明確化した医薬的に許容される賦形剤のあらゆるもの(2) キット成分を保持及び/又は混合するための少なくとも1つの容器、バイアル、又は同様の器具; 及び(3) 吸入器、ネブライザー、シリンジ、等のような送達器具が含まれてもよい。

#### 【0155】

[00111] F. GSNOR阻害剤を製造する方法

[00112] 本発明のGSNOR阻害剤は、既知の合成の方法論を使用して、又は既知の合成の方法論の変更により、容易に合成することができる。当業者に容易に認められるように、以下に記載の方法論は、多様な置換基を有するピロールの合成を可能にする。以下の実施例において、例示の合成法を記載する。

#### 【0156】

[00113] 1つの合成プロトコールに従って、適正に置換されたアセトフェノンと2-フルアルデヒドの反応に続く強酸での処理によって、適正に置換された1,4,7-トリオンを得る。このトリオンの対応する1,2,5-三置換ピロールへの環化は、p-トルエンスルホン酸の存在下に該トリオンを一級アミンと反応させることによって容易に達成される。本発明の1つの態様では、このピロールのC5でのフェニル環のさらなる誘導化が、例えば、様々なクロスカップリング反応によって容易に達成される。例えば、1-(4-クロロフェニル)エタノンと2-フルアルデヒドを反応させることによる三置換ピロールの合成によって、4-クロロフェニル基がC5にある標的ピロールを得る。この塩化アリールは、Suzuki カップリング条件下でのボロン酸との反応によって誘導化することができる。このような定型的な誘導化の方法論によって、in vitro でのGSNOR阻害試験用の化合物ライブラリーの速やかな産生が可能になる。本文書の実施例1では、様々な追加の方法について記載する。

#### 【0157】

[00114] 必要とされるならば、当該技術分野で知られた定型的な手段によって、エナンチオマー及びジアステレオマーのさらなる精製及び分離を達成することができる。このように、例えば、化合物のエナンチオマーの分離は、キラルHPLCと関連のクロマトグラフィ技術の使用によって達成することができる。ジアステレオマーも同様に分離することができる。しかしながら、いくつかの事例では、例えば、制御された沈殿化又は結晶化によるように、ジアステレオマーを物理的に簡便に分離させることができる。

#### 【0158】

[00115] 本発明の方法は、本明細書に記載のように行なわれるとき、簡便にも、当該技術分野で定型的に利用できる温度で実施することができる。1つの態様において、この方法は、約25 ~ 約110 の範囲の温度で実施する。別の態様において、温度は、約40 ~ 約100 の範囲にある。なお別の態様において、温度は、約50 ~ 約95 の範囲にある。

【0159】

[00116] 塩基を必要とする合成工程は、簡便な有機又は無機塩基を使用して行う。典型的には、この塩基は、求核性ではない。このように、1つの態様において、塩基は、炭酸塩、リン酸塩、水酸化物、アルコキシド、ジシラザンの塩、及び三級アミンより選択される。

10

【0160】

[00117] 本発明の方法は、本明細書に記載のよう実施されるとき、反応体の性質及び量と反応温度に依存して、数分後 ~ 数時間後に実質的には完了している可能性がある。反応が実質的に完了しているときの決定は、簡便には、例えば、HPLC、LCMS、TLC、及び<sup>1</sup>H NMRのような、当該技術分野で知られた通常の技術によって評価することができる。

【0161】

[00118] G . 治療の方法

[00119] 本発明には、開示される化合物の1以上の使用を通して医学的状态を予防するか又は治療する(例えば、その1以上の症状を軽減する)方法が含まれる。この方法は、治療有効量のGSNOR阻害剤を必要とする患者へそれを投与することを含む。本発明の組成物は、予防療法へも使用することができる。

20

【0162】

[00120] 本発明による治療の方法に使用されるGSNOR阻害剤は、(1)本明細書に記載の新規GSNOR阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、そのプロドラッグ、又はその代謝産物；(2)本発明に先立って知られていたが、GSNOR阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、そのプロドラッグ、又はその代謝産物であることは知られていなかった化合物；又は(3)本発明に先立って知られていて、GSNOR阻害剤であることが知られていたが、その化合物、又はその医薬的に許容される塩、そのプロドラッグ、又はその代謝産物が本明細書に記載の治療の方法に有用であることは知られていなかった化合物であり得る。

30

【0163】

[00121] 患者は、どの動物、家畜動物、酪農動物、野生動物でもよく、限定されないが、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、及びウシと、好ましくはヒト患者が含まれる。本明細書に使用されるように、「患者」及び「被検者」という用語は、交換可能的に使用してよい。

【0164】

[00122] 有害なほどに高いレベルのGSNOR又はGSNOR活性がある被検者において、調節は、例えば、GSNOR機能を壊すか又はダウンレギュレートする、又はGSNORレベルを減少させる開示化合物の1以上を投与することによって達成され得る。これらの化合物は、抗GSNOR抗体又は抗体断片、GSNORアンチセンス、iRNA、又は低分子のような他のGSNOR阻害剤、又は他の阻害剤とともに、単独で、又は本明細書に詳しく記載されるような他の薬剤と組み合わせて投与してよい。

40

【0165】

[00123] 本発明は、NOドナー療法によって改善される障害に罹患した被検者を治療する方法を提供する。このような方法は、治療有効量のGSNOR阻害剤を被検者へ投与することを含む。

【0166】

[00124] 本明細書に使用されるように、「治療すること」は、疾患、状態、又は障害を克服する目的のための患者の管理及び看護について記載して、症状又は合併症の発現を防ぐための本発明の化合物の投与、症状又は合併症を軽減すること、又は疾患、状態、又

50

は障害を消失させることが含まれる。より具体的には、「治療すること」には、疾患（障害）状態の少なくとも1つの有害な症状又は影響、疾患の進行、疾患の原因体（例、細菌又はウイルス）、又は他の異常な状態を逆転させること、弱めること、軽減すること、最小化すること、抑制すること、又は休止させることが含まれる。治療は、症状及び/又は病態が改善する間は続けられる。

【0167】

[00125] 障害には、肺中の低酸素血症及び/又は平滑筋狭窄及び/又は肺感染及び/又は肺損傷に関連した肺の障害（例、肺性高血圧、ARDS、喘息、肺炎、肺線維症/間質性肺疾患、嚢胞性線維症、COPD）、高血圧、虚血性冠症候群、アテローム性動脈硬化症、心不全、緑内障といった状態が含まれる心臓血管系疾患及び心疾患、血管新生を特徴とする疾患（例、冠動脈疾患）、血栓症発生のリスクがある障害、再狭窄発生のリスクがある障害、慢性炎症性疾患（例、AID認知症及び乾癬）、アポトーシス発生のリスクがある疾患（例、心不全、アテローム性動脈硬化症、神経変性障害、関節炎、及び肝損傷（虚血性又はアルコール性））、インポテンツ、食物への渴望に応じた摂食に起因する肥満、卒中、再灌流損傷（例、心臓又は肺における外傷性筋肉損傷、又は圧挫損傷）、並びに後続の虚血性イベントに抗するNO保護への心臓又は脳のプレコンディショニングが有益である障害を含めることができる。

10

【0168】

[00126] 1つの態様において、本発明の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はそのプロドラッグ又は代謝産物は、NOドナーと組み合わせて投与することができる。NOドナーは、一酸化窒素又は関連レドックス種を供与して、より一般的には、一酸化窒素の生理活性、即ち、一酸化窒素を用いて確認される活性、例えば、血管弛緩、又は受容体タンパク質（例、rasタンパク質、アドレナリン作用性受容体、NF- $\kappa$ B）の刺激又は阻害を提供する。S-ニトロソ、O-ニトロソ、C-ニトロソ、及びN-ニトロソ化合物とそのニトロ誘導体、及び金属NO錯体が含まれるが、他のNO生理活性産生化合物も除外されない、本発明に有用なNOドナーについては、参照により本明細書に組み込まれる「一酸化窒素研究の方法 (Methods in Nitric Oxide Research)」Feelisch et al. 監修、71~115頁 (J. S., ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、ニューヨーク、1996) に記載されている。ニトロソが三級炭素へ付いているC-ニトロソ化合物である、本発明に有用であるNOドナーには、米国特許第6,359,182号とWO02/34705

に記載されるものが含まれる。S-ニトロソ化合物の例には、本発明に有用なS-ニトロソチオールを含めて、例えば、S-ニトロソグルタチオン、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン、S-ニトロソ-システインとそのエチルエステル、S-ニトロソシステイニルグリシン、S-ニトロソ- $\gamma$ -メチル-L-ホモシステイン、S-ニトロソ-L-ホモシステイン、S-ニトロソ-D-チオ-L-ロイシン、S-ニトロソ-D-チオ-L-ロイシン、及びS-ニトロソアルブミンが含まれる。本発明に有用な他のNOドナーの例は、ナトリウムニトロプルシド（ニプリド）、亜硝酸エチル、イソソルビド、ニトログリセリン、モルシドミンであるSIN-1、フロキサミン、N-ヒドロキシ（N-ニトロサミン）、及びNO又は疎水性NOドナーで飽和されたペルフルオロカーボンである。

20

30

【0169】

[00127] 既知のNO放出剤、アムロジピンのR(+)-エナンチオマー (Zhang X. P et al. 2002 J. Cardiovascular Pharmacology 39, 208-214) とGSNOR阻害剤の組合せも、本発明の態様である。

40

【0170】

[00128] 本発明はまた、病理学的に増殖する細胞に罹患した被検者を治療する方法を提供し、ここで該方法は、GSNORの阻害剤の治療有効量を前記被検者へ投与することを含む。GSNORの阻害剤は、医薬的に許容される担体との組合せにおける、上記に定義されるような化合物、又はその医薬的に許容される塩、又はそのプロドラッグ又は代謝産物である。治療は、症状及び/又は病態が改善する間は続けられる。

【0171】

50



[00129] 別の態様において、病理学的に増殖する細胞は、病理学的に増殖する微生物であり得る。関与する微生物は、該微生物がニトロソ化ストレスから保護されるようにGSNORが発現されるもの、又は該微生物に感染された宿主細胞がこの酵素を発現することによってニトロソ化ストレスから保護されるものであり得る。「病理学的に増殖する微生物」という用語は、本明細書において、病理学的微生物を意味するために使用されて、限定されないが、病理学的細菌、病理学的ウイルス、病理学的クラミジア、病理学的原生動物、病理学的リケッチア、病理学的真菌、及び病理学的マイコプラズマが含まれる。適用可能な微生物に関するさらなる詳細は、米国特許第6,057,367号のカラム11及び12に説明されている。「病理学的微生物に感染された宿主細胞」という用語には、病理学的ウイルスに感染された哺乳動物細胞だけでなく、細胞内の細菌又は原生動物を含む哺乳動物細胞（例、結核菌、ライ菌（ライ病）、又は腸チフス菌（腸チフス）を含むマクロファージ）も含まれる。

10

**【0172】**

[00130] 別の態様において、病理学的に増殖する細胞は、病理学的蠕虫であり得る。「病理学的蠕虫」という用語は、本明細書において、病理学的線虫、病理学的吸虫、及び病理学的糸虫を意味するために使用される。適用可能な蠕虫に関するさらなる詳細は、米国特許第6,057,367号のカラム12に説明されている。

**【0173】**

[00131] 別の態様において、病理学的に増殖する細胞は、病理学的に増殖する哺乳動物細胞であり得る。本明細書に使用される「病理学的に増殖する哺乳動物細胞」という用語は、前記哺乳動物において、その哺乳動物又はその臓器に有害な効果を引き起こすほどに大きさ又は数が増大する、哺乳動物の細胞を意味する。この用語には、例えば、病理学的に増殖するか又は拡大して再狭窄を引き起こす細胞、病理学的に増殖するか又は拡大して良性前立腺肥大を引き起こす細胞、病理学的に増殖して心筋肥大を引き起こす細胞、関節炎の滑膜細胞のように炎症部位で増殖する細胞、又は細胞増殖性障害に関連した細胞が含まれる。

20

**【0174】**

[00132] 本明細書に使用されるように、「細胞増殖性障害」という用語は、細胞の非調節及び/又は異常な増殖が癌性又は非癌性であり得る望まれない状態又は疾患（例えば、乾癬状態）の発症をもたらす状態を意味する。本明細書に使用されるように、「乾癬状態」という用語は、角化細胞の過剰増殖、炎症性の細胞浸潤、及びサイトカインの変化が関与する障害を意味する。細胞増殖性障害は、前癌状態又は癌であり得る。癌は、原発性癌又は転移性癌、又はその両方であり得る。

30

**【0175】**

[00133] 本明細書に使用されるように、「癌」という用語には、肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腺癌、扁平上皮癌、肉腫、悪性膠腫、横紋筋肉腫、肝細胞癌、頭頸部癌、悪性メラノーマ、非メラノーマ皮膚癌のような固形腫瘍、並びに、白血病、小児白血病及びリンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキン病、リンパ球及び皮膚起源のリンパ腫、急性及び慢性白血病（急性リンパ芽球性、急性骨髄芽球性、又は慢性骨髄芽球性白血病のような）、形質細胞性新生物、リンパ性新生物、及びAIDSに関連した癌のような、造血系腫瘍及び/又は悪性腫瘍が含まれる。

40

**【0176】**

[00134] 乾癬状態に加えて、本発明の組成物を使用して治療され得る増殖性疾患の種類は、表皮及び類皮嚢胞、脂肪腫、腺腫、毛細及び皮膚血管腫、リンパ管腫、母斑病変、奇形腫、腎腫、筋線維腫症、骨形成性腫瘍、及び他の形成異常塊、等である。1つの態様において、増殖性疾患には、形成異常と類似の障害が含まれる。

**【0177】**

[00135] 1つの態様において、癌を治療することは、腫瘍サイズの低下、腫瘍数の減少、腫瘍増殖の遅延、原発腫瘍部位から離れた他の組織又は臓器における転移性病巣の減少、患者生存率の改善、又は患者の生命の質の改善、又は上記の少なくとも2つを含む。

50

## 【0178】

[00136] 別の態様において、細胞増殖性障害を治療することは、細胞増殖の速度の低下、増殖性細胞の比率の低下、細胞増殖の領域又は範囲の大きさの減少、又は異常な外観又は形態を有する細胞の数又は比率の減少、又は上記の少なくとも2つを含む。

## 【0179】

[00137] なお別の態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩、又はそのプロドラッグ、又はその代謝産物は、第二の化学療法剤と組み合わせて投与することができる。さらなる態様において、第二の化学療法剤は、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、エクセメスタン、レトロゾール、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、シクロホスファミド、ロバスタチン、ミノシン、ゲンシタピン、*arac*、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、ドセタキセル、ゴセレリン、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、テニボシド、エトボシド、エボチロン、ナベルピン、カンプトテシン、ダウノビシン、ダクチノマイシン、ミトザントロン、アムサクリン、ドキシルピシン、エピルピシン、イダルピシン、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、マレイン酸スニチニブ、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、及びペバシズマブからなる群より選択される。

10

## 【0180】

[00138] 1つの態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩、そのプロドラッグ、又はその代謝産物は、ニトロソ化又は酸化ストレスをかける薬剤と組み合わせて投与することができる。本発明のGSNOR阻害剤との組合せ療法においてニトロソ化ストレスを選択的にかけて病理学的に増殖する細胞の増殖を阻害する薬剤とその投与量及び投与経路には、本明細書に組み込まれる米国特許第6,057,367号に開示されるものが含まれる。本明細書のGS-FDH阻害剤との組合せ療法において酸化ストレスをかける補助薬剤（即ち、GSH（グルタチオン）に対するGSSG（酸化グルタチオン）の比、又はNAD(P)Hに対するNAD(P)の比を高める薬剤、又はチオバルピツール酸誘導体を増加させる薬剤）には、例えば、L-ブチオニン-S-スルホキシミン（BSO）、グルタチオンレダクターゼ阻害剤（例、BCNU）、ミトコンドリア呼吸の阻害剤又は脱共役剤、及び反応性酸素種（ROS）を高める薬物（例、アドリアマイシン）が標準の投与経路での標準投与量で含まれる。

20

## 【0181】

[00139] GSNOR阻害剤は、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例、ロリプラム、シロミラスト、ロフルミラスト、Viagra（登録商標）（クエン酸シルデニフィル）、Cialis（登録商標）（タダラフィル）、Levitra（登録商標）（バルデニフィル）、等）、 $\alpha$ -アゴニスト、ステロイド、又はロイコトリエンアンタゴニスト（LT D4）とも同時投与してよい。当業者は、改善すべき障害に依って、適正な治療有効量を容易に決定することができる。

30

## 【0182】

[00140] GSNOR阻害剤は、 $\alpha$ -アドレナリン作用性のシグナル伝達を改善するための手段として使用してよい。特に、GSNORの阻害剤は、単独で、又は $\alpha$ -アゴニストとの組合せにおいて、心不全、又は高血圧症及び喘息のような他の血管系障害を治療するか又は保護するために使用し得る。GSNOR阻害剤はまた、平滑筋（例、気道及び血管）弛緩をもたらすGs G-タンパク質を増強することによって、並びに、Gq G-タンパク質を減弱させることによって（それにより平滑筋収縮を（例えば、気道及び血管において）妨げる）、Gタンパク質共役受容体（GPCR）を調節するために使用することができる。

40

## 【0183】

[00141] NOドナー療法によって改善される障害に罹患した被検者の治療のための治療有効量とは、治療される障害の改善を引き起こすか又はその障害に関連したリスクに対して保護する、*in vivo*でのGSNOR阻害量である。例えば、喘息では、治療有効量は、気管支拡張に有効な量であり；嚢胞性線維症では、治療有効量は、気道閉塞改善に有効

50

な量であり；ARDSでは、治療有効量は、低酸素血症改善に有効な量であり；心疾患では、治療有効量は、アンギナ緩和又は血管新生誘導に有効な量であり；高血圧症では、治療有効量は、血圧低下に有効な量であり；虚血性冠動脈障害では、治療有効量は、血流増加に有効な量であり；アテローム性動脈硬化症では、治療有効量は、内皮機能不全の逆転に有効な量であり；緑内障では、治療有効量は、眼内圧低下に有効な量であり；血管新生を特徴とする疾患では、治療有効量は、血管新生阻害に有効な量であり；血栓発生のリスクがある障害では、治療有効量は、血栓予防に有効な量であり；再狭窄発生のリスクがある障害では、治療有効量は、再狭窄阻害に有効な量であり；慢性炎症性疾患では、治療有効量は、炎症抑制に有効な量であり；アポトーシス発生のリスクがある障害では、治療有効量は、アポトーシス予防に有効な量であり；インポテンスでは、治療有効量は、勃起の達成又は持続に有効な量であり；肥満では、治療有効量は、満腹感を引き起こすのに有効な量であり；卒中では、治療有効量は、血流増加又はTIA保護に有効な量であり；再灌流損傷では、治療有効量は、機能向上に有効な量であり；心臓及び脳のプレコンディショニングでは、治療有効量は、細胞保護に有効な量（例えば、トリポニン又はCPKによって測定されるような）である。

10

20

30

40

50

#### 【0184】

[00142] 病理学的に増殖する細胞に罹患した被検者の治療のための治療有効量は、抗増殖に有効な量である、*in vivo*でのGSNOR阻害量を意味する。本明細書に使用される、このような抗増殖に有効な量は、少なくとも約20%、少なくとも約10%、少なくとも約5%、又は少なくとも約1%の増殖速度の抑制を引き起こす量を意味する。

#### 【0185】

[00143] 一般に、投与量、即ち治療有効量は、治療される被検者の体重1kgにつき、1日あたり、1 $\mu$ g~10gの範囲に及び、そしてしばしば、10 $\mu$ g~1g又は10 $\mu$ g~100mgの範囲に及ぶ。

#### 【0186】

#### [00144] H. 他の使用

[00145] 本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩、又はそのプロドラッグ又は代謝産物は、そのような化合物の存在が有益であり得る状況において、様々な器具へ適用することができる。そのような器具は、どのデバイス又は容器であってもよい（例えば、患者への埋め込みに先立って外科用メッシュ又は心臓血管ステントをコートするのにGSNOR阻害剤を使用し得る埋め込みデバイス）。本発明のGSNOR阻害剤はまた、*in vitro*アッセイ目的又は細胞を培養するための様々な器具へ適用することができる。

#### 【0187】

[00146] 本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩、又はそのプロドラッグ又は代謝産物はまた、抗体、天然リガンド、等のような、GSNOR阻害化合物への結合パートナーの開発、単離、又は精製のための薬剤として使用することができる。当業者は、本発明の化合物に関連した使用を容易に決定することができる。

#### 【実施例】

#### 【0188】

[00147] 以下の実施例は、本発明を例解するために示す。しかしながら、本発明は、これらの実施例に記載される特定の条件又は詳細に限定されないことを理解されたい。本出願を通して、米国特許が含まれる公的に利用可能な文書へのありとあらゆる参考文献が参照により具体的に組み込まれる。

#### 【0189】

[00148] 実施例1：新規GSNORピロール阻害剤を製造する一般的な方法と特定の方法

[00149] 本実施例は、表1~4に図示するGSNOR阻害剤を製造するための「スキーム」について記載する。特別な化合物に特定であるスキームもあれば、代表的な化合物を製造するための例示の方法が含まれる一般的なスキームもある。このスキームに続く「

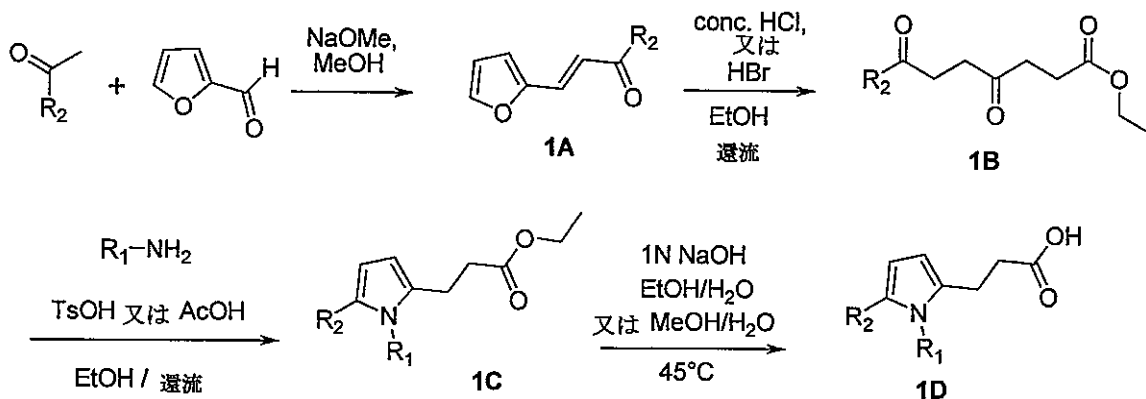
方法」では、選択スキームで使用した中間体又は出発材料の製造について記載する。

【0190】

[00150] スキーム1：構造1DがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0191】

【化6】



【0192】

[00151] スキーム1の代表的な手順：3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸の合成。

20

【0193】

[00152] 工程1：(E)-3-フラン-2-イル-1-(4-メトキシ-フェニル)-プロペノンの合成。2-フルアルデヒド(5.85g, 60.92ミリモル)の溶液を4-メトキシアセトフェノン(8.5g, 56.6ミリモル)のメタノール溶液(120mL)へ加えて、ナトリウムメトキシド(3.1g, 56.6ミリモル)の添加を続けた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、溶媒の真空での除去を続けた。得られる混合物を水(130mL)で希釈して、酢酸エチル(350mL)で抽出した。水層を酢酸エチル(100mL)で再抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空で除去して、生成物：(E)-3-フラン-2-イル-1-(4-メトキシ-フェニル)-プロペノン(12.6g, 97%)を橙色の固形物として得た。

30

【0194】

[00153] 工程2：1-(4-メトキシ-フェニル)-デカン-1,4,7-トリオンの合成。(E)-3-フラン-2-イル-1-(4-メトキシ-フェニル)-プロペノン(12.6g, 55.2ミリモル)のエタノール(237mL)溶液へ濃HCl(59mL)を加えた。この反応混合物を還流下に16時間加熱し、濃縮し、ジクロロメタン(250mL)で希釈して、得られる有機層を水(25mL)で洗浄した。相分離の後で、有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空で除去して粗製の混合物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-(4-メトキシ-フェニル)-デカン-1,4,7-トリオン(6.89g, 43%)を得た。

40

【0195】

[00154] 工程3：3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]プロパン酸エチルエステルの合成。1-(4-メトキシ-フェニル)-デカン-1,4,7-トリオン(350mg, 1.2ミリモル)のエタノール(6mL)溶液へ4-アミノ-3-メチルベンズアミド(180mg, 1.2ミリモル)を加えて、p-トルエンスルホン酸一水和物(23mg, 0.12ミリモル)の添加を続けた。この反応混合物を還流下に16時間加熱し、溶媒を真空で除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]プロパン酸エチルエステル(147mg, 3

50

0%)を得た。

【0196】

[00155] 工程4: 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸の合成。3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]プロパン酸エチルエステル(86mg, 0.216ミリモル)をエタノール(4mL)に溶かした。このエタノール溶液へ水(0.5mL)を加えて、1N NaOH(0.51mL, 0.51ミリモル)の添加を続けた。この反応混合物を室温で1時間、次いで45℃でさらに1時間攪拌した。溶媒の真空での除去後、残渣を水(6mL)で希釈して、酢酸エチル(2×6mL)で抽出した。水層のpHを1N HClで2へ調整してから、酢酸エチル(6mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空で除去して、3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸(68mg, 85%)を生成物として得た。

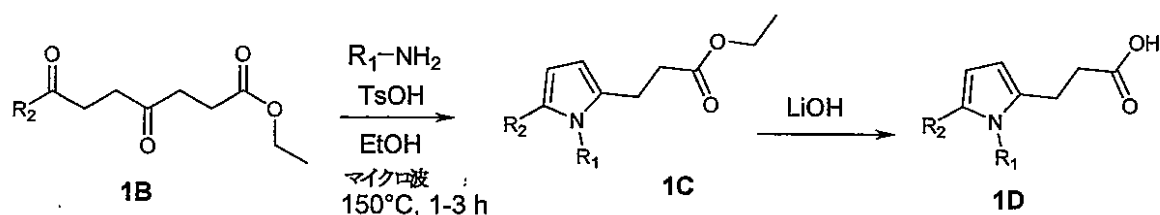
10

【0197】

[00156] スキーム1A: 代替条件

【0198】

【化7】



20

【0199】

[00157] スキーム1A代替条件の代表的な手順: 3-[1-(4-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸の合成。

【0200】

[00158] 工程3: 3-[1-(4-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(1C, R1=4-カルバモイル-チアゾール-2-イル, R2=4-メトキシ-フェニル)の合成。7-(4-メトキシ-フェニル)-4,7-ジオキソ-ヘプタン酸エチルエステル(0.5ミリモル)(スキーム1を参照のこと)のエタノール(2mL)溶液へ上記アミン(1.5当量)とp-トルエンスルホン酸一水和物(0.5当量)を加えた。Biotope Microwave Initiatorを150℃で1~3時間使用して反応を実行した。溶媒を真空で除去して粗製の混合物を得て、これを分取用シリカゲルプレートによって精製して、最終生成物(70mg, 38%)を得た。

30

【0201】

[00159] 工程4: 3-[1-(4-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸(1D, R1=4-カルバモイル-チアゾール-2-イル, R2=4-メトキシ-フェニル)の合成。メタノール/THFの2:1混合物中の3-[1-(4-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(0.15ミリモル)へ2M LiOH(0.30ミリモル)を加えた。この反応混合物を24時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を水(2mL)で希釈して、エチルエーテルで抽出した。水層のpHを1N HClで2へ調整した。得られる懸濁液を濾過して; 固形物を水で洗浄して乾燥させて、最終化合物を得た。収量: 36mg, 69%。

40

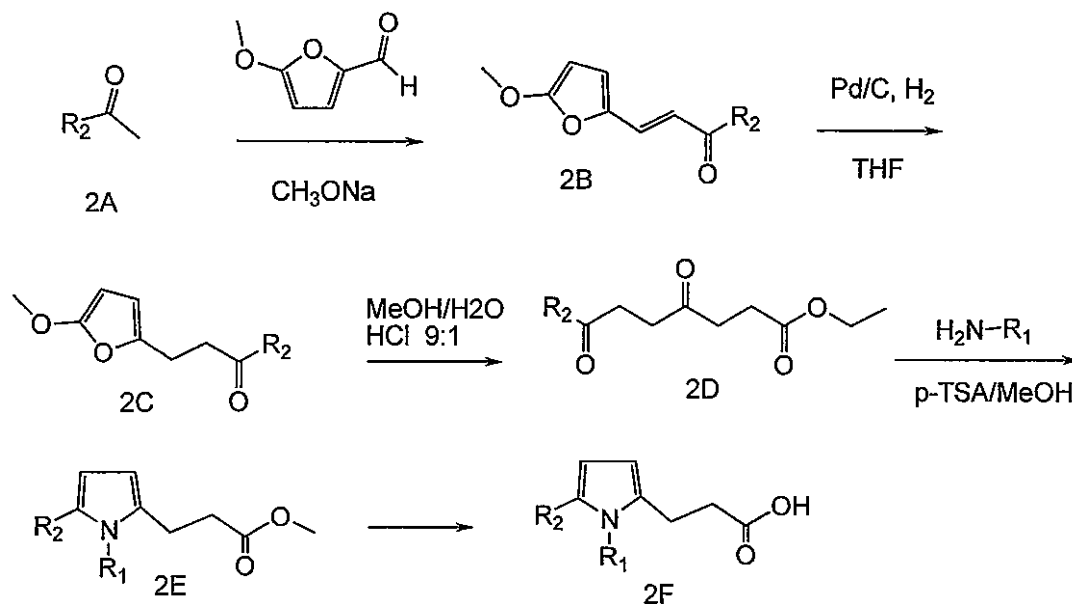
【0202】

50

[00160] スキーム 2 : 構造 2 F がある G S N O R 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【 0 2 0 3 】

【 化 8 】



10

20

【 0 2 0 4 】

[00161] スキーム 2 の代表的な手順 : 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - カルバモイルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸の合成。

【 0 2 0 5 】

[00162] 4 - [ ( E ) - 3 - ( 5 - メトキシ - フラン - 2 - イル ) - アクリロイル ] - ベンズアミドの合成。メタノール及びジメチルホルムアミドの 1 : 1 混合物 ( 1 6 m L ) 中の 4 - アセチル - ベンズアミド ( 1 . 3 8 g , 8 . 5 ミリモル ) 及び 5 - メトキシ - フラン - 2 - カルバルデヒド ( 1 . 3 1 g , 1 0 . 6 ミリモル ) ヘナトリウムメトキシドを ( 分量で ) 約 3 分の時間間隔で加えた。得られる溶液を N<sub>2</sub> 下に置いて、45 で一晚攪拌した。次いで、この反応混合物を真空下に蒸発乾固させて、得られる残渣への水と塩水 ( 1 0 0 m L ) の添加を続けた。この水溶液を酢酸エチル ( 1 2 5 m L x 3 ) で抽出し、合わせた有機層を塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。4 - [ ( E ) - 3 - ( 5 - メトキシ - フラン - 2 - イル ) - アクリロイル ] - ベンズアミドと未反応の 4 - アセチルアセトアミドの粗製の反応混合物を精製せずに使用する。

30

【 0 2 0 6 】

[00163] 4 - [ 3 - ( 5 - メトキシ - フラン - 2 - イル - プロピオニル ) - ベンズアミド ] の合成。THF ( 4 m L ) 中の粗製 4 - [ ( E ) - 3 - ( 5 - メトキシ - フラン - 2 - イル ) - アクリロイル ] - ベンズアミド ( 1 8 0 m g ) へ 1 0 % Pd / C ( 6 0 m g ) を加えた。この混合物を 4 5 p s i での水素化へ 4 時間処した。セライトに通す濾過による触媒の除去後、この混合物を濃縮して、精製せずに先へ進めた。

40

【 0 2 0 7 】

[00164] 7 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 4 , 7 - ジオキソ - ヘプタン酸の合成。粗製の 4 - [ 3 - ( 5 - メトキシ - フラン - 2 - イル - プロピオニル ) - ベンズアミド ] ( 1 7 5 m g ) を 1 0 % メタノール水溶液 ( 3 m L ) に溶かして、最終 pH = 3 を有する溶液が得られるように、0 . 2 N HCl ( 0 . 2 m L ) を加えた。得られる溶液を 3 0 分間攪拌し、蒸発乾固させて、ジクロロメタンを溶媒として使用するクロマトグラフィー精製へ処して、( 5 3 m g ) の材料を純度 6 7 % で得た。

【 0 2 0 8 】

[00165] 3 - [ 1 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ] - 5 - ( 4 - カルバモイ

50

ル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロパン酸メチルエステルの合成。EtOH中の7 - (4 - カルバモイル - フェニル) - 4, 7 - ジオキソ - ヘプタン酸エチルエステル混合物(約0.11ミリモル)へ4 - アミノ - 3 - メチルベンズアミド(20mg, 0.13ミリモル)を加えて、p - トルエンスルホン酸(2mg, 0.01ミリモル)の添加を続けた。得られる混合物を80℃で12時間加熱した。粗製の反応混合物の残渣をジクロロメタンに溶かしてから、クロロホルム中5%メタノールを溶媒系として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(5mg; 生成物: 3 - [1 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - カルバモイル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロパン酸メチルエステル)。

【0209】

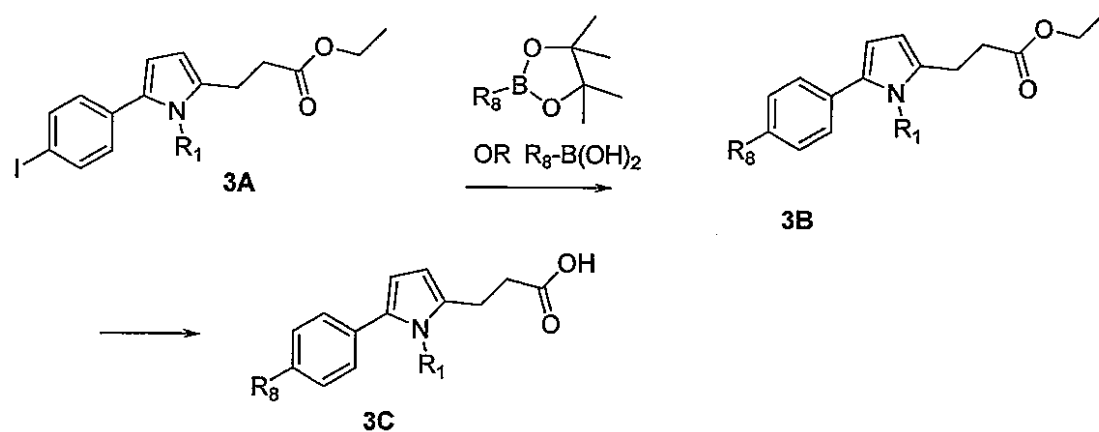
[00166] 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - カルバモイルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸の合成。スキーム1の最終工程において上記に記載した手順を使用して、3 - [1 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - カルバモイル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - 酸メチルエステルを加水分解した(生成物: 4.8mg)。

【0210】

[00167] スキーム3: 構造3CがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0211】

【化9】



【0212】

[00168] スキーム3の代表的な手順: 3 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸の合成。

【0213】

[00169] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - ヨード - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロパン酸エチルエステルの合成。表題化合物は、スキーム1の最初の3工程(ここでR<sub>2</sub> = 4 - ヨード - フェニル、そしてR<sub>1</sub> = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル)に従って製造した。

【0214】

[00170] 3 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸エチルの合成。無水DMF(4mL)中の3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - ヨード - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロパン酸エチルエステル(127mg, 0.252ミリモル)、1 H - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(147mg, 0.75ミリモル)、酢酸カリウム(222mg, 2.3ミリモル)、及び[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(60.0mg, 0.074ミリモル)の混合物を窒素で脱気してから、100℃

10

20

30

40

50

16時間加熱した。次いで、この混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈して、水(30 mL)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(33 mg, 28%)。

【0215】

[00171] 3-(5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸の合成。エタノール(0.5 mL)中の工程1からの生成物(33 mg, 0.074ミリモル)へ1N NaOH(88 μL, 0.089ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、溶媒の真空での除去を続けた。得られる残渣を水(4 mL)で希釈して、酢酸エチル(5 mL)で抽出した。次いで、1N HClを使用して、水層のpHをpH4へ調整した。これにより固形物の沈殿を得て、これを濾過して乾燥させて、生成物: 3-(5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(12 mg, 38%)を得た。

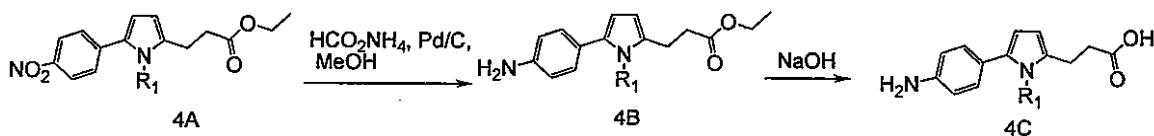
10

【0216】

[00172] スキーム4: 構造4CがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0217】

【化10】



20

【0218】

[00173] スキーム4の代表的な手順: 3-[5-(4-アミノフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸の合成。

【0219】

[00174] 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸エチルエステルの合成。表題化合物は、スキーム1の最初の3工程(R<sub>2</sub> = 4-ニトロフェニル、そしてR<sub>1</sub> = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル)に従って製造した。

30

【0220】

[00175] 3-[5-(4-アミノフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸エチルエステルの合成。3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(ニトロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸エチルエステル(83 mg, 0.2ミリモル)を窒素の不活性な雰囲気下で2 mLメタノールに溶かした。この溶液へギ酸アンモニウム(117 mg, 1.8ミリモル)と10% Pd/C(10 mg)を加えた。24時間後、この反応混合物を、セライトを使用して濾過し、MeOHで濯いで、真空で濃縮した。残渣をアセトンで希釈し、濾過して、濾液を真空で濃縮して粗生成物を得て、分取用TLC(溶媒: 5% IPA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を使用してこれを精製した。3-[5-(4-アミノフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸エチルエステルに対応するバンド(R<sub>f</sub> = 0.6)を単離して、高真空で乾燥させた(36 mg, 77%, 淡橙色の吸湿性粉末)。

40

【0221】

[00176] 3-[5-(4-アミノフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロパン酸の合成。3-[5-(4-アミノフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イ

50



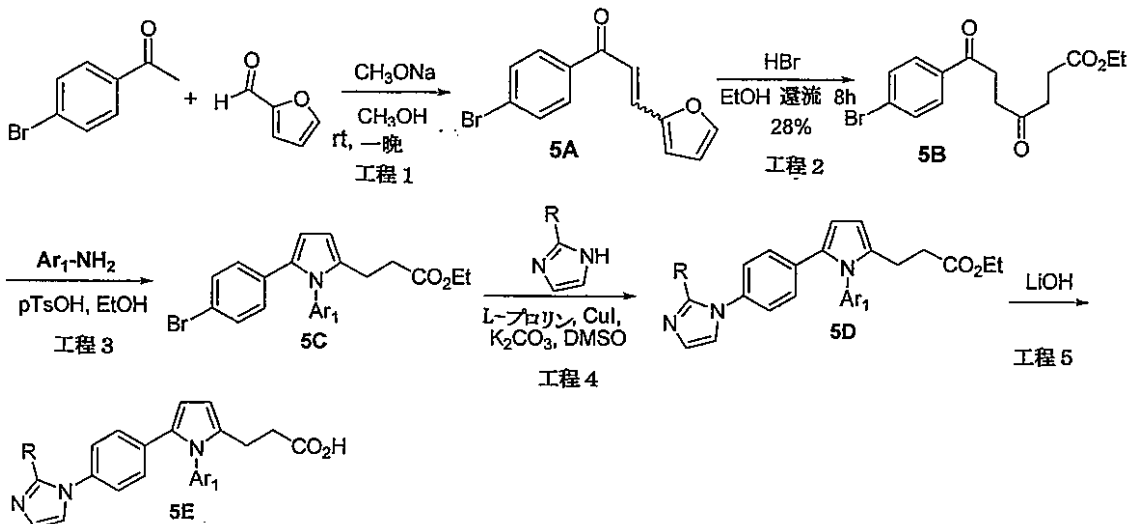
ル] - プロパン酸エチルエステル (36 mg, 0.09ミリモル) を 1 mL メタノールに溶かした。1 N NaOH (0.18 mL, 0.18ミリモル) を加えた。18時間後、この反応物を真空で濃縮して、水で希釈した。1 M HCl で pH を 1 へ調整して、EtOAc (3 x 4 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕し、高真空で乾燥させて、3 - [5 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロパン酸 (16 mg, 50%, 淡橙色の粉末) を得た。

【0222】

[00177] スキーム 5 : 構造 5 E がある G S N O R 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0223】

【化11】



【0224】

[00178] スキーム 5 の代表的な手順 : 3 - (5 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸の合成。

【0225】

[00179] 工程 1 : 1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (フラン - 2 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン (5 A) の合成。4 - プロモフェニルエタノン (112.6 g, 570ミリモル) 及びフラン - 2 - カルバルデヒド (58.5 g, 610ミリモル) のメタノール (1.5 L) 溶液へ CH<sub>3</sub>ONa (31 g, 570ミリモル) を 10 分にわたり加えて、この反応溶液を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃 HCl で pH = 7 へ中和して、溶媒を減圧で除去した。得られる残渣へ EA と水を加えた。水層を EA で 3 回抽出した。合わせた層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) によって精製して、1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (フラン - 2 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン (5 A) (90.2 g, 65%) を黄色の固形物として得た。

【0226】

[00180] 工程 2 : 7 - (4 - プロモフェニル) - 4, 7 - ジオキソヘプタン酸エチル (5 B) の合成。化合物 : 1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (フラン - 2 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン (5 A) (20.0 g, 72.2ミリモル) のエタノール (160 mL) 溶液へ HBr (水中 48%, 40 mL) を加えた。得られる混合物を還流下に 8 時間攪拌してから、この反応溶液を真空で濃縮した。残渣へ飽和 NaHCO<sub>3</sub> を pH = 7 まで加えて、EA で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) によって精製して、7 - (4 - プロモフェニル) - 4, 7 - ジオキソヘプタン酸エチル (5 B) (7.0 g

10

20

30

40

50

, 28%)を黄色の固形物として得た。

【0227】

[00181] 工程3: 3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルの合成。7-(4-プロモフェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(5B)(3.41g, 10ミリモル)及び4-アミノ-3-メチルベンズアミド(1.65g, 11ミリモル)の50mLのエタノール溶液へTsOH・H<sub>2</sub>O(570mg, 3ミリモル)を加えた。この反応溶液を還流下一晩攪拌してから、真空で濃縮した。得られる残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:PE=1:1)によって精製して、7-(4-プロモフェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(2.80g, 61%)を青白色の固形物として得た。

10

【0228】

[00182] 工程4: 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルの合成。DMSO(50mL)中の7-(4-プロモフェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(4.54g, 10ミリモル)及びイミダゾール(2.04g, 30ミリモル)の混合物へL-プロリン(0.345g, 3ミリモル)、CuI(1.14g, 6ミリモル)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.76g, 20ミリモル)を加えた。得られる混合物をN<sub>2</sub>下に100で一晩攪拌し、室温へ冷やし、濾過して、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かして、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液をpH=8.5まで加えた。この混合物を濾過して、得られる水層をEA(5回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=30:1~20:1)によって精製して、3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(1.6g, 36%)を青白色の固形物として得た。

20

【0229】

[00183] 工程5: 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸の合成。化合物: 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(22.0g, 48.3ミリモル)のTHF/H<sub>2</sub>O(v/v=1/1, 220mL)溶液へLiOH・H<sub>2</sub>O(4.15g, 96.6ミリモル)を加えた。この反応溶液を室温で5時間攪拌した。THFを減圧で除去して、この水溶液を10% HClでpH=5へ酸性化した。固形物を濾過し、THF及び水[1:1(v/v)]より再結晶させて、3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(11.35g, 55%)を黄色の固形物として得た。

30

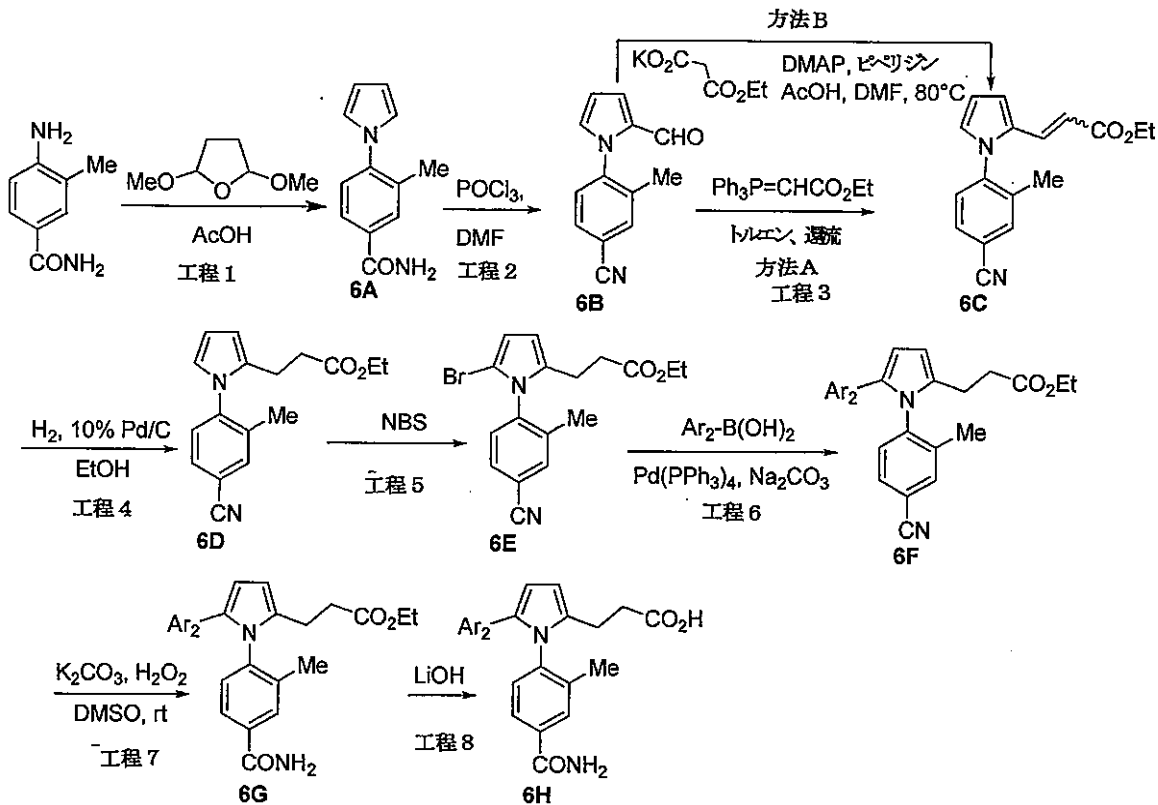
【0230】

[00184] スキーム6: 構造6HがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

40

【0231】

## 【化12】



10

20

## 【0232】

【00185】 スキーム6の代表的な手順：3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸の合成。

## 【0233】

【00186】 工程1：3-メチル-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド(6A)の合成。4-アミノ-3-メチルベンズアミド(100g, 66.7ミリモル)のAcOH(300mL)溶液へ2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン(106g, 80ミリモル)を加えた。この混合物を80℃で約1.5時間攪拌してから、室温へ冷やした。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の溶液を0℃で滴下して、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、石油エーテルで洗浄した。得られる固形物を濾過して乾燥させて、3-メチル-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド(89.7g, 収率67%)を青白色の固形物として得た。

30

## 【0234】

【00187】 工程2：4-(2-ホルミル-1H-ピロール-1-イル)-3-メチルベンズニトリル(6B)の合成。DMF(34mL)へPOCl<sub>3</sub>(65g, 427ミリモル)を0℃で30分間加えた。添加後、この混合物を室温で1.5時間攪拌してから、0℃へ冷やした。3-メチル-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド(6A)(42.7g, 213.5ミリモル)のDMF(150mL)溶液を0℃に加えて、得られる混合物を室温で20分間攪拌してから、80℃まで1時間加熱した。この溶液を室温へ冷やしてから、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を0℃でpH=8まで加えた。この混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>と塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)によって精製して、4-(2-ホルミル-1H-ピロール-1-イル)-3-メチルベンズニトリル(30.5g, 収率68%)を黄色の固形物として得た。

40

## 【0235】

【00188】 工程3：3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸エチル(6C)の合成。

50

## 【0236】

[00189] 方法A：トルエン中の4-(2-ホルミル-1H-ピロール-1-イル)-3-メチルベンゾニトリル(15g, 71.4ミリモル)及び(カルベトキシメチレン)-トリフェニルホスホラン(27.5g, 78.6ミリモル)の混合物を100 まで一晩加熱した。次いで、これを室温へ冷やし、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)によって精製して、3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸エチル(19.8g, 98%)を黄色のオイルとして得た。

## 【0237】

[00190] 方法B：DMF(600mL)中の4-(2-ホルミル-1H-ピロール-1-イル)-3-メチルベンゾニトリル(24.5g, 116.7ミリモル)、DMA P(2.9g, 23.3ミリモル)、及びマロン酸モノエチルカリウム(99.2g, 583.3ミリモル)の混合物へAcOH(35.0g, 583.3ミリモル)とピペリジン(29.8g, 350ミリモル)を加えた。得られる混合物を80 まで加熱して、48時間攪拌した。この反応混合物を冷却水へ注いで、酢酸エチル(800mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>と塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)によって精製して、3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸エチル(21.8g, 67%)を黄色のオイルとして得た。

10

## 【0238】

[00191] 工程4：3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(6D)の合成。3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸エチル(6C)(8.0g, 28.6ミリモル)のエタノール溶液へ10% Pd/C(0.8g)を加えた。この混合物を1気圧のH<sub>2</sub>下に室温で30分間攪拌して、濾過した。得られる濾液を濃縮乾固させて、3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(7.5g)の粗生成物を得て、さらに精製せずに次の工程に使用した：LC-MS m/z 283.0 [M+H]<sup>+</sup>, 純度68%。

20

## 【0239】

[00192] 工程5：3-(5-プロモ-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(6E)の合成。3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルのDMF溶液へNBS(4.76g, 1当量)を0 で45分間、少量ずつ加えた。添加後、この混合物を室温で30分間攪拌してから、水へ注いで、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=15:1)によって精製して、3-(5-プロモ-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルを白色の固形物として得た。

30

## 【0240】

[00193] 工程6：3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルの合成。3-(5-プロモ-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(400mg, 0.665ミリモル)、3,4-メチレンジオキシルフェニルホウ酸(143mg, 0.864ミリモル)、重炭酸ナトリウム(560mg, 5.32ミリモル)の溶媒(4mL)懸濁液へPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(60mg, 0.199ミリモル)を加えた。この反応物を脱気して、加熱して5時間還流させた。TLCは、この反応が完了していることを示した。水(4mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して蒸発させて茶褐色のオイルを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-

40

50

1 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (308 mg, 69%) を無色のオイルとして得た。

【0241】

[00194] 工程7及び工程8: 3 - (5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸の合成。DMSO (1 mL) 中の3 - (5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (100 mg, 0.249ミリモル) 及び炭酸カリウム (52 mg, 0.373ミリモル) の混合物へ30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 (28.2 mg, 0.249ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。水 (7 mL) を加えると、白色の固形物が沈殿した。この懸濁液を遠心分離して、水相を捨てた。得られる固形物を真空で乾燥させて、アミド中間体 (85 mg, 収率81%) を白色の固形物として得た。H<sub>2</sub>O (0.6 mL) 及びTHF (0.6 mL) 中のこの中間体の混合物へLiOH・H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.238ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。THFを真空で蒸発させた。残渣を5%塩酸でpH = 4へ酸性化し、遠心分離し、乾燥させて、3 - (5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (46 mg, 全体収率47%) を白色の固形物として得た。

10

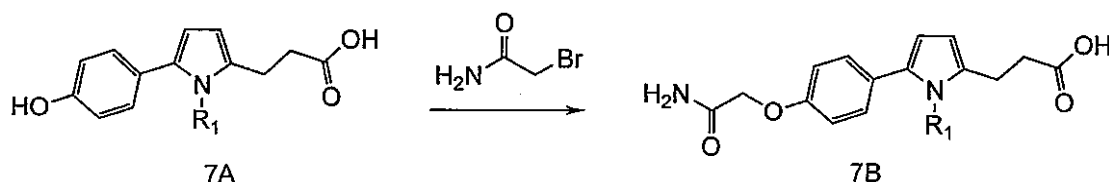
【0242】

20

[00195] スキーム7: 構造7BがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0243】

【化13】



【0244】

30

[00196] スキーム7の代表的な手順: 3 - (5 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ)フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸の合成。

【0245】

[00197] 3 - (5 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ)フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (7B) の合成。スキーム1 (R<sub>2</sub> = 4 - ヒドロキシフェニル、R<sub>1</sub> = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) に示す方法論に従って、3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (7A, R<sub>1</sub> = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) を製造した。3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (36 mg, 0.1ミリモル, 1 mL)、炭酸カリウム (27 mg, 0.2ミリモル)、及び2 - ブロモアセトアミド (18 mg, 0.12ミリモル) のN,N - ジメチルホルムアミド溶液を周囲温度で18時間攪拌し、その時間の後で、この反応物を水で希釈して、1 M HClでpHを2へ調整した。水層をEtOAc (3 x 3 mL) で抽出し、N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。このように入手した残渣をヘキサンで摩砕して高真空で乾燥させて、表題化合物 (13 mg) を淡黄色の粉末として得た。

40

【0246】

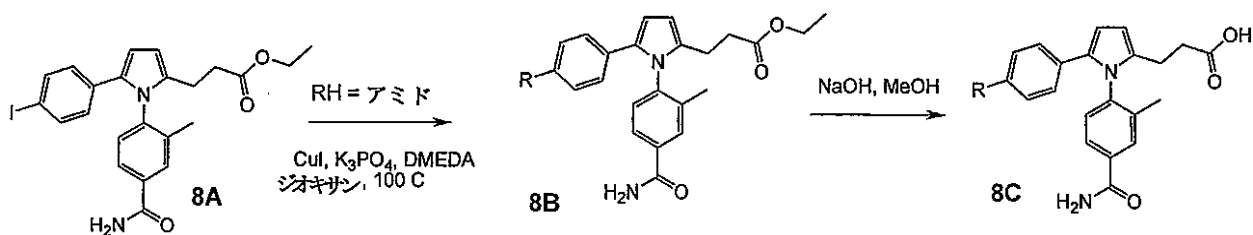
[00198] スキーム8: 構造8CがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なス

50

キーム

【0247】

【化14】



10

【0248】

【00199】 スキーム 8 の代表的な手順：3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸の合成。

【0249】

【00200】 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステルの合成。2.5 mL のマイクロ波反応バイアルにおいて、3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( ( 4 - ヨード - フェニル ) - 1 H - 2 - イル ) ] - プロピオン酸エチルエステル ( 8 A ) (これは、スキーム 1 の最初の 3 工程に従って製造した； $R_2 = 4$  - ヨード - フェニル、そして  $R_1 = 4$  - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) ( 51 mg , 0.1 ミリモル)、2 - イミダゾリドン ( 44 mg , 0.5 ミリモル)、CuI ( 5 mg , 0.02 ミリモル)、N, N' - ジメチルエチレンジアミン ( DMEDA ) ( 0.01 mL , 0.04 ミリモル)、及び三塩基性リン酸カリウム ( 44 mg , 0.2 ミリモル) を 0.5 mL の無水 N, N - ジメチルホルムアミドに溶かした。このバイアルを窒素でパージし、密封して、マイクロ波反応器中に 120 で 20 分間入れた。TLC ( 10% IPA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) は、反応が 50% 完了していることを示した。CuI ( 5 mg ) と 2 - イミダゾリドン ( 40 mg ) を加えて、この反応物を窒素で再パージし、密封して、マイクロ波反応器中に 130 で 20 分間入れた。反応物をセライトで濾過し、EtOAc で濯いで、真空で濃縮した。この粗生成物を分取用プレート TLC ( 5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製した。所望のバンド ( rf = 0.28 ) を単離して高真空で乾燥させて、中間体：3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 43 mg , 93% , 濃黄色の固形物 ) を得た。

20

30

【0250】

【00201】 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸。3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 43 mg , 0.10 ミリモル) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解した ( 52% , 淡橙色の吸湿性固形物 ) 。

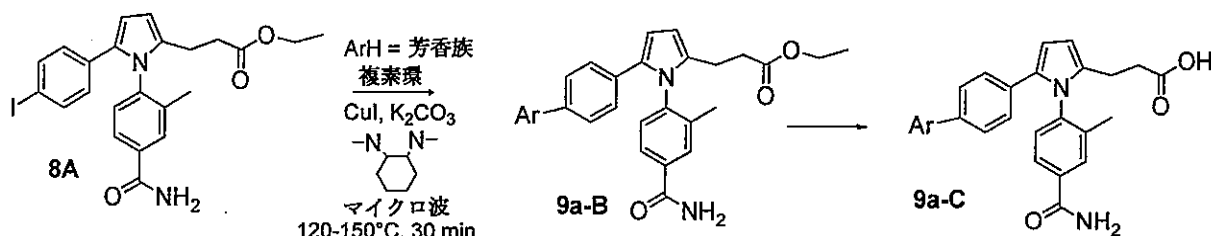
40

【0251】

【00202】 スキーム 9 a : 構造 9 a - C がある GSNOR 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0252】

## 【化 15】



## 【0253】

[00203] スキーム 9 a の代表的な手順：3 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸の合成。

10

## 【0254】

[00204] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (9 a - B, Ar = 1 H - ピラゾール - 1 - イル) の合成。N, N - ジメチル - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (11 mg, 0.08 mmol) を DMSO に溶かして、この溶液にアルゴンを通して 2 分間泡立てることによって脱気した。次いで、得られる溶液を 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - ヨード - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (8 A) (これは、スキーム 1 の最初の 3 工程に従って製造した; R<sub>2</sub> = 4 - ヨード - フェニル、及び R<sub>1</sub> = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) (150 mg, 0.29 mmol)、ピラゾール (500 mg, 7.5 mmol)、ヨウ化銅 (11 mg, 0.06 mmol)、及び炭酸カリウム (86 mg (0.61 mmol)) の混合物へ加えて、得られる反応混合物を、この溶液にアルゴンガスを通して 2 分間泡立てることによって再び脱気した。次いで、この反応混合物をマイクロ波照射へ 120 で 30 分間処した。次いで、この反応混合物を水 (10 mL) へ加え、酢酸エチル (3 x 10 mL) へ抽出した。この酢酸エチル抽出物を合わせ、水 (5 mL) に次いで塩水 (5 mL) で洗浄した。次いで、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。ジクロロメタンに次いでジクロロメタン中 1% メタノールでのクロマトグラフィー (5 g シリカ sep-pak カートリッジ) によって、純粋な中間体：3 - [1 [ (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (26 mg, 20%) を得た。

20

30

## 【0255】

[00205] 3 - (5 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 (9 a - C, Ar = 1 H - ピラゾール - 1 - イル) の合成。3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (24 mg, 0.06 mmol) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載した手順を使用して加水分解して、表題化合物：3 - [1 [ (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - ピラゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (18 mg, 75%) を得た。

40

## 【0256】

[00206] スキーム 9 a の第二の代表的な手順：3 - {1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - [4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル)フェニル - 1 - イル] - 1 H - ピロール - 2 - イル} - プロピオン酸の合成。

## 【0257】

[00207] 3 - {1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - [4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル)フェニル - 1 - イル] - 1 H - ピロール - 2 - イル} - プロピオン酸エチルエステルの合成。「マイクロ波照射下に 150 で 2 x 45 分間」以外は、120 mg の 8 A (0.24 mmol) に対して上記のように工程 1 を実行し

50

て、50 mg (45%) の表題化合物を得た。

【0258】

[00208] 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル - 1 - イル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸の合成。3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル - 1 - イル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル ( 85 mg , 0.2 ミリモル ) に対して上記のように ( スキーム 4 の最終工程に従う ) 工程 2 を実行して、以下のように単離した：この反応混合物を N<sub>2</sub> 流によって半分へ濃縮して、EtOAc で洗浄した。この反応物混合物へ 1 当量の 1 N HCl を加えてから、これを蒸発乾固させて、0.5 mL の水に取

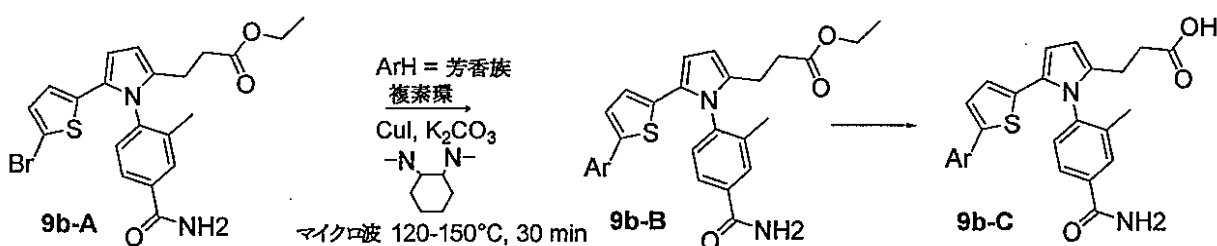
10

【0259】

[00209] スキーム 9 b : 構造 9 b - C がある G S N O R 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0260】

【化16】



20

【0261】

[00210] スキーム 9 b の代表的な手順：3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( 5 - イミダゾール - 1 - イル - チオフェン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸の合成。

30

【0262】

[00211] 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( 5 - イミダゾール - 1 - イル - チオフェン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステルの合成。3 - ( 5 - ( 5 - プロモチオフェン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( これは、スキーム 1 の最初の 3 工程に従って製造した ; R<sub>2</sub> = 5 - プロモチオフェン - 2 - イル、そして R<sub>1</sub> = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) より出発すること以外は、スキーム 9 の工程 1 と同じプロトコールを使用して製造した。

【0263】

[00212] 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( 5 - イミダゾール - 1 - イル - チオフェン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸の合成。3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( 5 - イミダゾール - 1 - イル - チオフェン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステルをスキーム 4 の最終工程に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物：3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( 5 - イミダゾール - 1 - イル - チオフェン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸を得た。

40

【0264】

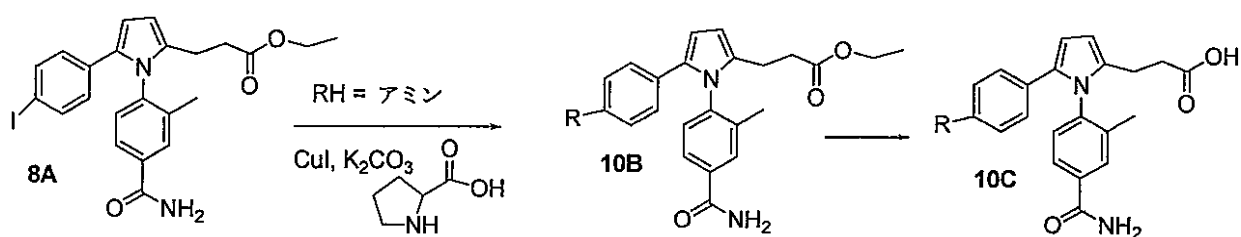
[00213] スキーム 10 : 構造 10 C がある G S N O R 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

50



【0265】

【化17】



【0266】

10

[00214] スキーム10の代表的な手順：3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル-1H-ピロール-2-イル)]-プロピオン酸の合成。

【0267】

20

[00215] 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル-1H-ピロール-2-イル)]-プロピオン酸エチルエステルの合成。L-プロリン(14mg, 0.08ミリモル)をDMSOに溶かして、この溶液にアルゴンを通して2分間泡立てることによって脱気した。次いで、得られる溶液を3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-ヨード-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(8A)(150mg, 0.29ミリモル)、モルホリン(0.60mL, 7.5ミリモル)、ヨウ化銅(11mg, 0.06ミリモル)、及び炭酸カリウム(86mg, 0.61ミリモル)の混合物へ加えて、得られる反応混合物を、この溶液にアルゴンガスを通して2分間泡立てることによって再び脱気した。次いで、この反応混合物をマイクロ波照射へ120で30分間処した。次いで、この反応混合物を酢酸エチル(30mL)へ加え、水(2×8mL)、飽和塩化アンモニウム(5×4mL)、水(5mL)、及び塩水(5mL)で洗浄した。次いで、これを $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。クロマトグラフィー(5g, Sep-pak カートリッジ、ジクロロメタン中2%メタノール)によって、3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル-1H-ピロール-2-イル)]-プロピオン酸エチルエステル(80mg, 53%)を得た。

30

【0268】

[00216] 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル-1H-ピロール-2-イル)]-プロピオン酸の合成。3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-モルホリン-1-イル-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(50mg, 0.11ミリモル)を、スキーム4の最終工程において上記に記載の手順を使用して加水分解して、表題化合物：3-[1-(4-カルバモイル-2-メチル-フェニル)-5-(4-モルホリン-4-イル-フェニル-1H-ピロール-2-イル)]-プロピオン酸(37mg, 74%)を得た。

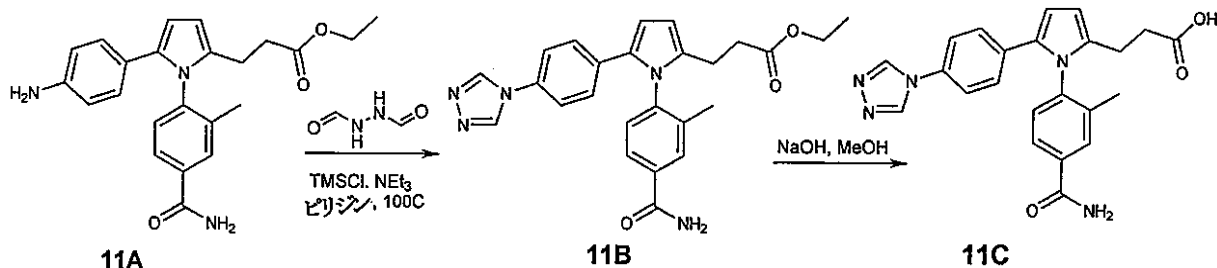
【0269】

40

[00217] スキーム11：3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸(11C)の製造

【0270】

## 【化18】



## 【0271】

10

[00218] 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 11 B ) の合成。窒素雰囲気下に、3 - [ 5 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 11 A , スキーム 4 に記載のように合成、ここで R 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) ( 102 mg , 0.26 ミリモル ) を 4 mL のピリジンに溶かした。1,2 - ジホルミルヒドラジン ( 69 mg , 0.78 ミリモル ) を加えた。クロロトリメチルシラン ( 0.5 mL , 3.9 ミリモル ) を滴下した。トリエチルアミン ( 0.25 mL , 1.82 ミリモル ) を滴下した。この反応物を 100 °C まで 24 時間加熱した。冷却後、この反応物を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料を分取用 tlc プレート ( 1500 ミクロン、10% IPA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製した。所望のバンド ( rf = 0.3 ) を単離して高真空で乾燥させて、3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 11 B ) ( 95 mg , 82% , 淡褐色の粉末 ) を得た。

20

## 【0272】

[00219] 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸 ( 11 C ) の合成。3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 11 B ) ( 95 mg , 0.21 ミリモル ) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物 : 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸 ( 11 C ) ( 43 mg , 48% , 淡黄色の粉末 ) を得た。

30

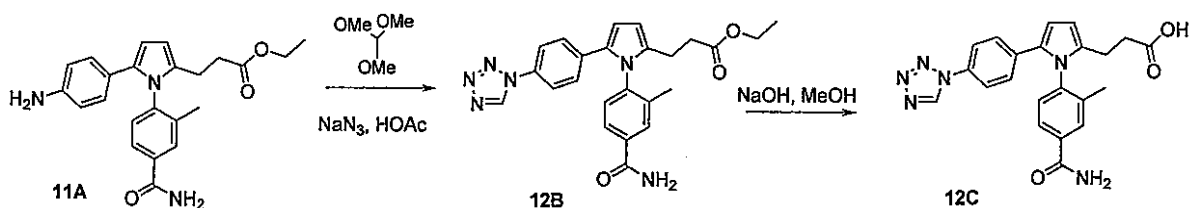
## 【0273】

[00220] スキーム 12 : 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸 ( 12 C ) の製造

40

## 【0274】

## 【化19】



## 【0275】

[00221] 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - テトラ

50

ゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (12 B) の合成。窒素雰囲気下に、3 - [5 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (11 A, スキーム 4 に記載の合成、ここで R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) (102 mg, 0.26 ミリモル) を 2 mL の氷酢酸に溶かした。オルトギ酸トリメチル (0.1 mL, 0.78 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で 20 分間攪拌した。アジ化ナトリウム (25 mg, 0.39 ミリモル) を加えて、この反応物を 80 °C まで 2 時間加熱した。冷却後、この反応物を水 (3 mL) で希釈して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。この粗製材料を分取用 TLC プレート (1500 ミクロン、10% IPA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製した。所望のバンド (rf = 0.5) を単離して高真空中で乾燥させて、3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (12 B) (71 mg, 60%, 淡橙色の粉末) を得た。

【0276】

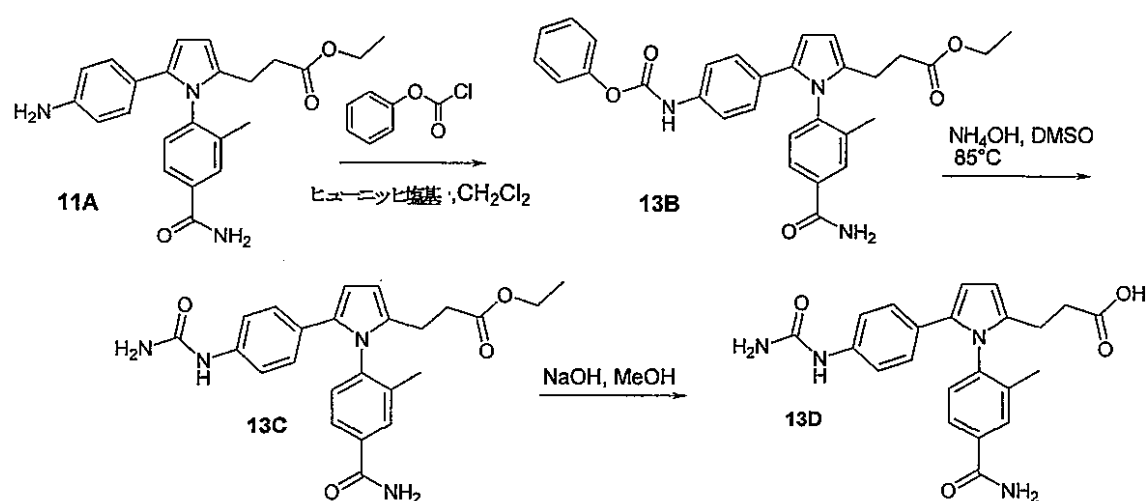
[00222] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (12 C) の合成。3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (12 B) (71 mg, 0.16 ミリモル) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物: 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (12 C) (50 mg, 75%, オフホワイトの粉末) を得た。

【0277】

[00223] スキーム 13: 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ウレイドフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (13 D) の製造

【0278】

【化20】



【0279】

[00224] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - フェノキシカルボニルアミノフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (13 B) の合成。窒素雰囲気下に、3 - [5 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (11 A, スキーム 4 に記載の合成、ここで R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) (106 mg, 0.26 ミリモル) を 1 mL の塩化メチレンに溶かし

た。この混合物を氷浴で冷やした。ヒューニツヒ塩基 (0.12 mL, 0.65 ミリモル) を加えた。フェニルカルバメート (0.05 mL, 0.39 ミリモル) を滴下した。この反応物を 0 で 30 分間攪拌してから、そのまま室温へ温めた。24 時間後、3 mL THF / 3 mL 重炭酸ナトリウムを加えて、40 分間攪拌した。次いで、酢酸エチル (3 mL) を加えて、層を分離させた。水層を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料を分取用 TLC プレート (1500 ミクロン、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製した。所望のバンド (rf = 0.51) を単離して高真空で乾燥させて、3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - フェノキシカルボニルアミノフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (13B) (66 mg, 48%, 吸湿性の黄褐色粉末) を得た。

【0280】

[00225] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ウレイドフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (13C) の合成。窒素雰囲気下に、3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - フェノキシカルボニルアミノフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (13B) (66 mg, 0.13 ミリモル) へ水酸化アンモニウム (2 mL) をゆっくり加えた。ジメチルスルホキシド (1 mL) をゆっくり加えた。次いで、この反応物を 85 まで 24 時間加熱した。冷却後、この反応物を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料を分取用 TLC プレート (1500 ミクロン、10% IPA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製した。所望のバンド (rf = 0.2) を単離して高真空で乾燥させて、3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ウレイドフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (13C) (20 mg, 35%, 淡黄色の粉末) を得た。

【0281】

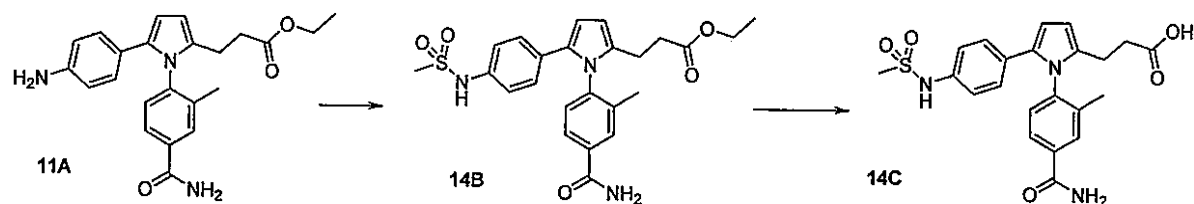
[00226] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ウレイドフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (13D) の合成。3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ウレイドフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (13C) (20 mg, 0.05 ミリモル) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物: 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - ウレイドフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (13D) (9.0 mg, 48%, 淡黄色の粉末) を得た。

【0282】

[00227] スキーム 14: 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (14C) の製造

【0283】

【化 21】



【0284】

[00228] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸の合成。

【0285】

10

20

30

40

50

【00229】 工程 1：窒素雰囲気下に、3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( アミノ - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 1 1 A , スキーム 4 に記載のように合成、ここで R 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) ( 5 1 m g , 0 . 1 3 ミリモル ) を 1 m L の無水 T H F に溶かした。トリエチルアミン ( 0 . 0 4 m L , 0 . 2 6 ミリモル ) に次いで塩化メタンスルホニル ( 0 . 0 1 m L , 0 . 1 3 ミリモル ) を加えた。18 時間後、0 . 0 1 m L の塩化メタンスルホニルを加えて、この反応を完了へ進めた。さらに 18 時間後、この反応物を水で希釈して、E t O A c ( 3 x 5 m L ) で抽出した。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料を分取用 T L C プレート ( 5 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) によって精製して、( 1 4 B ) 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( r f = 0 . 1 7 ) ( 2 8 m g , 5 0 % ) を単離した。

【0286】

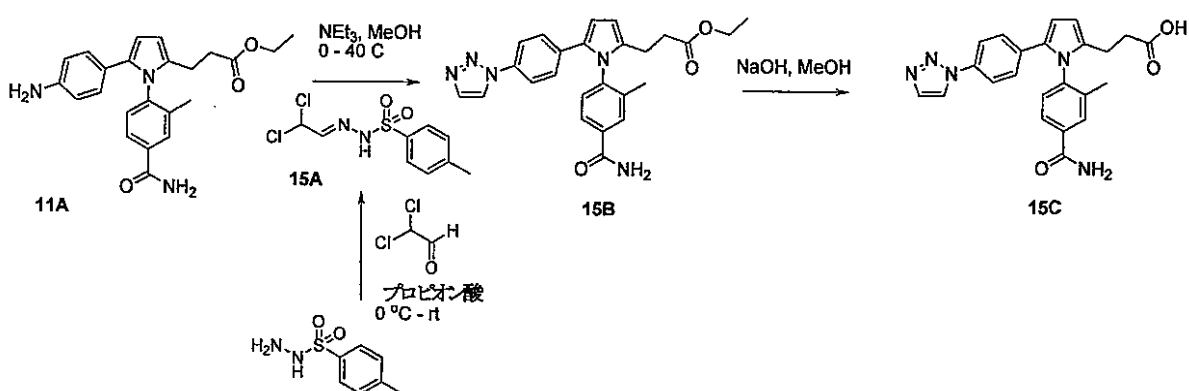
【00230】 工程 2：生成物 ( 1 4 B ) ( 2 8 m g , 0 . 0 5 2 ミリモル ) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物：3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メタンスルホニルアミノフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸 ( 1 4 C ) ( 1 9 m g , 8 2 % , 黄色の粉末 ) を得た。

【0287】

【00231】 スキーム 1 5：3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸 ( 1 5 C ) の製造

【0288】

【化 2 2】



【0289】

【00232】 2 , 2 - ジクロロアセトアルデヒドトシルヒドラゾン ( 1 5 A ) の合成。氷水に冷やしたエルレンマイヤーフラスコにおいて p - トルエンスルホニルヒドラジド ( 4 6 6 m g , 2 . 5 ミリモル ) をプロピオン酸 ( 4 m L ) へ加えた。ジクロロアセトアルデヒド ( 2 8 2 m g , 2 . 5 ミリモル ) をゆっくり加えた。この反応物を 0 で 3 0 分間攪拌してから、室温へ温めた。2 時間後、この反応物を 0 へさらに 2 時間冷やしてから、沈殿を濾過によって採取して、トルエンでよく濯いだ。生成物を真空で乾燥させて、2 , 2 - ジクロロアセトアルデヒドトシルヒドラゾン ( 1 5 A ) ( 3 5 6 m g , 5 0 % , 白色の粉末 ) を得た。

【0290】

【00233】 3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 1 5 B ) の合成。窒素雰囲気下に、3 - [ 5 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 1 1 A , スキーム 1 1 を参照のこと ) ( 1 0 3 m g , 0 .

10

20

30

40

50

2.6ミリモル)をメタノール(5 mL)に溶かした。トリエチルアミン(0.07 mL, 0.48ミリモル)を加えた。この混合物を0℃へ冷やした。メタノール(1.5 mL)に溶かした2,2-ジクロロアセトアルデヒドトシルヒドラゾン(15A)(62 mg, 0.22ミリモル)をゆっくり加えた。この反応物を0℃で5分間攪拌してから、40℃まで3時間加熱し、次いで室温へ16時間冷やした。2,2-ジクロロアセトアルデヒドトシルヒドラゾン(15A)(62 mg)を加えて、さらに4時間攪拌した。この反応物を水(5 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。この粗製材料を分取用TLCプレート(1500ミクロン、10% IPA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製した。所望のバンド(Rf = 0.3)を単離して高真空中で乾燥させて、3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(15B)(50 mg, 43%, 淡褐色の粉末)を得た。

【0291】

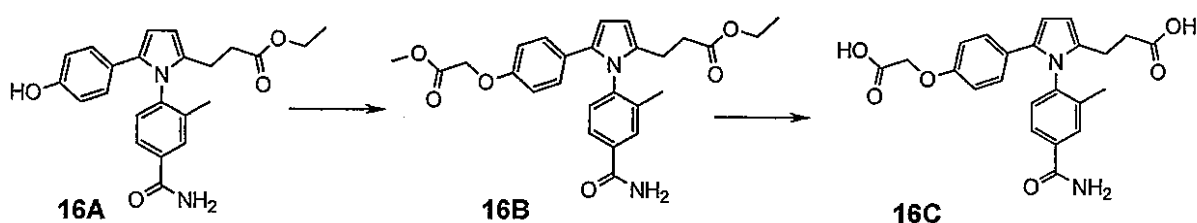
[00234] 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸(15C)の合成。3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(15B)(50 mg, 0.11ミリモル)をスキーム4の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物: 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸(15C)(12 mg, 25%, 淡緑色の粉末)を得た。

【0292】

[00235] スキーム16: 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシカルボニル-メチオキシ(methoxy)フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸(16C)の製造

【0293】

【化23】



【0294】

[00236] 3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシカルボニル-メチオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(16B)の合成。3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル(16A)(スキーム1の最初の3工程に従って合成した、ここでAr<sub>2</sub> = 4-ヒドロキシフェニル、そしてAr<sub>1</sub> = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル)(47 mg, 0.12ミリモル)を0.5 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶かした。炭酸カリウム(33 mg, 0.24ミリモル)を加えた。2-ブロモ酢酸メチル(0.02 mL, 0.13ミリモル)を加えた。18時間後、この反応物をNH<sub>4</sub>Cl(飽和)へ注いで、EtOAc(2 x 5 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄してNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。残渣を分取用TLCプレート(10% IPA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製した。所望のバンド(Rf = 0.57)を単離して高真空中で乾燥させて、3-[1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシカルボニル-メチオキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸エ

10

20

30

40

50

チルエステル (16B) (57 mg, 98%, 白色の粉末) を得た。

【0295】

[00237] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシカルボニル - メチオキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (16C) の合成。3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシカルボニル - メチオキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (16B) (57 mg, 0.12 ミリモル) を 1 mL のメタノールに溶かした。1N NaOH (0.25 mL, 0.25 ミリモル) を加えた。18 時間後、この反応物を真空で濃縮して、水で希釈した。pH を 1M HCl で調整して、EtOAc (3 x 4 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕して高真空で乾燥させて、3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシカルボニル - メチオキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸 (16C) (34 mg, 65%, 淡黄色の粉末) を得た。

10

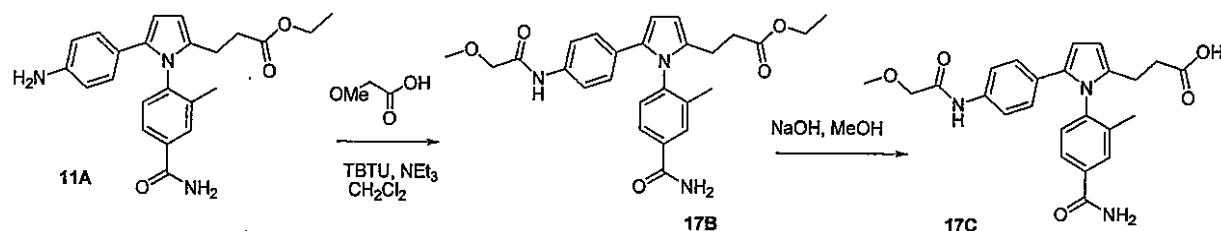
【0296】

[00238] スキーム 17 : 3 - {1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル - 5 - [4 - (2 - メトキシアセチルアミノ) - フェニル] - 1H - ピロール - 2 - イル)} - プロピオン酸 (17C) の製造

【0297】

【化 24】

20



【0298】

[00239] 3 - {1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル - 5 - [4 - (2 - メトキシアセチルアミノ) - フェニル] - 1H - ピロール - 2 - イル)} - プロピオン酸エチルエステル (17B) の合成。窒素雰囲気下、3 - [5 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (11A, スキーム 11 を参照のこと) (102 mg, 0.26 ミリモル)、メトキシ酢酸 (0.02 mL, 0.31 ミリモル)、及び TBTU (167 mg, 0.52 ミリモル) を 1 mL の塩化メチレンに溶かした。トリエチルアミン (0.11 mL, 0.78 ミリモル) を加えた。24 時間後、この反応物を水 / NaHCO<sub>3</sub> (飽和) (1 : 1) で希釈して、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料を分取用 TLC プレート (1500 ミクロン、10% IPA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製した。所望のバンド (rf = 0.67) を単離して高真空で乾燥させて、3 - {1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル - 5 - [4 - (2 - メトキシアセチルアミノ) - フェニル] - 1H - ピロール - 2 - イル)} - プロピオン酸エチルエステル (17B) (80 mg, 66%, 黄色の固形物) を得た。

30

40

【0299】

[00240] 3 - {1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル - 5 - [4 - (2 - メトキシアセチルアミノ) - フェニル] - 1H - ピロール - 2 - イル)} - プロピオン酸 (17C) の合成。3 - {1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル - 5 - [4 - (2 - メトキシアセチルアミノ) - フェニル] - 1H - ピロール - 2 - イル)} - プロピオン酸エチルエステル (17B) (80 mg, 0.17 ミリモル) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物 : 3 - {1 - (4 - カルバモイル

50

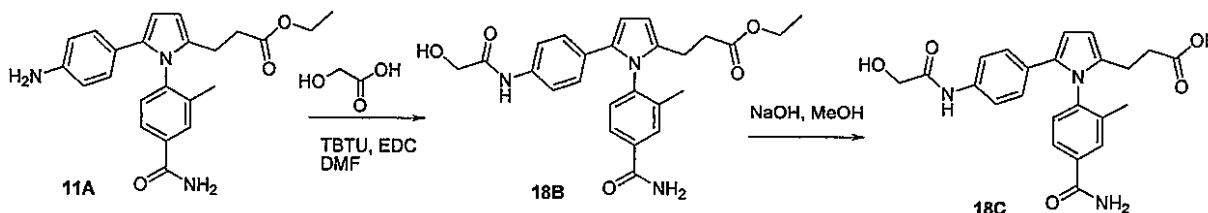
- 2 - メチルフェニル - 5 - [ 4 - ( 2 - メトキシアセチルアミノ ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸 ( 17 C ) ( 46 mg , 62% , 淡黄色の粉末 ) を得た。

【 0300 】

[00241] スキーム 18 : 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシアセチルアミノ ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸 ( 18 C ) の製造

【 0301 】

【 化 25 】



10

【 0302 】

[00242] 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシアセチルアミノ ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル ( 18 B ) の合成。窒素雰囲気下、3 - [ 5 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 11 A , スキーム 11 を参照のこと ) ( 102 mg , 0.26 ミリモル )、グリコール酸 ( 40 mg , 0.52 ミリモル )、TBTU ( 167 mg , 0.52 ミリモル )、及び EDC ( 101 mg , 0.65 ミリモル ) を 1 mL の N,N - ジメチルホルムアミドに溶かした。24 時間後、この反応物を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮した。この粗製材料を分取用 TLC プレート ( 1500 ミクロン、10% IPA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製した。所望のバンド ( rf = 0.25 ) を単離して高真空で乾燥させて、3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシアセチルアミノ ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル ( 18 B ) ( 66 mg , 60% , 黄色の粉末 ) を得た。

20

30

【 0303 】

[00243] 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシアセチルアミノ ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸 ( 18 C ) の合成。3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシアセチルアミノ ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル ( 18 B ) ( 66 mg , 0.16 ミリモル ) をスキーム 4 の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物 : 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシアセチルアミノ ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸 ( 18 C ) ( 44 mg , 72% , 淡黄色の粉末 ) を得た。

40

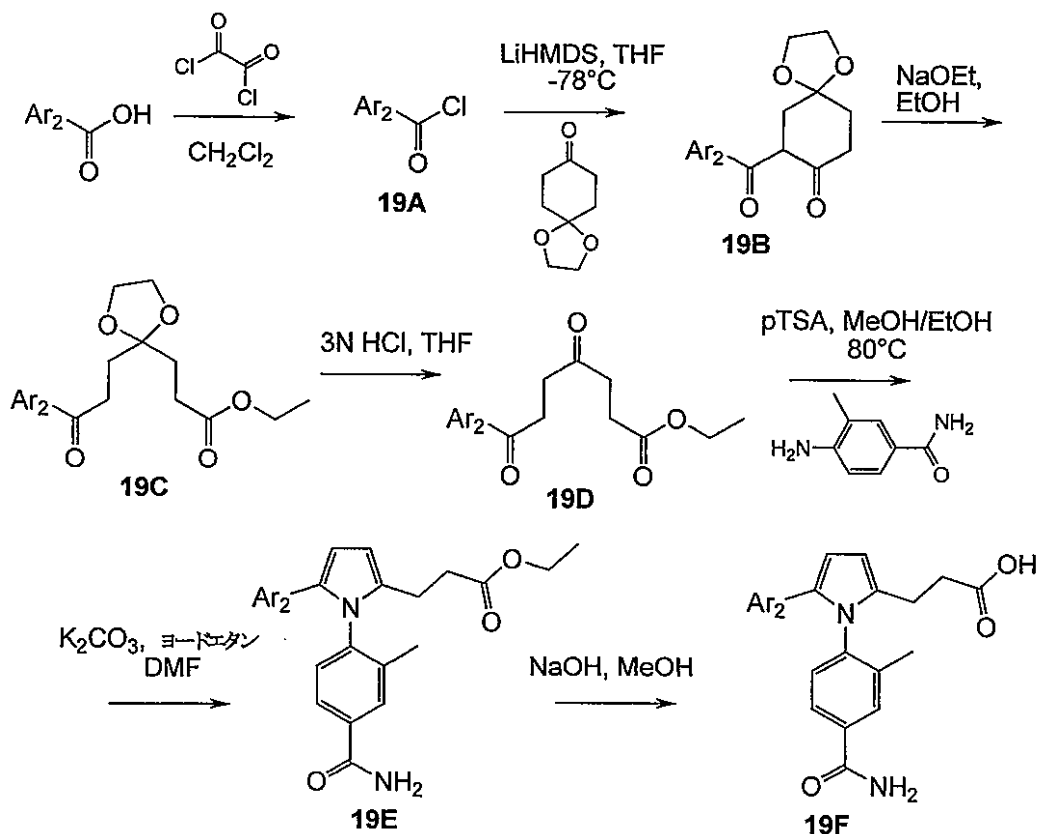
【 0304 】

[00244] スキーム 19 : 構造 19 F がある GSNOR 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【 0305 】



## 【化 2 6】



## 【 0 3 0 6】

[00245] スキーム 19 の代表的な手順：3 - [ 5 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸 ( 19 F , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) の合成。

## 【 0 3 0 7】

[00246] 塩化ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル ( 19 A , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) の合成。窒素雰囲気下に、ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸 ( 1 . 0 1 4 g , 5 . 6 ミリモル ) を塩化メチレン ( 2 5 m L ) に溶かした。5 滴の N , N - ジメチルホルムアミドを加えた。塩化オキサリル ( 0 . 5 m L , 5 . 6 ミリモル ) をゆっくり加えた。2 時間後、この反応物を 3 0 まで 1 6 時間加熱した。この反応物を真空中で濃縮して、塩化ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル ( 19 A ) ( 1 . 6 6 5 g , 定量的、淡黄色の粉末 ) を得た。

30

## 【 0 3 0 8】

[00247] 7 - ( ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル ) - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - オン ( 19 B , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) の合成。窒素雰囲気下に、リチウムヘキサメチルジシラジド ( 2 . 4 m L , 2 . 4 ミリモル ) を T H F ( 5 m L ) と混合した。この反応物を - 7 8 へ冷やした。T H F ( 2 m L ) に溶かした 1 , 4 - シクロヘキサン - ジオンモノエチレンアセタール ( 3 7 4 m g , 2 . 4 ミリモル ) を滴下漏斗よりゆっくり加えた。この反応物を - 7 8 で 2 0 分間攪拌した。次いでこれを、T H F ( 5 m L ) に溶かした塩化ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル ( 4 9 8 m g , 2 . 5 2 ミリモル ) を含有する、- 7 8 に冷やしたフラスコへカニューレ導入した。この添加の後で、この反応物を - 7 8 で 1 時間攪拌してから、そのまま室温へ温めた。1 2 時間後、水 ( 3 0 m L ) を加えて、酢酸エチル ( 3 x 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を 1 0 % クエン酸 ( 2 0 m L ) 、水 ( 2 0 m L ) 、重炭酸ナトリウム水溶液 ( bicarb ) ( 2 0 m L ) 、及び塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄した。次いで、これを Na 2 S O 4 で乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルカラム ( 1 : 1 E t O A c / ヘキサン ) によって精製して、7 - ( ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル ) -

40

50

1, 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - オン ( 19 B ) ( 271 mg , 35 % , 淡黄色の固形物 ) を得た。

【 0309 】

[00248] 3 - [ 2 - ( 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 3 - オキソ - プロピル ) - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 19 C , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) の合成。窒素雰囲気下に、7 - ( ベンゾチアゾール - 6 - カルボニル ) - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - オン ( 271 mg , 0 . 85 ミリモル ) をエタノール ( 1 mL ) に溶かした。2 . 43 M ナトリウムエトキシド溶液 ( 0 . 01 mL , 0 . 03 ミリモル ) を加えた。12 時間後、反応物を真空中で濃縮した。残渣を 10 mL EtOAc / 5 mL 10 % クエン酸で希釈した。層が分離した。水層を EtOAc ( 3 x 3 mL ) でさらに抽出した。合わせた有機層を水 ( 5 mL ) と塩水 ( 5 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルカラム ( 40 % EtOAc / ヘキサン ) によって精製して、3 - [ 2 - ( 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 3 - オキソ - プロピル ) - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 19 C ) ( 100 mg , 38 % , 淡黄色のオイル ) を得た。

10

【 0310 】

[00249] 7 - ベンゾチアオール - 6 - イル - 4 , 7 - ジオキソ - ヘプタン酸エチルエステル ( 19 D , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) の合成。窒素雰囲気下に、3 - [ 2 - ( 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 3 - オキソ - プロピル ) - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 19 C ) ( 100 mg , 0 . 28 ミリモル ) を THF ( 1 mL ) に溶かした。3 N HCl を加えて、室温で攪拌した。12 時間後、この反応物を水で希釈して、EtOAc ( 3 回 ) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して、7 - ベンゾチアオール - 6 - イル - 4 , 7 - ジオキソ - ヘプタン酸エチルエステル ( 19 D ) ( 52 mg , 58 % , 濃赤色の固形物 ; エチルエステルとして 2 / 3 , カルボン酸として 1 / 3 ) を得た。

20

【 0311 】

[00250] 3 - [ 5 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 19 E , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) の合成。窒素でパージした 4 mL バイアルにおいて、7 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 4 , 7 - ジオキソ - ヘプタン酸エチルエステル ( 52 mg , 0 . 16 ミリモル ) を 2 mL のエタノールに溶かした。p - トルエンスルホン酸 ( 9 . 9 mg , 0 . 05 ミリモル ) と 4 - アミノ - 3 - メチルベンズアミド ( 37 mg , 0 . 24 ミリモル ) を加えた。このバイアルにしっかり蓋をして、油浴において 80 まで加熱した。12 時間後、この反応物を冷やして、真空中で濃縮した。この粗製材料を N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 mL ) に溶かした。炭酸カリウム ( 44 mg , 0 . 32 ミリモル ) を加えた。次いで、ヨードエタン ( 0 . 01 mL , 0 . 17 ミリモル ) を加えた。この反応物を室温で 12 時間攪拌した。この反応物を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、塩水で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。この粗生成物をシリカゲルカラム ( 5 % IPA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) によって精製して、3 - [ 5 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル ( 19 E , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) ( 42 mg , 2 工程で 73 % , 赤色の固形物 ) を得た。

30

40

【 0312 】

[00251] 3 - [ 5 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸 ( 19 F , Ar 2 = ベンゾチアゾール - 6 - イル ) の合成。3 - [ 5 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチル

50

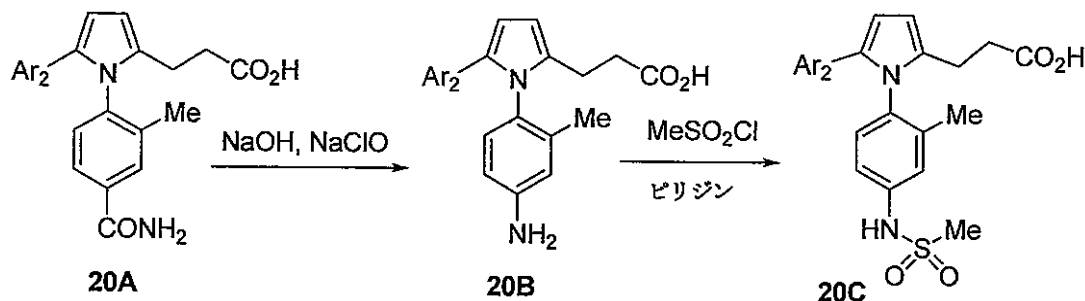
エステル(19E)(42mg, 0.10ミリモル)をスキーム4の最終工程において上記に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物: 3-[5-ベンゾチアゾール-6-イル-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-プロピオン酸(19F, Ar2 = ベンゾチアゾール-6-イル)(23mg, 59%, 淡褐色の粉末)を得た。

## 【0313】

[00252] スキーム20: 構造20CがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

## 【0314】

## 【化27】



## 【0315】

[00253] スキーム20の代表的な手順: 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸の合成。

## 【0316】

[00254] 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(20B, Ar2 = 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)の合成。3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(20A, スキーム5に従って製造。Ar2 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル)(3.88g, 9.37ミリモル)をNaOH水溶液(4.12g, 103.09ミリモルを50mLに溶かす)へ加えた。次いで、11% NaClO水溶液(28.83g, 42.17ミリモル)を滴下した。得られる混合物を0~10に1時間、35に1時間、そして75に30分間保った。室温へ冷却後、この反応物を10%塩酸でpH = 7.0へ酸性化し、濾過して、固形の不純物を除去した。この濾液を10%塩酸でpH = 5.0へさらに酸性化すると、新たな沈殿が現れた。この沈殿を濾過して乾燥させて、(20B, Ar2 = 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)(3.20g, 88%)を灰色の粉末として得た。

## 【0317】

[00255] 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-メチル-4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(20C, Ar2 = 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)の合成。ピリジン(2mL)及びCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl/DCM(v/v = 1/100, 5mL)の溶液へ3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(20B)(250mg, 0.74ミリモル)のピリジン(2mL)溶液を0で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧で除去して、得られる固形物を10%塩酸でpH = 5.0へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって単離し、水で濯ぎ、減圧で乾燥させて、(20C, Ar2 = 4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)(40mg, 13%)を茶褐色の粉末として得た。

## 【0318】

[00256] スキーム21: 構造21BがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的

10

20

30

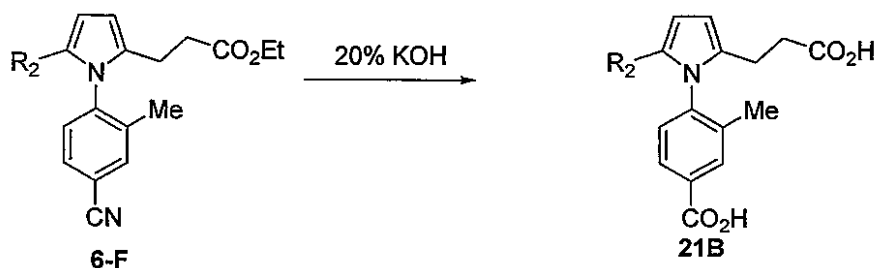
40

50

なスキーム

【0319】

【化28】



10

【0320】

[00257] スキーム21の代表的な手順：4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-5-(2-カルボキシエチル)-1H-ピロール-1-イル)-3-メチル安息香酸の合成。3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(中間体6Fまでのスキーム6によって製造した、ここでAr2=ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)(120mg, 0.298ミリモル)及び20% KOH(2mL)の混合物を80℃まで加熱して、3時間撹拌した。TLCとLC-MSは、この反応が完了していることを示した。10%塩酸を加えて、pH=2まで酸性化した。この懸濁液を遠心分離し、真空で乾燥させて、4-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-5-(2-カルボキシエチル)-1H-ピロール-1-イル)-3-メチル安息香酸(85mg, 73%)を白色の固形物として得た。

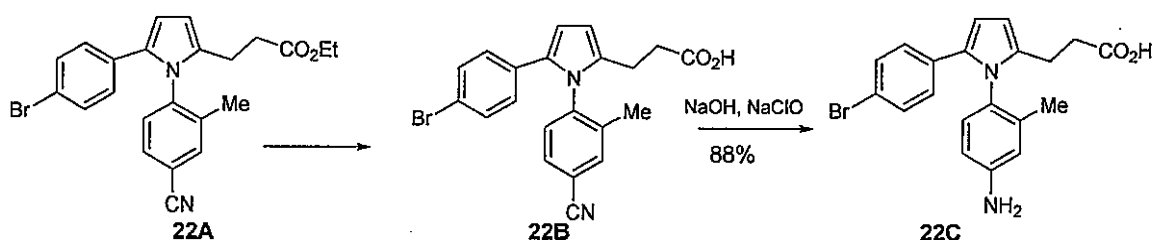
20

【0321】

[00258] スキーム22：3-(1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-(4-プロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(22C)の製造

【0322】

【化29】



30

【0323】

[00259] 3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(22A)の合成。(22A)は、工程5Cまでのスキーム5(ここでAr1=4-カルバモイル-2-メチルフェニル)に従って製造した。

40

【0324】

[00260] 3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(22B)の合成。3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(22A)をスキーム5の最終工程に記載の手順に従って加水分解して、表題化合物を得た。

【0325】

[00261] 3-(1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-(4-プロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(22C)の合成。3-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-

50

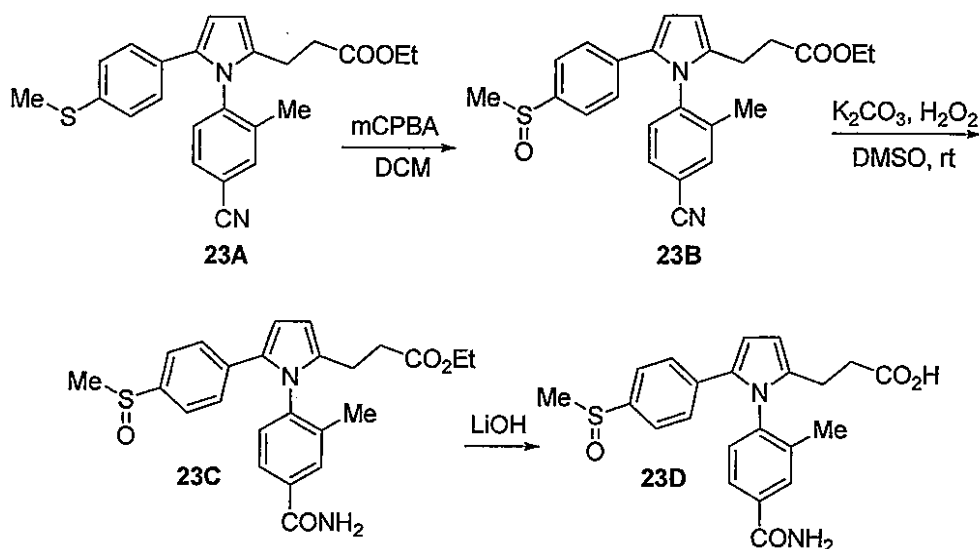
イル)プロパン酸エチル(22B)をスキーム20、工程1の記載と同じ手順に従ってニトリルからアミドへ変換して、所望の表題化合物、3-(1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-5-(4-プロモフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(22C)を得た。

【0326】

[00262] スキーム23: 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(23D)の製造

【0327】

【化30】



10

20

【0328】

[00263] 3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(23A)の合成。3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(23A)は、(6F)までのスキーム6(ここでAr2=4-(メチルチオ)フェニル)に従って合成した。

30

【0329】

[00264] 3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(23B)の合成。3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(23A)(98mg, 0.23ミリモル)のDCM(1mL)溶液へm-CPBAを0未満で5分量により加えた。次いで、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物をDCM(10mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(15mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮して黄色のオイルを得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(23B)(65mg, 65%)を淡黄色の固形物として得た。

40

【0330】

[00265] 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(23C)の合成。3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(23B)をスキーム6の第二~最終工程に従ってアミドへ変換して、化合物: 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)-1H-ピロー

50

ル - 2 - イル)プロパン酸エチル(23C)を得た。

【0331】

[00266] 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルフィニル)フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸の合成。次いで、3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルフィニル)フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸エチル(23C)をスキーム6の最終工程に従って加水分解して、表題化合物：3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルフィニル)フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸(23D)を得た。

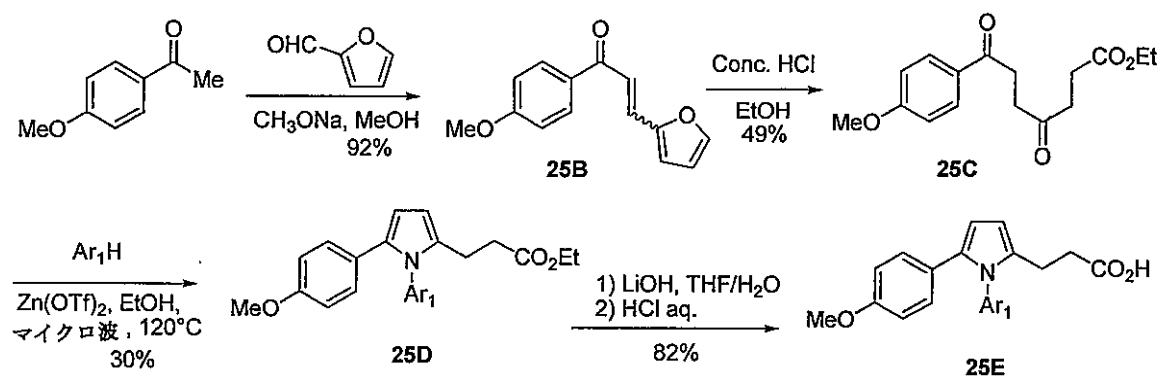
【0332】

[00267] スキーム24：意図的に省略

[00268] スキーム25：構造25EがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0333】

【化31】



【0334】

[00269] スキーム25の代表的な手順：3 - (1 - (4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸(25E,  $\text{Ar}_1 = 4 - (1\text{H} - \text{イミダゾール} - 2 - \text{イル}) - 2 - \text{メチルフェニル}$ )の合成。

【0335】

[00270] 3 - (フラン - 2 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン(25B)の合成。1 - (4 - メトキシフェニル)エタノン(17.0g, 113.0ミリモル)のメタノール(240mL)溶液へ2 - フルアルデヒド(12.0g, 125.0ミリモル)のメタノール(240mL)溶液を加えて、ナトリウムメトキシド(6.10g, 113.0ミリモル)の添加を続けた。この反応混合物を室温で24時間攪拌してから、 $\text{HCl}$ 水溶液(6.0M, 18.8mL)で中和した。揮発物質を真空で除去した。残渣を酢酸エチル(500mL)に溶かし、水(250mL)と塩水(250mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE : EA = 5 : 1 ~ 3 : 1)によって精製して、3 - (フラン - 2 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン(25B)(23.80g, 92%)を黄色の固形物として得た。

【0336】

[00271] 7 - (4 - メトキシフェニル) - 4, 7 - ジオキソヘプタン酸エチル(25C)の合成。化合物：3 - (フラン - 2 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン(8.0g, 35.1ミリモル)のエタノール(150mL)溶液へ濃 $\text{HCl}$ (38.0mL)を加えた。得られる混合物を14時間還流させた。次いで、この溶液を10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液で中和した。揮発物質を除去した。残渣を $\text{DCM}$ (750mL)で希釈し、水(200mL)と塩水(200mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE : EA = 8 :

10

20

30

40

50

1 ~ 4 : 1) によって精製して、7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 7 - ジオキソヘプタン酸エチル (25C) (5.10g, 49%) を黄色の固形物として得た。

【0337】

[00272] 3 - (1 - (4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (25D, Ar1 = 4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) の合成。4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルアニリン (方法 # 3) (1.0g, 5.76ミリモル) 及び 7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 7 - ジオキソヘプタン酸エチル (25C) (2.03g, 6.93ミリモル) の EtOH (12mL) 溶液へ Zn(OTf)<sub>2</sub> (6.30g, 17.34ミリモル) を加えた。この混合物をマイクロ波によって 120 で 5 時間加熱した。溶媒を減圧で除去して残渣を EA に溶かし、水と塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製して、3 - (1 - (4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (755mg, 30%) を茶褐色の固形物として得た。

10

【0338】

[00273] 3 - (1 - (4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (25E, Ar1 = 4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) の合成。3 - (1 - (4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (100mg, 0.233ミリモル) の THF / H<sub>2</sub>O (v/v = 1/1, 2mL) 溶液へ水酸化リチウム一水和物 (15mg, 0.350ミリモル) を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した。THF を減圧で除去して、得られる水溶液を 10% 塩酸で pH = 6.0 へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって単離し、水で濯ぎ、減圧で乾燥させて、3 - (1 - (4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (76mg, 82%) を茶褐色の粉末として得た。

20

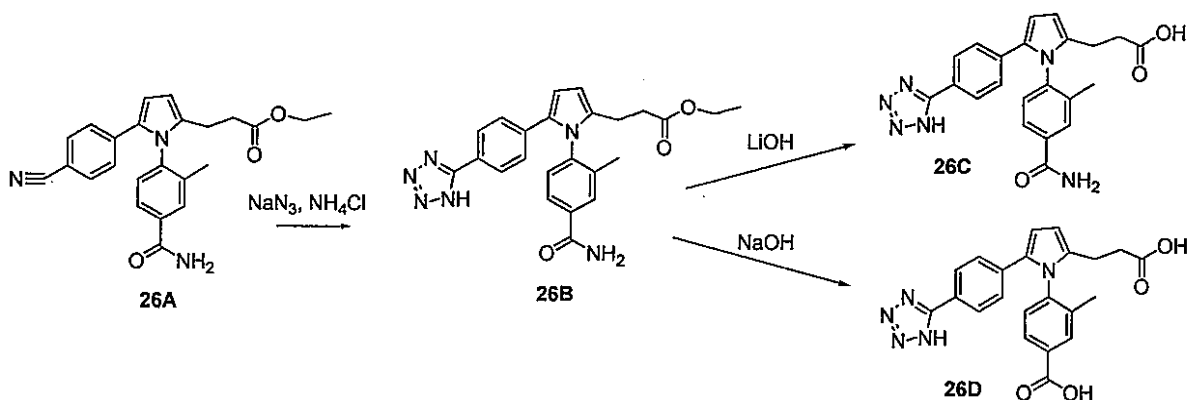
【0339】

[00274] スキーム 26 : 3 - (5 - (4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (26C) 及び 4 - (2 - (4 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 5 - (2 - カルボキシエチル) - 1H - ピロール - 1 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (26D) の製造

30

【0340】

【化32】



40

【0341】

[00275] 3 - [1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - シアノフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (26A)

50

の合成。(26A)は、(1C)までのスキーム1(ここでAr1 = 4-カルバモイル-2-メチルフェニル、そしてAr2 = 4-シアノフェニル)に従って製造した。

【0342】

[00276] 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル(26B)の合成。3 - [ 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] - プロピオン酸エチルエステル(26A)(50mg, 0.12ミリモル)をDMF(4mL)に含有する25mLバイアルへアジ化ナトリウム(40mg, 0.6ミリモル)と塩化アンモニウム(40mg, 0.8ミリモル)を室温に加えた。このバイアルを密封して、この反応混合物を100まで加熱して、16時間攪拌した。この反応混合物を室温へ冷やして、30mLの氷水溶液へ注いだ。この水溶液をHCl水溶液(1N)でpH = 1 ~ 2へ酸性化して、生成した固形物を濾過処理し、水(25mL)で洗浄し、空気で乾燥させて、所望の化合物: 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル(26B)(27mg, 収率50%)を得た。

10

【0343】

[00277] 3 - ( 5 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸(26C)の合成。1 : 1 MeOH / THF ( 1 . 0 mL ) 中の 3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル(26B)(16mg, 0.035ミリモル)へ1.0N水酸化リチウム水溶液(2当量)を加えた。この反応混合物をそのまま室温で16時間攪拌した。この反応混合物を10mLの氷水溶液へ注ぎ、これをジエチルエーテルで抽出した。水層をHCl水溶液(2N)でpH = 2へ酸性化してから、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を真空で除去して、所望の標的: 3 - ( 5 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸(26C)(15mg, 95%)を得た。

20

【0344】

[00278] 4 - ( 2 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 3 - メチル安息香酸(26D)。MeOH(2mL)中の3 - { 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチル - フェニル ) - 5 - [ 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - プロピオン酸エチルエステル(26B)(25mg, 0.055ミリモル)へ水酸化ナトリウム水溶液(15%, 0.5mL)を加えた。この反応混合物をそのまま室温で16時間攪拌した。この反応混合物を20mLの氷水溶液へ注ぎ、これをジエチルエーテル(2 x 10mL)で抽出した。水層をHCl水溶液(2N)でpH = 1 ~ 2へ酸性化してから、ジエチルエーテル(6 x 10mL)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を真空で除去して、所望の標的: 4 - ( 2 - ( 4 - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 1 H - ピロール - 1 - イル ) - 3 - メチル安息香酸(26D)(15mg, 65%)を得た。

30

40

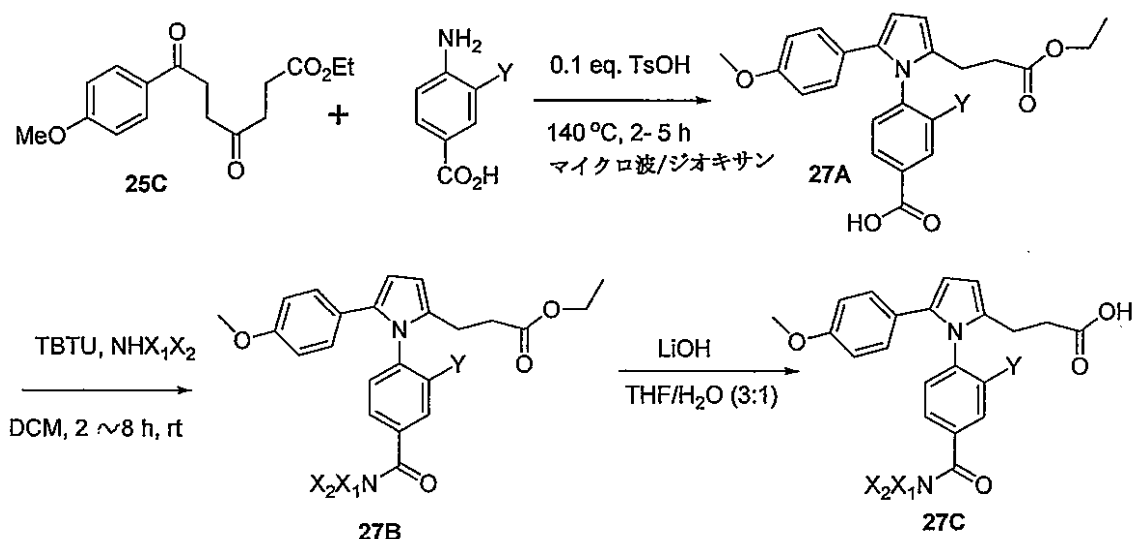
【0345】

[00279] スキーム27: 構造27CがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0346】



## 【化 3 3】



10

## 【 0 3 4 7】

[00280] スキーム 27 の代表的な手順：3 - (1 - (4 - (ジメチルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 (Y = CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>) の合成。

20

## 【 0 3 4 8】

[00281] 4 - (2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 1 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (27A, Y = CH<sub>3</sub>) の合成。4 - アミノ - 3 - メチル安息香酸 (0.322 g) をジオキサン (3 mL) 中の 7 - (4 - メトキシフェニル) - 4, 7 - ジオキソヘプタン酸エチル (25C, スキーム 25 を参照のこと) (0.498 g) 及び p - トルエンスルホン酸 (49 mg) と混合した。この混合物をマイクロ波により 140 で 2 時間にわたり加熱した。得られる溶液を EtOAc (20 mL) で希釈して、0.5 N HCl (8 mL)、塩水 (8 mL) で洗浄して、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の減圧での除去後、残渣を DCM 中 10% MeOH で溶出させるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して

30

## 【 0 3 4 9】

[00282] 3 - (1 - (4 - (ジメチルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸エチル (27B, Y = メチル, CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>) の合成。4 - (2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 1 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (44 mg) を DCM (4 mL) 中の TBTU (42 mg)、DPPA (10 μL)、及び HCl ジメチルアミン (14 mg) で、室温で 8 時間にわたり処理した。この反応混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、0.5 N HCl (8 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (8 mL)、及び塩水 (8 mL) で洗浄した。溶媒の除去後、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチル - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸エチル (25 mg) を得た。

40

## 【 0 3 5 0】

[00283] 3 - (1 - (4 - (ジメチルカルバモイル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸 (27C, Y = メチル, CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>) の合成。3 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチル - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロ

50

ロパン酸エチル (25 mg) を THF (3 mL) 及び H<sub>2</sub>O (1 mL) 中の LiOH · H<sub>2</sub>O (6 mg) で、室温で 12 時間にわたり処理した。この塩基性溶液を 1 NH<sub>4</sub>Cl で酸性化して、水層を EtOAc (15 mL) で抽出した。溶媒の減圧での除去後、これより 3 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - メチル - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (20 mg) を得た。

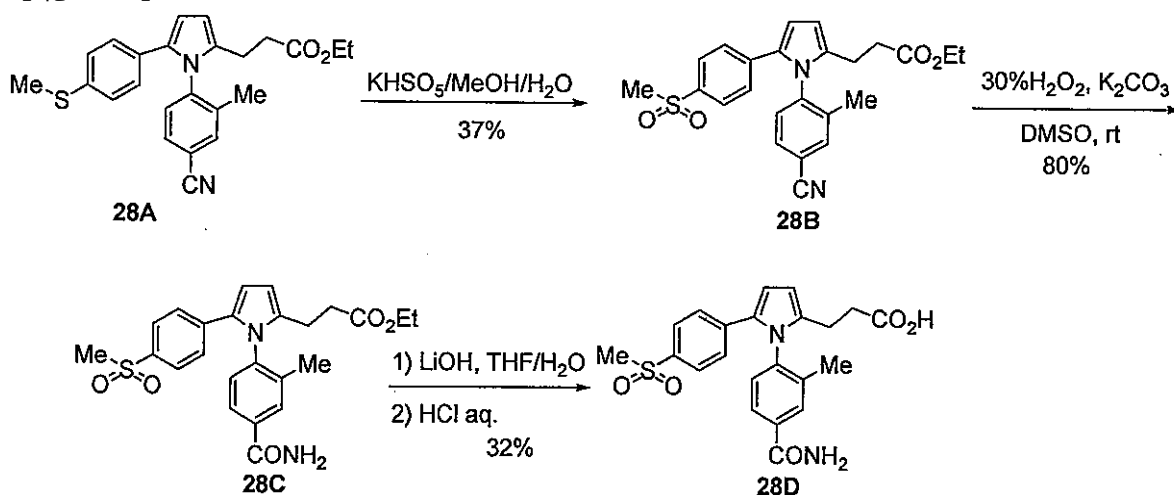
【0351】

[00284] スキーム 28 : 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (28D) の製造

10

【0352】

【化34】



20

【0353】

[00285] 3 - (1 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (28A) の合成。(28A) は、6 F までのスキーム 6 (ここで Ar<sub>2</sub> = 4 - (メチルチオ) フェニル) に従って製造した。

30

【0354】

[00286] 3 - (1 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (28B) の合成。3 - (1 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (28A) (50 mg, 0.12 ミリモル) の激しく攪拌したメタノール (1 mL) 溶液へオキソン (300 mg, 0.74 ミリモル) の水 (5 mL) 溶液を 20 で滴下した。この混合物を 1 時間攪拌し、水 (10 mL) で希釈して、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (PE : EA = 3 : 1) によって精製して、3 - (1 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (28B) (120 mg, 37%) を茶褐色の固形物として得た。

40

【0355】

[00287] 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (28C) の合成。3 - (1 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (28B) (120 mg, 0.28 ミリモル) 及び炭酸カリウムの攪拌した DMSO (0.2 mL) 懸濁液へ 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を 0 で滴下した。この混合物をそのまま室温へ温めて、3 時間攪拌した。水 (2 mL) を加えた後で、いくらかの沈殿が出現し、これを遠心分離によって分離させ、

50

水 ( 0 . 5 m L ) で濯いで真空で乾燥させて、3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 8 C ) ( 1 0 0 m g , 8 0 % ) を白色の固形物として得た。

【 0 3 5 6 】

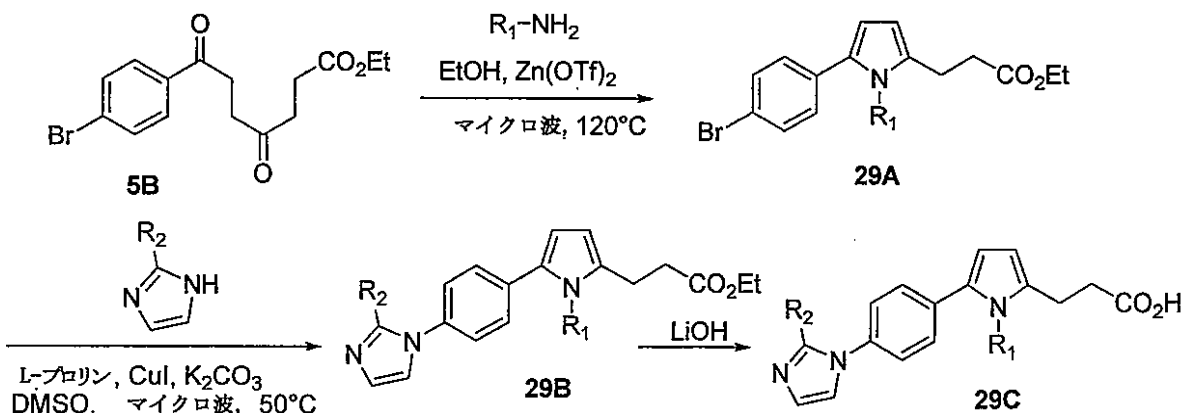
【00288】 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 2 8 D ) の合成。3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 8 C ) ( 1 0 0 m g , 0 . 2 2 ミリモル ) の T H F / H <sub>2</sub> O ( v / v = 1 / 1 , 1 m L ) 溶液へ水酸化リチウム一水和物 ( 1 8 m g , 0 . 4 4 ミリモル ) を加えて、室温で一晩攪拌した。T H F を真空で蒸発させて、得られる水溶液を 1 0 % 塩酸で p H = 4 . 0 へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって分離させ、蒸留水で濯ぎ、分取用 H P L C によって精製して、3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 2 8 D ) ( 3 0 m g , 3 2 % ) を淡緑色の固形物として得た。

【 0 3 5 7 】

【00289】 スキーム 2 9 : 構造 2 9 C がある G S N O R 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【 0 3 5 8 】

【 化 3 5 】



【 0 3 5 9 】

【00290】 スキーム 2 9 の代表的な手順：3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 2 9 C , R 1 = 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル , R 2 = H ) の合成。

【 0 3 6 0 】

【00291】 7 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 , 7 - ジオキソヘプタン酸エチル ( 5 B ) の合成。スキーム 5、工程 1 及び 2 に記載の ( 5 B ) の合成。

【 0 3 6 1 】

【00292】 3 - ( 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 9 A , R 1 = 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) の合成。7 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 , 7 - ジオキソヘプタン酸エチル ( 5 B ) ( 2 . 5 6 g , 7 . 5 ミリモル ) 及び 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 1 . 2 0 g , 7 . 5 ミリモル ) の 1 5 m L エタノール溶液へ Z n ( O T f ) <sub>2</sub> ( 8 . 1 8 g , 2 2 . 5 ミリモル ) を加えた。得られる混合物をマイクロ波照射下に 1 2 0 で 4 時間加熱してから、濃縮乾固させた。得られる残渣を E A に溶かし、水と塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E : E A = 6 : 1 ) によって精製して、3 - ( 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 9 A , R 1 = 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) を得た。

) - 5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 5 0 m g , 7 . 1 % ) を茶褐色のオイルとして得た。

【 0 3 6 2 】

[00293] 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 9 B , R 1 = 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、R 2 = H ) の合成。D M S O ( 5 m L ) 中の 3 - ( 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 9 A ) ( 2 0 0 m g , 0 . 4 3 ミリモル ) 及びイミダゾール ( 3 5 m g , 0 . 5 1 6 ミリモル ) の混合物へ L - プロリン ( 1 9 . 8 m g , 0 . 1 7 2 ミリモル )、C u I ( 1 6 . 4 m g , 0 . 0 8 6 ミリモル )、及び K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 1 9 m g , 0 . 8 6 ミリモル ) を加えた。得られる混合物をマイクロ波照射下に 1 5 0 で 5 時間加熱し、水へ注いで、E A で 5 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( D C M : M e O H = 2 0 : 1 ) によって精製して、3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 4 0 m g , 2 1 % ) を茶褐色のオイルとして得た。

10

【 0 3 6 3 】

[00294] 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 2 9 C , R 1 = 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル、R 2 = H ) の合成。3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 2 9 B ) ( 4 0 m g , 0 . 0 8 8 ミリモル ) の T H F / H <sub>2</sub> O ( v / v = 1 / 1 , 2 m L ) 溶液へ L i O H · H <sub>2</sub> O ( 1 1 m g , 0 . 2 6 4 ミリモル ) を加えた。この溶液を室温で 8 時間撹拌した。T H F を減圧で除去して、得られる水溶液を 1 0 % 塩酸で p H = 5 へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって単離し、水で濯ぎ、真空で乾燥させて、3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 1 2 m g , 収率 3 2 % ) を黄色の粉末として得た。

20

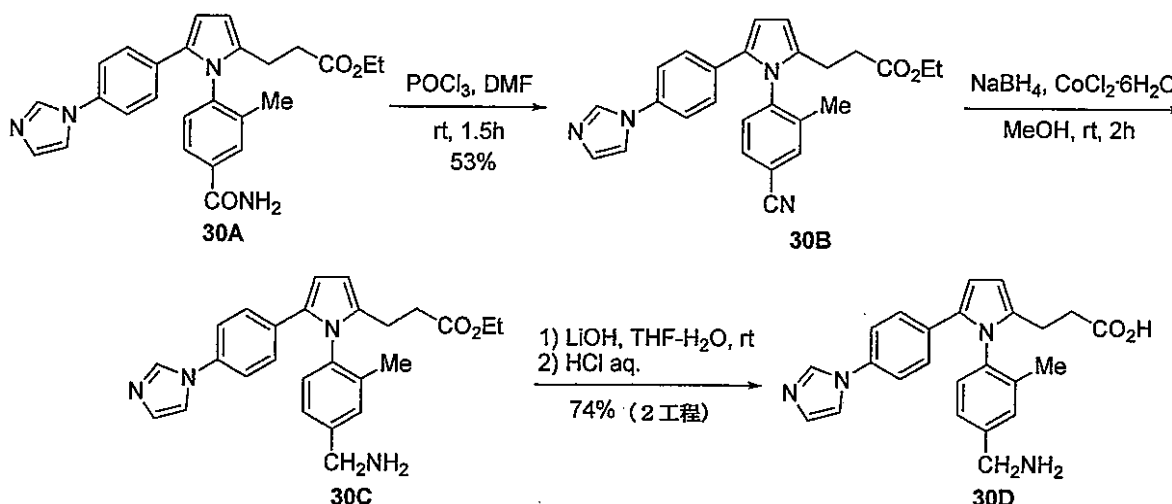
30

【 0 3 6 4 】

[00295] スキーム 3 0 : 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( アミノメチル ) - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 3 0 D ) の製造

【 0 3 6 5 】

## 【化36】



10

## 【0366】

[00296] 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30A)の合成。(30A)は、スキーム5の最初の4工程(ここでAr1=4-カルバモイル-2-メチルフェニル)に従って製造した。

20

## 【0367】

[00297] 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30B)の合成。3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30A)(2.0g, 4.52ミリモル)のDMF(9mL)溶液へPOCl<sub>3</sub>(693mg, 4.52ミリモル)を0で加えてから、室温で1.5時間攪拌した。室温へ冷却後、この反応物混合物を氷水(20mL)へ加えた。飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加えてpH=8へ調整し、酢酸エチル(50mL×4)での抽出を続けた。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)によって精製して、3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30B)(1.02g, 53%)を得た。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>425。

30

## 【0368】

[00298] 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30C)の合成。3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30B)(300mg, 0.71ミリモル)のメタノール(10mL)溶液へCoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O(337mg, 1.41ミリモル)、次いでNaBH<sub>4</sub>(137mg, 3.53ミリモル)を少量ずつ30分以内に加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。10%塩酸を加えてpH=2へ調整した。メタノールを蒸留した後で、濃NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>Oを加えてpH=8へ調整し、酢酸エチル(80mL×3)での抽出を続けた。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮して、粗製の3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30C)(300mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>428。

40

## 【0369】

[00299] 3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(

50

30D)の合成。3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(30C)(300mg)のTHF/H<sub>2</sub>O(v/v=1/1,6mL)溶液へ水酸化リチウム水和物(50.4mg,2.10ミリモル)を加えた。この溶液を室温で一晩撹拌した。THFを減圧で除去して、得られる溶液を10%塩酸でpH=6.0へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって単離し、水で濯ぎ、減圧で乾燥させ、分取用HPLCによって精製して、3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(30D)(170mg,74%)を黄色の固形物として得た。

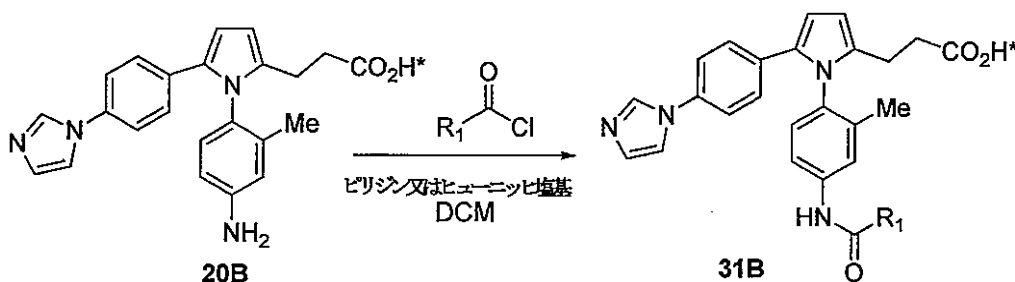
【0370】

10

[00300] スキーム31:単純なアシル化手順の代表的な実施例

【0371】

【化37】



20

【0372】

\*ある事例では、(20B)(スキーム20を参照のこと)をMeOH又はEtOHとHClで処理して、精製時に役立つエステルを製造した。これらの事例では、(31B)を記載のように製造した後で、該化合物を順相カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、必要な加水分解工程(スキーム6の最終工程を参照のこと)を続けた。以下の実施例では酸を用いるので、加水分解は必要でなかった。

【0373】

[00301] スキーム31の代表的な手順:3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-メチル-4-プロピオンアミドフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(R<sub>1</sub>=H,R<sub>2</sub>=エチル)の合成。ピリジン(1mL)及びC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COCl/DCM(v/v=1/100,4.2mL)の溶液へ(20B)(スキーム20を参照のこと)(150mg,0.389ミリモル)のピリジン(1mL)溶液を0で加えた。この混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧で除去して、得られる固形物を10%塩酸でpH=5.0へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって単離し、水で濯ぎ、減圧で乾燥させて、粗生成物を茶褐色の粉末として得た。分取用HPLCによる精製後、3-(5-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-(2-メチル-4-プロピオンアミドフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(32mg,19%)を茶褐色のオイルとして得た。

30

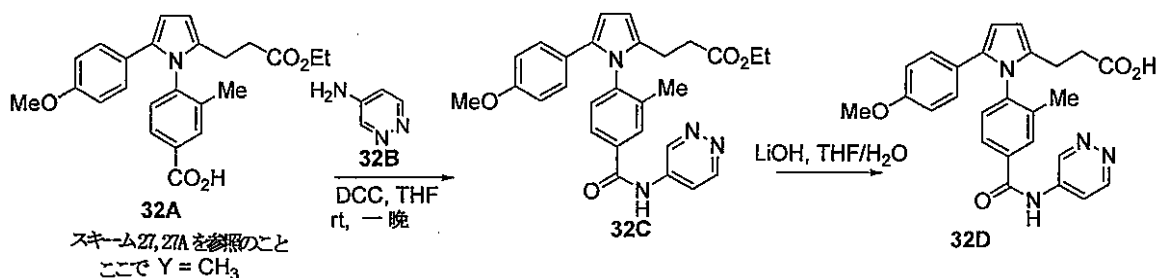
【0374】

40

[00302] スキーム32:DCCカップリング手順の代表的な実施例

【0375】

## 【化38】



## 【0376】

10

[00303] 化合物32Cの合成。THF (3 mL) 中の(32A) (200 mg, 0.49ミリモル) 及びピリダジン-4-アミン (56 mg, 0.59ミリモル) の混合物へDCC (152 mg, 0.74ミリモル) を加えて、この混合物を室温で一晩撹拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。水 (5 mL) を加えて、この混合物を酢酸エチル (5 mL x 4) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 15 : 1) によって精製して、(32C) (137 mg, 収率58%) を黄色の固形物として得た。

## 【0377】

20

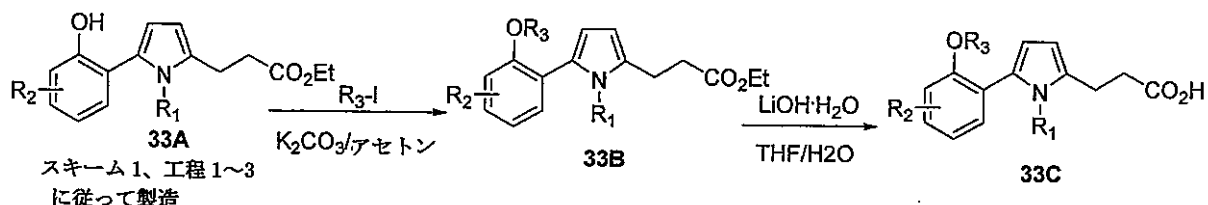
[00304] 化合物32Dの合成。スキーム5の最終工程に記載の手順に従って、(32C) の加水分解を完了させた。

## 【0378】

[00305] スキーム33 : 構造33CがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

## 【0379】

## 【化39】



30

## 【0380】

[00306] スキーム33の代表的な手順 : 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (33C, R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、R2 = 4 - クロロ、R3 = メチル) の合成

[00307] (33A, R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、R2 = 4 - クロロ) の合成。(1C) までのスキーム1 (R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、R2 = 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) に従って製造した。

## 【0381】

40

[00308] (33B, R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、R2 = 4 - クロロ、R3 = メチル) の合成。(33A) (300 mg, 0.704ミリモル) をアセトンに溶かした。炭酸カリウム (146 mg, 1.056ミリモル) とヨウ化メチル (299 mg, 2.112ミリモル) を加えて、室温で一晩撹拌した。TLCがこの反応の完了していることを示したときに、この混合物を濾過し、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (20 mL) と水 (5 mL) の間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮して、(33B, R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、R2 = 4 - クロロ、R3 = メチル) (295 mg, 収率95%) を黄色のオイルとして得た。

## 【0382】

[00309] 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - クロロ

50

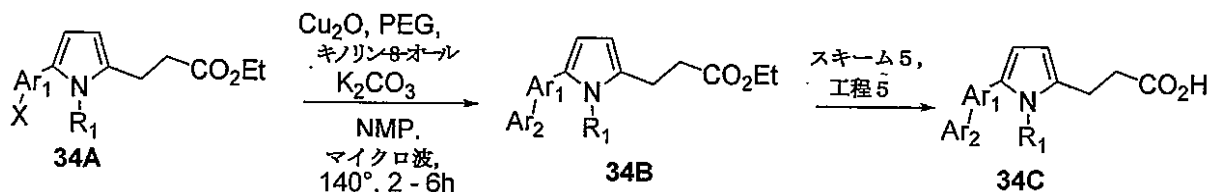
- 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (33C, R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、R2 = 4 - クロロ、R3 = メチル) の合成。スキーム 5 の最終工程に従って、加水分解を完了させた。

【0383】

[00310] スキーム 34 : 構造 34C がある GSNOR 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0384】

【化40】



10

スキーム 1、工程 1~3  
によって製造

【0385】

[00311] スキーム 34 の代表的な手順 : 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (34C, Ar1 - X = 4 - プロモフェニル、Ar2 は、2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イルであり、R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) の合成。

20

【0386】

[00312] 3 - (5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (34A, R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル、Ar1 - X = 4 - プロモフェニル) の合成。工程 1C までのスキーム 1 によって製造した。

【0387】

[00313] 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸エチル (34B, Ar1 - X = 4 - プロモフェニル、Ar2 は、2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イルであり、R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) の合成。NMP (4 mL) 中の (34A, Ar2 = 4 - プロモフェニル) (455 mg, 1.0 ミリモル) 及び 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール (合成については方法 14 を参照のこと) (324 mg, 3.0 ミリモル、3.0 当量) の混合物へ 8 - ヒドロキシキノリン (22 mg, 0.15 ミリモル、0.15 当量)、Cu<sub>2</sub>O (282 mg, 0.1 ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1.2 ミリモル)、及び PEG - 2000 (50 mg) を加えた。得られる混合物を N<sub>2</sub> 下にマイクロ波で、128 で 6.0 時間照射し、室温へ冷やして、THF (10 mL) と水 (10 mL) で希釈した。この混合物を濾過して、得られる水層を EA (30 mL x 5) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 15) によって精製して、所望の化合物 (190 mg, 収率 39%) を黄色の固形物として得た。

30

40

【0388】

[00314] 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (34C, Ar1 - X = 4 - プロモフェニル、Ar2 は、2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 1 - イルであり、R1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) の合成。スキーム 5 の最終工程に従って加水分解を完了させて、表題化合物を得た。

【0389】

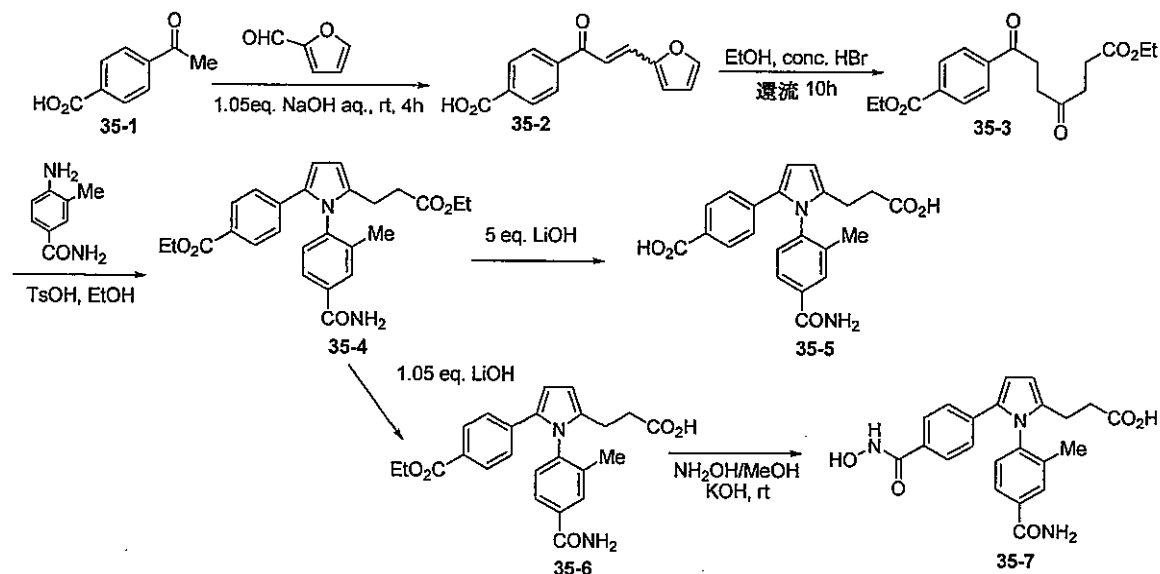
50



【00315】 スキーム 35 : 4 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) 安息香酸 ( 35 - 6 ) 及び 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( ヒドロキシカルバモイル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 35 - 8 ) の製造

【 0 3 9 0 】

【 化 4 1 】



【 0 3 9 1 】

【00316】 化合物 ( 35 - 2 ) の合成。NaOH ( 5 . 1 0 g , 1 2 7 . 6 ミリモル ) の水 ( 3 0 0 m L ) 溶液へ ( 35 - 1 ) ( 2 0 . 0 g , 1 2 1 . 6 ミリモル ) を加えた。( 35 - 1 ) の固形物を溶かした後で、2 - フルアルデヒド ( 1 1 . 7 2 g , 1 2 1 . 6 ミリモル ) を加えて、この混合物を室温で 4 時間攪拌してから、得られる固形物を濾過し、水 ( 2 0 m L x 2 ) で洗浄し、水 ( 1 2 0 m L ) に懸濁させて、10% 塩酸で pH = 3 へ酸性化して、EA ( 1 6 0 m L x 3 ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して濃縮して、( 35 - 2 ) ( 2 1 . 6 5 g , 収率 7 3 % ) を黄色の固形物として得た。

【 0 3 9 2 】

【00317】 化合物 ( 35 - 3 ) の合成。化合物 ( 35 - 2 ) ( 1 1 . 4 0 g , 4 7 . 1 ミリモル ) のエタノール ( 1 0 0 m L ) 溶液へ濃 HBr ( 3 0 m L ) を加えた。得られる混合物を 1 4 時間還流させた。エタノールを真空で蒸発させて、残渣を酢酸エチル ( 8 0 m L x 4 ) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 1 0 0 m L ) と塩水 ( 8 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EA = 1 0 : 1 ) によって精製して、( 35 - 3 ) ( 1 . 4 0 g , 収率 2 0 % ) を黄色の固形物として得た。

【 0 3 9 3 】

【00318】 化合物 ( 35 - 4 ) の合成。化合物 ( B 3 5 - 3 ) ( 1 . 8 4 5 g , 5 . 5 2 ミリモル ) の無水エタノール ( 2 0 m L ) 溶液へ 4 - アミノ - 3 - メチルベンズアミド ( 0 . 9 1 g , 6 . 0 6 ミリモル ) と TsOH ( 2 1 1 m g , 1 . 1 1 ミリモル ) を加えて、この混合物を還流下に一晚加熱した。TLC と LC - MS は、この反応が完了していることを示した。エタノールを真空で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EA = 8 : 1 ) によって精製して、( 35 - 4 ) ( 1 . 6 9 g , 収率 7 0 % ) を黄色の固形物として得た。

【 0 3 9 4 】

【00319】 4 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) 安息香酸 ( 化合物 35 - 5 ) の合成。THF / H<sub>2</sub>O / MeOH ( 5 m L , v / v = 2 / 2 / 1 ) 中の化合物 ( B 3 0 - 4 ) ( 1 4 0

10

20

30

40

50

mg, 0.31ミリモル)の混合物へ水酸化リチウム一水和物(65mg, 1.56ミリモル)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。THFを真空で蒸発させた。残渣を10%塩酸でpH=3へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって単離し、分取用HPLCによって精製して、(35-5)(70mg, 収率56%)を白色の粉末として得た。

【0395】

[00320] 化合物(35-6)の合成。THF/H<sub>2</sub>O/MeOH(10mL, v/v/v=5/4/1)中の化合物(35-5)(500mg, 1.12ミリモル)の混合物へ水酸化リチウム一水和物(49mg, 1.17ミリモル)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。THFを真空で蒸発させた。残渣を5%塩酸でpH=4へ酸性化し、濾過して、真空で乾燥させて、(35-6)(469mg, 収率100%)を白色の固形物として得た。

10

【0396】

[00321] 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(ヒドロキシカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(化合物35-7)の合成。1Mヒドロキシルアンモニウムメタノール溶液(11.2mL, 11.2ミリモル)中の化合物(35-6)(469mg, 1.12ミリモル)の混合物へ水酸化カリウム(150mg, 2.23ミリモル)を加えた。この混合物を0で4時間攪拌して、濃縮した。残渣を水(10mL)に溶かして、10%塩酸でpH=4へ酸性化した。得られる沈殿を遠心分離によって単離し、分取用HPLCによって精製して、(35-7)(130mg, 収率29%)を白色の粉末として得た。

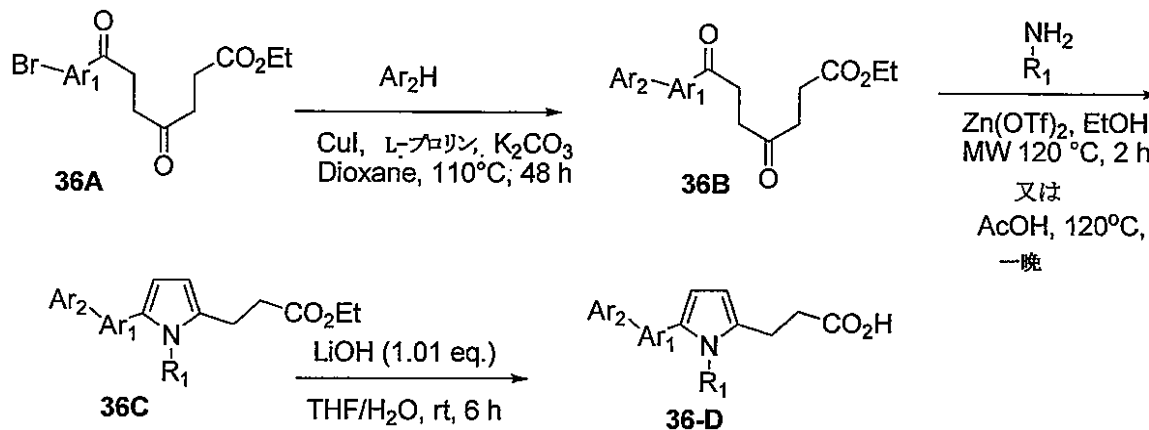
20

【0397】

[00322] スキーム36: 構造36DがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【0398】

【化42】



30

【0399】

[00323] スキーム36の代表的な手順: 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸。

40

【0400】

[00324] 4,7-ジオキソ-7-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル)ヘプタン酸エチルの合成。ジオキサン(5mL)中の7-(4-ブロモフェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(36A, ここでAr1-Br=4-ブロモフェニル、化合物5B, スキーム5も参照のこと)(1.50g, 4.4ミリモル)及びオキサゾリジン-2-オン(575mg, 6.6ミリモル)の混合物へL-プロリン(50mg, 0.44ミリモル)、CuI(42mg, 0.22ミリモル)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.22g, 8.8ミリモル)を加えた。得られる混合物をN<sub>2</sub>下に110で48時間攪

50

拌してから、蒸発させた。残渣をEA/水(40 mL/40 mL)で希釈した。この混合物を濾過して、得られる水層をEA(30 mL x 5)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、NaSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(純粋なDCM~DCM:MeOH=30:1)によって精製して、表題化合物(158 mg, 収率10%)を白色の固形物として得た。

## 【0401】

[00325] 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルの合成。4,7-ジオキソ-7-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル)ヘプタン酸エチル(158 mg, 0.43ミリモル)及び4-アミノ-3-メチルベンズアミド(130 mg, 0.68ミリモル)のEtOH(1 mL)溶液へZn(OTf)<sub>2</sub>(313 mg, 0.86ミリモル)を加えた。この混合物をマイクロ波で120℃まで2時間加熱した。減圧での蒸発後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(77 mg, 収率39%)を黄色の固形物として得た。

10

## 【0402】

[00326] 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルの合成。3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル(67 mg, 0.15ミリモル)のTHF/H<sub>2</sub>O(1 mL, v/v=1/1)溶液へ水酸化リチウム一水和物(7 mg, 0.15ミリモル)を加えた。この混合物を室温で6時間撹拌した。THFを真空で蒸発させた。残渣を5%塩酸でpH=5へ酸性化し、濃縮し、分取用TLCによって精製して、表題化合物(24 mg, 収率39%)を茶褐色の固形物として得た。

20

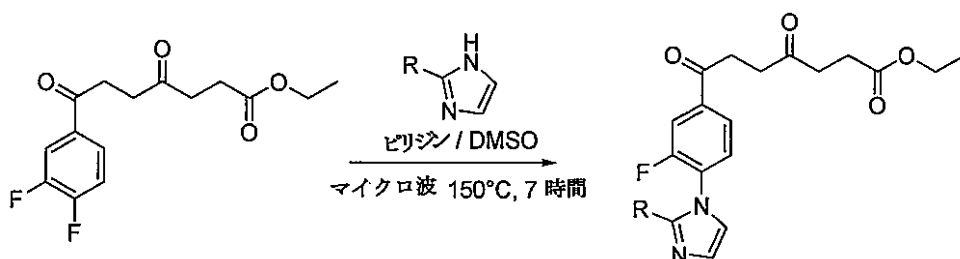
## 【0403】

[00327] スキーム36A: 化合物36B型の間mediate(上記のスキーム36)を作製するための代替法。

## 【0404】

## 【化43】

30



## 【0405】

[00328] スキーム36Aの代表的な手順: 7-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(R=H)の合成。7-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(351 mg)をDMSO(3 mL)中のイミダゾール(241 mg)及びピリジン(395 mg)で、マイクロ波加熱しながら150℃で7時間にわたり処理した。得られる混合物を水(12 mL)で希釈して、EtOAc(20 mL x 3)で抽出した。溶媒の除去後、この混合物をEtOAcで溶出させるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物: 7-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(279 mg, 68%)を淡褐色の固形物として得た。

40

## 【0406】

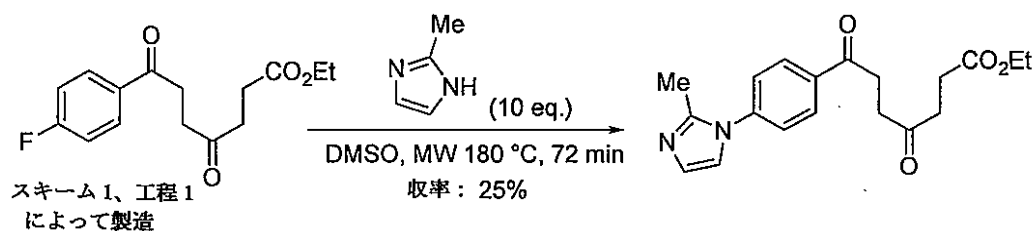
[00329] スキーム36B: 化合物36B型の間mediate(上記のスキーム36)を作製す

50

るための別の代替法。

【0407】

【化44】



10

【0408】

[00330] スキーム36Bの代表的な手順：7-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチルの合成。7-(4-フルオロフェニル)-4,7-ジオキソヘプタン酸エチル(2.00g, 7.1ミリモル)と2-メチル-1H-イミダゾール(7.0g, 86ミリモル)をDMSO(4mL)中へ取った。この混合物をマイクロ波で、180℃まで72分間加熱した。水(100mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(40mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM~DCM:MeOH=25:1)によって精製して、表題化合物(660mg, 収率25%)を濃褐色の固形物として得た。

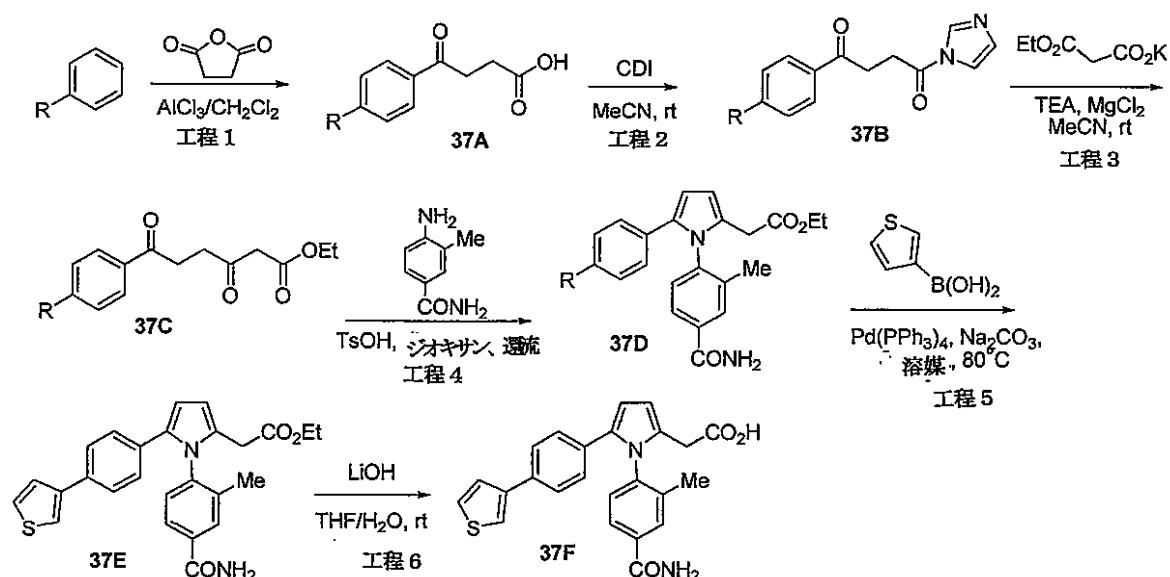
20

【0409】

[00331] スキーム37：2-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)酢酸の製造

【0410】

【化45】



30

40

【0411】

[00332] 工程1：4-(4-プロモフェニル)-4-オキソブタン酸(37A, R = Br)の合成。無水三塩化アルミニウム(29.1g, 218ミリモル)をジクロロメタン(120mL)に懸濁させて、0℃へ冷やした。プロモベンゼン(35.1g, 224ミリモル)を慎重に加えた。添加が完了したときに、無水コハク酸(10.0g, 100ミリモル)を10分量で慎重に加えた。次いで、この混合物を室温へ温めて、4時間攪拌した。TLCは、この反応が完了していることを示し、6N HCl(50mL)を滴下した。固形物を濾過し、蒸留水(10mL×2)で洗浄し、真空で乾燥させて、(37A, R = Br)(22g, 収率82%)を白色の固形物として得た。

【0412】

50

【00333】 工程 2 及び 3 : 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ブタン - 1 , 4 - ジオン ( 3 7 C , R = B r ) の合成。 ( 3 7 A , R = B r ) ( 5 . 0 0 g , 1 8 . 6 ミリモル ) の無水 Me C N ( 5 0 m L ) 溶液へ C D I ( 3 . 9 1 g , 2 4 . 2 ミリモル ) を加えた。この溶液を室温で 2 時間攪拌すると赤くなって、 ( 3 7 B , R = B r ) を得て、これを精製せずに次の工程に使用した。 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸カリウム ( 6 . 3 2 g , 3 7 . 2 ミリモル ) の無水 Me C N ( 2 0 0 m L ) 懸濁液へ T E A ( 5 . 6 3 g , 5 5 . 8 ミリモル ) と無水二塩化マグネシウム ( 5 . 3 g , 5 5 . 8 ミリモル ) を 0 で徐々に加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌して、これへ ( 3 7 B , R = B r ) の溶液を分量で加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。揮発物質を減圧で除去して残渣を E A ( 2 5 0 m L ) に溶かし、水 ( 5 0 m L x 2 ) と塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、 Na <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E : E A = 3 : 1 ) によって精製して、 6 - ( 4 - プロモフェニル ) - 3 , 6 - ジオキソヘキサン酸エチル ( 3 7 C , R = B r ) ( 5 . 3 g , 収率 8 8 % ) を茶褐色の固形物として得た。

【 0 4 1 3 】

【00334】 工程 4 : 2 - ( 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) 酢酸エチル ( 3 7 D , R = B r , A r 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) の合成。 ( 3 7 C , R = B r ) を、スキーム 1 の工程 3 に従って、異なる溶媒のジオキサンを用いて 4 - アミノ - 3 - メチルベンズアミドとともに環化した。

【 0 4 1 4 】

【00335】 工程 5 : 2 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( チオフェン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) 酢酸エチル ( 3 7 E , R = B r , A r 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) の合成。 ( 3 7 D , R = B r , A r 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) 及びチオフェン - 3 - イルボロン酸でのカップリングをスキーム 6、工程 6 に記載の条件下で実施して、 ( 3 7 E , R = B r , A r 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) を得た。

【 0 4 1 5 】

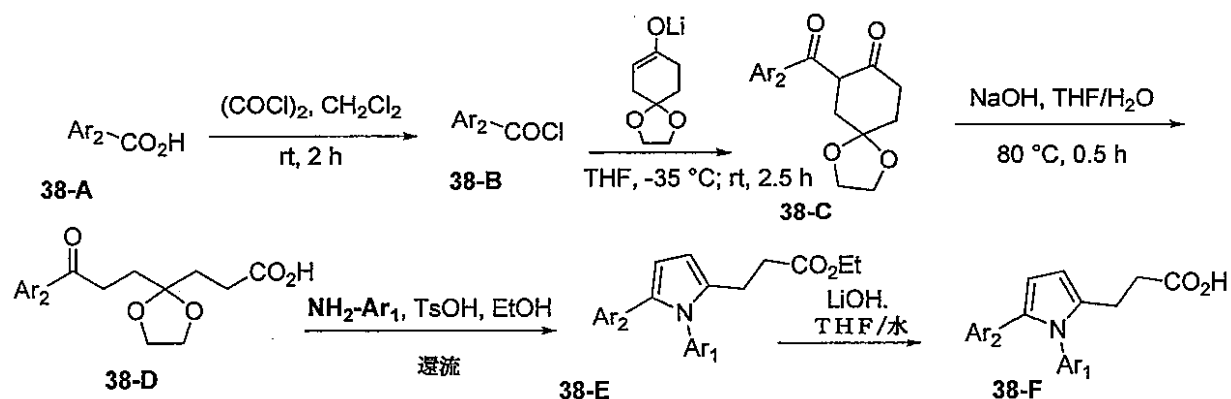
【00336】 工程 6 : 2 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ( チオフェン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) 酢酸 ( 3 7 F , R = B r , A r 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) の合成。 ( 3 7 E ) の加水分解をスキーム 5 の最終工程に従って実施して、所望の化合物 ( 3 7 F , R = B r , A r 1 = 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) を得た。

【 0 4 1 6 】

【00337】 スキーム 3 8 : 構造 3 8 F がある G S N O R 阻害剤を製造するための一般的なスキーム

【 0 4 1 7 】

【化 4 6 】



【 0 4 1 8 】

【00338】 スキーム 38 の代表的な手順：3 - (5 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸の合成。

【0419】

【00339】 塩化 5 - プロモフラン - 2 - カルボニルの合成。0 で、5 - プロモフラン - 2 - カルボン酸 (3.00 g, 15.7 ミリモル) の DCM (30 mL) 攪拌溶液へ二塩化オキサリル (4.50 mL, 47.1 ミリモル) を滴下した。次いで、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC と LC-MS は、出発材料を示さなかった。揮発物質を減圧で除去して、残留した黄色の固形物 (3.20 g, 定量的) をさらに精製せずに使用した。

10

【0420】

【00340】 7 - (5 - プロモフラン - 2 - カルボニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オンの合成。N<sub>2</sub> 下に約 -35 で、1, 4 - シクロヘキサジオンモノエチレンアセタール (2.57 g, 16.5 ミリモル) の THF (30 mL) 攪拌溶液へ LHMDs の溶液 (THF 中 20%, 1.8 mL, 18.8 ミリモル) を約 1 時間にわたり加えた。さらに 1 時間攪拌した後で、得られた溶液を、塩化 5 - プロモフラン - 2 - カルボニル (3.20 g, 15.7 ミリモル) の THF (30 mL) 溶液へ約 -35 で約 0.5 時間にわたり滴下してから、冷却せずに約 1 時間攪拌した。上記の溶液へ NaOH 溶液 (300 mL の水中 2.51 g, 62.8 ミリモル) を加えて、得られる混合物を還流下にさらに 0.5 時間加熱した。揮発物質を減圧で除去してから、0 ~ 10 で水相を 6 N HCl で pH = 5 へ酸性化して、濾過した。回収した固形物を真空で乾燥させてから、エタノールより再結晶させて、7 - (5 - プロモフラン - 2 - カルボニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オン (2.02 g, 36%) を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに使用した。

20

【0421】

【00341】 3 - (2 - (3 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロパン酸の合成。7 - (5 - プロモフラン - 2 - カルボニル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オン (2.00 g, 5.78 ミリモル)、4 - アミノ - 3 - メチルベンズアミド (1.04 mg, 6.90 ミリモル)、及び TsOH (100 mg, 0.578 ミリモル) を EtOH (20 mL) 中へ取った。得られた混合物を加熱して 6 1 時間還流させた。減圧での蒸発後、この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA : PE = 1 : 1) によって精製して、3 - (2 - (3 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロパン酸 (760 mg, 収率 : 30%) を黄色の固形物として得た。

30

【0422】

【00342】 3 - (5 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸の合成。3 - (2 - (3 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) プロパン酸 (100 mg, 0.224 ミリモル) の THF / H<sub>2</sub>O (v/v = 2/1, 1.5 mL) 溶液へ水酸化リチウム一水和物 (19 mg, 0.449 ミリモル) を加えた。この溶液を室温で 8 時間攪拌した。THF を減圧で除去し、得られる水溶液を分取用 HPLC によって精製して、3 - (5 - (5 - プロモフラン - 2 - イル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (45 mg, 収率 48%) を灰色の固形物として得た。

40

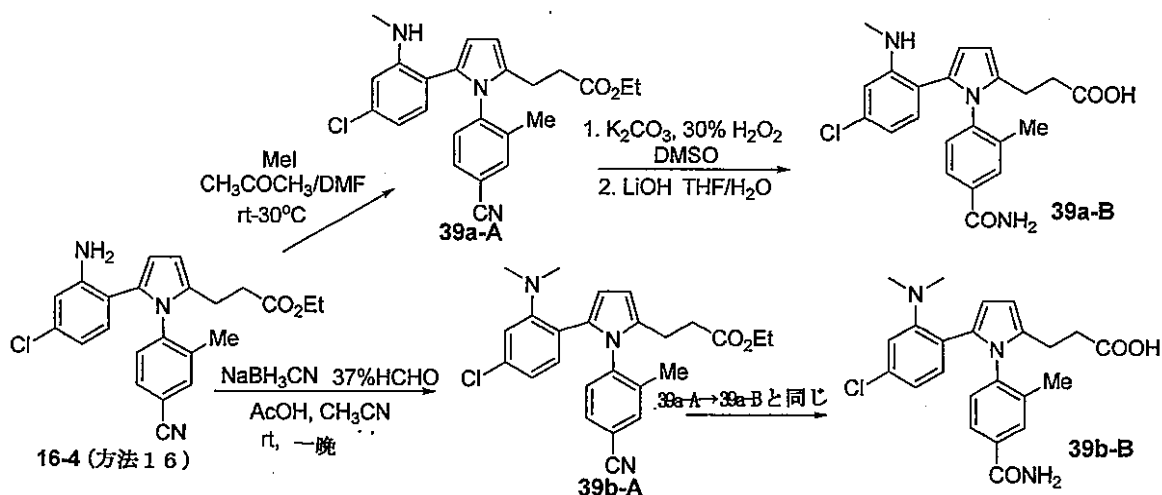
【0423】

【00343】 スキーム 39 : 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - クロロ - 2 - (メチルアミノ)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸及び 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - クロロ - 2 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸の製造

【0424】

50

## 【化47】



10

20

30

40

## 【0425】

[00344] (39a-A)の合成。アセトン(5 mL)中の(16-4)(方法16)(200 mg, 0.419ミリモル)の混合物へMeI(118 mg, 0.838ミリモル)を加えた。DMF(5 mL)を加えた後で、室温で一晩撹拌した。この混合物を30まで一晩加熱した。この溶液を濃縮して水(15 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL x 4)で抽出した。有機相を分離させて乾燥させ、分取用TLC(PE:EA=1:1)で精製して、(39a-A)(104 mg, 51%)を黄色のオイルとして得た。

## 【0426】

[00345] (39a-B)の合成。スキーム6の最後の2工程(工程7及び8)に記載の手順に従って、最終生成物を分取用HPLCで精製した。

## 【0427】

[00346] (39b-A)の合成。CH<sub>3</sub>CN(5 mL)中の(16-4)(方法16)(200 mg, 0.419ミリモル)、NaBH<sub>3</sub>CN(53 mg, 0.838ミリモル)、37% HCHO(1.5 mL, 2.095ミリモル)の混合物へAcOH(0.5 mL)を加えた。室温で一晩撹拌後、この溶液を濃縮して水(15 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL x 4)で抽出した。有機相を分離させて乾燥させ、分取用TLC(PE:EA=1:1)で精製して、(39b-A)(97 mg, 49%)を黄色のオイルとして得た。

## 【0428】

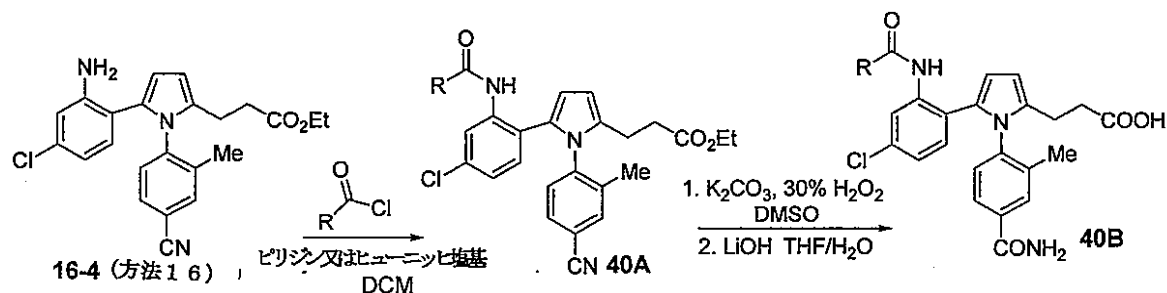
[00347] (39b-B)の合成。スキーム6の最後の2工程(工程7及び8)に記載の手順に従って、最終生成物を分取用HPLCで精製した。

## 【0429】

[00348] スキーム40: 構造40BがあるGSNOR阻害剤を製造するための一般的なスキーム

## 【0430】

## 【化48】



## 【0431】

[00349] (40A)の合成: スキーム31に記載の方法を参照のこと。

50

## 【 0 4 3 2 】

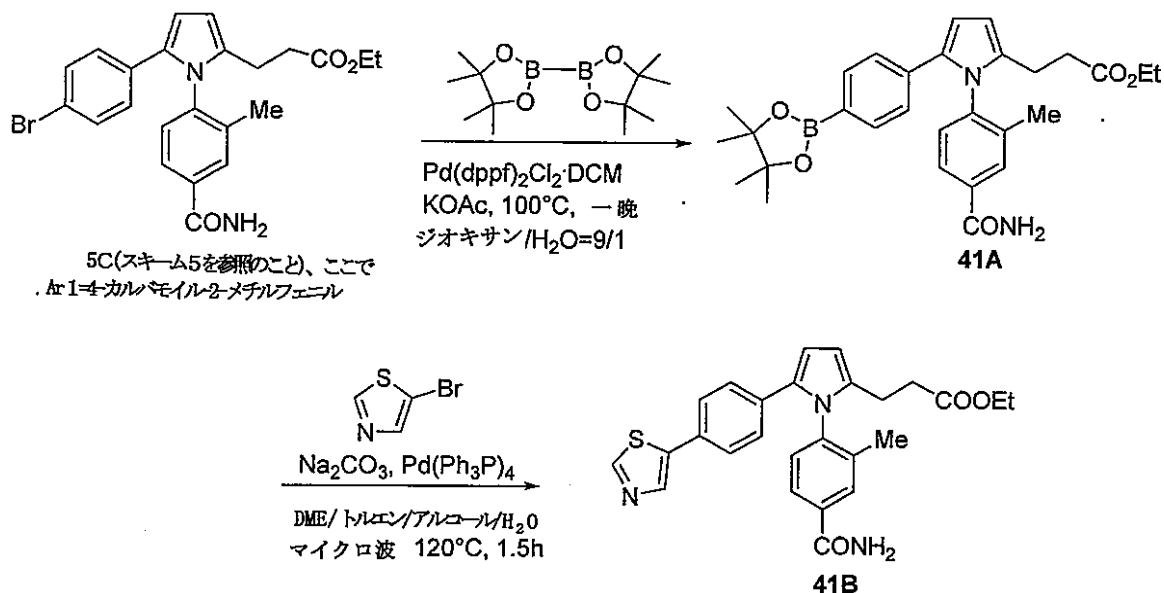
[00350] (40B)の合成：スキーム6の最後の工程（工程7及び8）に記載の方法論を参照のこと。

## 【 0 4 3 3 】

[00351] スキーム41：3 - (1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 5 - (4 - (チアゾール - 5 - イル)フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸エチル(41B)の製造

## 【 0 4 3 4 】

## 【化49】



## 【 0 4 3 5 】

[00352] 化合物(41A)。(5C)(900mg, 2ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(609mg, 2.4ミリモル)、KOAc(344mg, 4ミリモル)、及びPd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·DCM(326mg, 0.4ミリモル)のジオキサン/H<sub>2</sub>O(v/v=9/1)溶液を100で一晚撹拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物を蒸発させて、茶褐色のオイルを得た。水(6mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)によって精製して、(41A)(730mg, 73%)を黄色のオイルとして得た。

30

## 【 0 4 3 6 】

[00353] 化合物(41B)。(41A)(1.00当量)、5-プロモチアゾール(0.92当量)、及び重炭酸ナトリウム(3.15当量)の溶媒(DME/H<sub>2</sub>O/トルエン/EtOH=10/1/6/3, 4mL)懸濁液へPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.2当量)を加えた。この反応物を脱気し、窒素でパージして加熱して、5時間還流させた。TLCは、この反応が完了していることを示した。水(4mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=15:1)によって精製して、(41B)を無色のオイルとして得た。

40

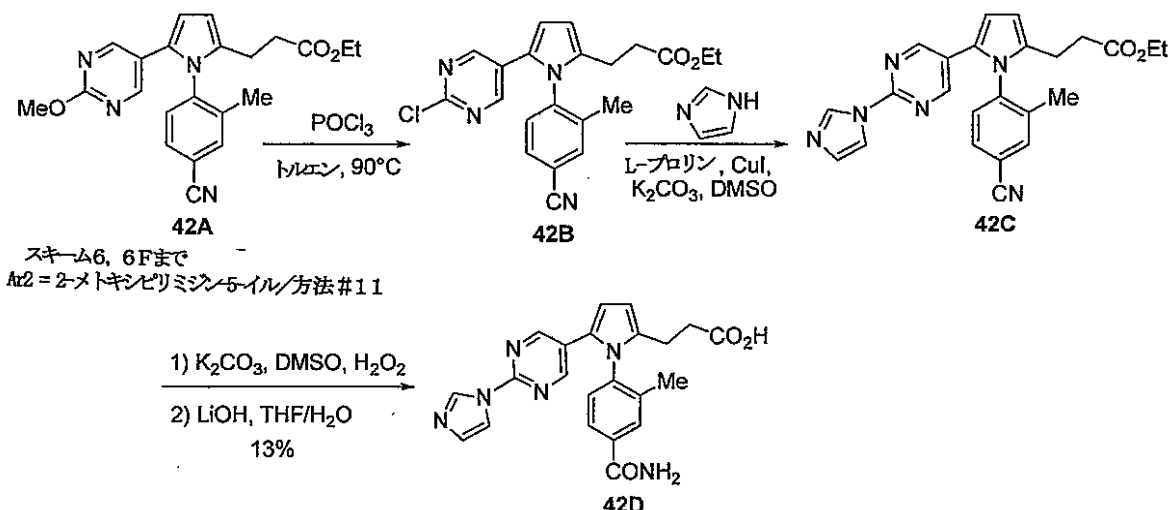
## 【 0 4 3 7 】

[00354] スキーム42：3 - (5 - (2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル)プロパン酸の製造

## 【 0 4 3 8 】



## 【化50】



10

## 【0439】

[00355] (42A)の合成。方法11に記載のボロン酸中間体を使用して、(6F)までのスキーム6(ここでAr2 = 2-メトキシピリミジン-5-イル)に従った。

## 【0440】

[00356] (42B)の合成。(42A)(500mg, 1.03ミリモル)のトルエン(5mL)溶液へ $POCl_3$ (0.3mL, 6.0ミリモル)を0で加えてから、90で一晩攪拌した。室温へ冷却後、この反応物混合物を氷水(20mL)へ加えた。飽和 $Na_2CO_3$ を加えてpH = 7に調整して、酢酸エチル(50mL x 4)で抽出した。合わせた有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1)によって精製して、(42B)(145mg, 30%)を黄色の固形物として得た。

20

## 【0441】

[00357] (42C)の合成。(5C)の(5D)への変換を伴うスキーム5に記載のカップリング手順に従った。

## 【0442】

[00358] (42D)の合成。スキーム6の最終の2工程(6F~6H)に従って、所望の化合物: 3-(5-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸を得た。

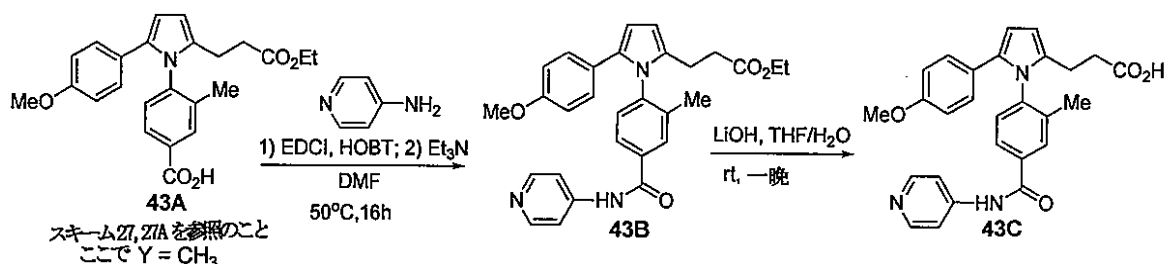
30

## 【0443】

[00359] スキーム43: 3-(5-(4-メトキシフェニル)-1-(2-メチル-4-(ピリジン-4-イルカルバモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸の製造

## 【0444】

## 【化51】



40

## 【0445】

[00360] 化合物(43B)の合成。(43A)(500mg, 1.23ミリモル)を

50

DMF (7 mL) に溶かした。EDCI (592 mg, 1.85 ミリモル) と HOBt (250 mg, 1.85 ミリモル) を加えて攪拌して、得られる混合物を 50 で 1 時間攪拌した。次いで、ピリジン - 4 - アミン (121 mg, 1.29 ミリモル) を加えた。50 で一晩の連続攪拌の後で、塩水 (30 mL) を加えて、得られる混合物を酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL x 2) と塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、分取用 TLC (MeOH : ジクロロメタン = 1 : 15) によって精製して、(43B) (243 mg, 収率 41%) を黄色の固形物として得た。

【0446】

[00361] 化合物 (43C) の合成。スキーム 5 の最終工程に記載の手順に従って、(43B) の加水分解を完了させた。

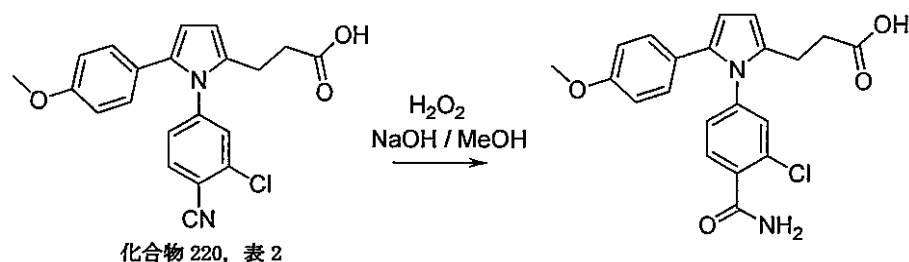
10

【0447】

[00362] スキーム 44 : 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸の製造 :

【0448】

【化 5 2】



20

【0449】

[00363] 8 mL のバイアルに 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50 μL)、3N NaOH (0.15 mL)、及び MeOH (0.125 mL) の混合物をロードした。この混合物へ 3 - [1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] プロパン酸 (40 mg, 0.105 ミリモル) を室温で加えた。この反応混合物を室温で 45 分間攪拌すると、TLC は、出発材料が消費されたことを示した。この反応混合物を水で希釈し、pH = 2 へ酸性化し、10 分間攪拌して、濾過して取った。この固形物を水で洗浄し、乾燥させて、30 mg の 3 - (1 - (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (収率 73%) を得た。

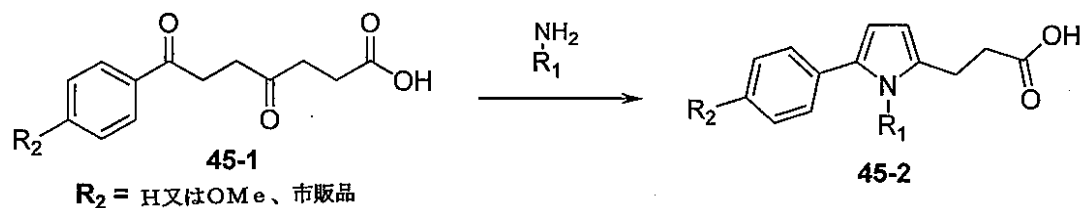
30

【0450】

[00364] スキーム 45 : 構造 45 - 2 がある GSNOR 阻害剤を製造するための一般的なスキーム。

【0451】

【化 5 3】



40

【0452】

[00365] スキーム 45 の代表的な手順 : 3 - (1 - (4 - アセチルフェニル) - 5 - フェニル - 1H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 (45 - 2, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = 4 - アセチルフェニル) の合成。酢酸 (1.5 mL) 中の 4,7 - ジオキソ - 7 - フェニル - ヘプタン酸 (150 mg, 0.64 ミリモル) の混合物へ 4 - アミノ - アセトフェノン (8

50

7 mg, 0.64 ミリモル) を加えた。この反応は、Biotage マイクロ波イニシエータを 150 で 1 時間使用して行った。溶媒を真空で除去して粗製の混合物を得て、これを水で洗浄して濾過して取った。この固形物をエーテル/メタノール(98/2)で摩砕して、150 mg の 3-(1-(4-アセチルフェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(45-2, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = 4-アセチルフェニル)(収率 70%)を得た。

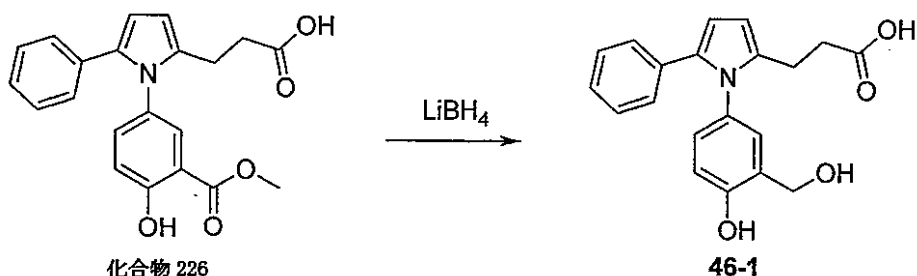
【0453】

[00366] スキーム 46 : 3-(1-(4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸の製造

【0454】

10

【化54】



【0455】

20

[00367] 3-(1-(4-ヒドロキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸(40 mg, 0.109 ミリモル)の 2 ml 無水 THF 溶液へ LiBH<sub>4</sub> (THF 中 2 M, 0.14 ml, 2.5 当量) をシリンジより 0 で加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液で冷ましてから、10% HCl 溶液を使用して pH = 2 へ酸性化した。酢酸エチルを使用して、これを数回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させて、濃縮した。この粗製物を、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)を使用する分取用 TLC によって精製した。18 mg (収率 47%) の 3-(1-(4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-5-フェニル-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸を入手した。

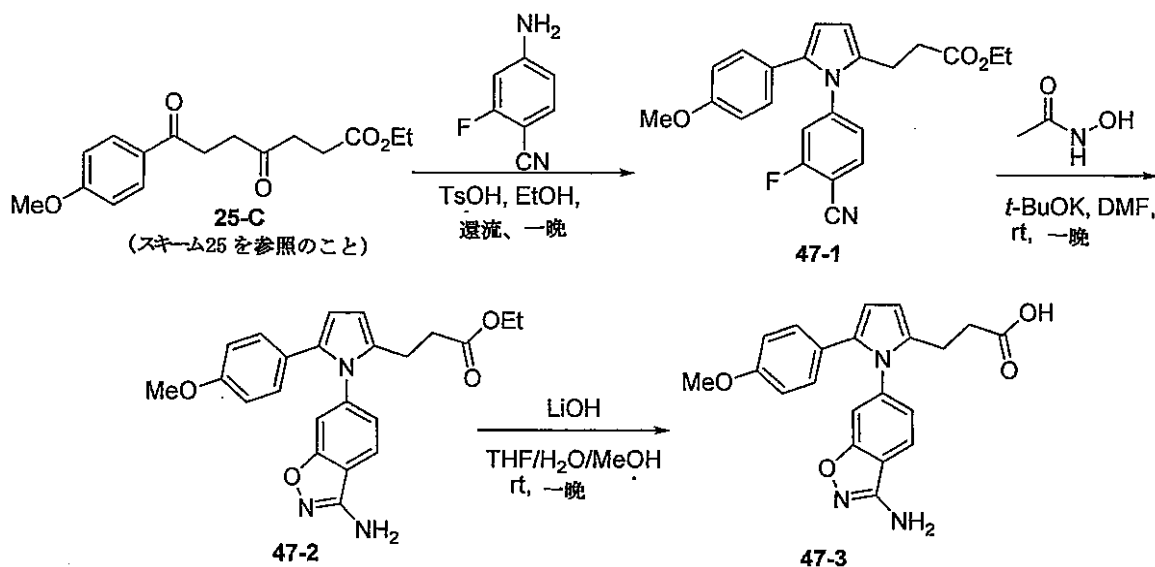
30

【0456】

[00368] スキーム 47 : 3-(1-(3-アミノベンゾ[d]イソキサゾール-6-イル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸の製造

【0457】

## 【化55】



10

## 【0458】

[00369] 3 - ( 1 - ( 4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 47 - 1 ) の合成。スキーム 1、工程 3 に記載の手順に従った。

20

## 【0459】

[00370] 3 - ( 1 - ( 3 - アミノベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 47 - 2 ) の合成。4 mL の乾燥 DMF に、アセトヒドロキサム酸 ( 57 mg , 0.765 ミリモル ) に続いてカリウム *t* - ブトキッド ( 86 mg , 0.765 ミリモル ) を周囲温度で溶かした。この混合物を 30 分間攪拌した後で、化合物 ( 47 - 1 ) ( 200 mg , 0.510 ミリモル ) を加えて、一晚攪拌した。この反応混合物を塩水 ( 30 mL ) 及び酢酸エチル ( 30 mL ) の混合物へ注いだ。有機相を分離させ、水層を EA ( 20 mL  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機相を塩水 ( 30 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EA = 1 : 1 ) によって精製して、( 47 - 2 ) ( 80 mg , 39% ) を黄色のオイルとして得た。

30

## 【0460】

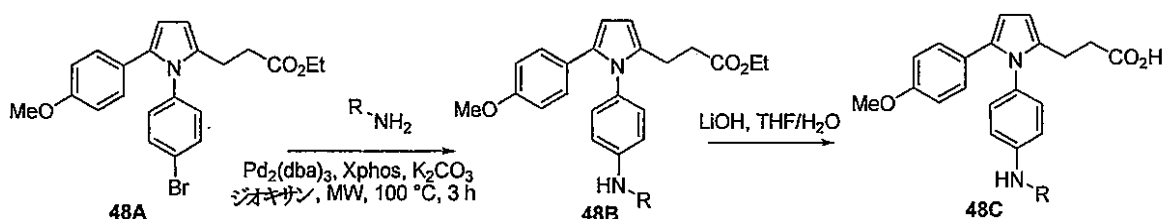
[00371] 3 - ( 1 - ( 3 - アミノベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 47 - 3 ) の合成。スキーム 25 の最終工程に記載の手順に従って、所望の生成物 ( 47 - 3 ) を得た。

## 【0461】

[00372] スキーム 48 : 構造 48 C がある GSNOR 阻害剤を製造するための一般的なスキーム。

## 【0462】

## 【化56】



40

## 【0463】

[00373] スキーム 48 の代表的な手順 : 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 48 - 3 ,  $\text{R}_2 = \text{H}$  ,  $\text{R}_1 = 4$  - アセチルフェニル ) の合成。

50

## 【0464】

[00374] 3 - ( 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 48 A ) の合成。スキーム 1、工程 1 ~ 工程 3 ( ここで R 1 = 4 - プロモフェニル、R 2 = 4 - メトキシフェニル ) によって製造した。

## 【0465】

[00375] 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 48 B , R = ピリジン - 3 - イル ) の合成。( 48 A ) ( 500 mg , 1 . 17 ミリモル )、ピリジン - 3 - アミン ( 121 mg , 1 . 28 ミリモル )、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 54 mg , 0 . 060 0 ミリモル )、X Phos ( 42 mg , 0 . 0870 ミリモル )、及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 485 mg , 3 . 50 ミリモル ) をジオキサン ( 4 mL ) 中へ取った。脱気して、窒素で再充填した後で、得られた混合物をマイクロ波で 100 まで 3 時間加熱した。減圧での蒸発後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( MeOH : DCM = 1 : 10 ) によって精製して、( 48 B , R = ピリジン - 3 - イル ) ( 344 mg , 収率 44 % ) を黄色のオイルとして得た。

10

## 【0466】

[00376] 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸 ( 48 C , R = ピリジン - 3 - イル ) の合成。スキーム 5 の最終工程に記載の手順に従って、( 48 C , R = ピリジン - 3 - イル ) ( 45 mg , 収率 14 % ) を白色の固形物として得た。

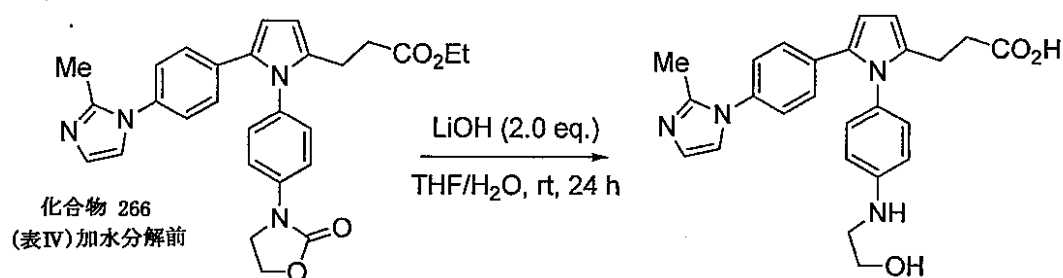
20

## 【0467】

[00377] スキーム 49 : 3 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノ ) フェニル ) - 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸の合成

## 【0468】

## 【化57】



30

## 【0469】

[00378] 3 - ( 5 - ( 4 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸エチル ( 化合物 266、表IVを参照のこと ) ( 105 mg , 0 . 22 ミリモル ) の THF / H<sub>2</sub>O ( 1 mL , v / v = 1 / 1 ) 溶液へ 2 当量の水酸化リチウム水和物 ( 19 mg , 0 . 43 ミリモル ) を加えた。この混合物を室温で 24 時間攪拌した。THF を真空で蒸発させた。残渣を 5 % 塩酸で pH = 5 へ酸性化し、濃縮し、分取用 HPLC によって精製して、表題化合物 ( 68 mg , 収率 73 % ) を茶褐色の固形物として得た。

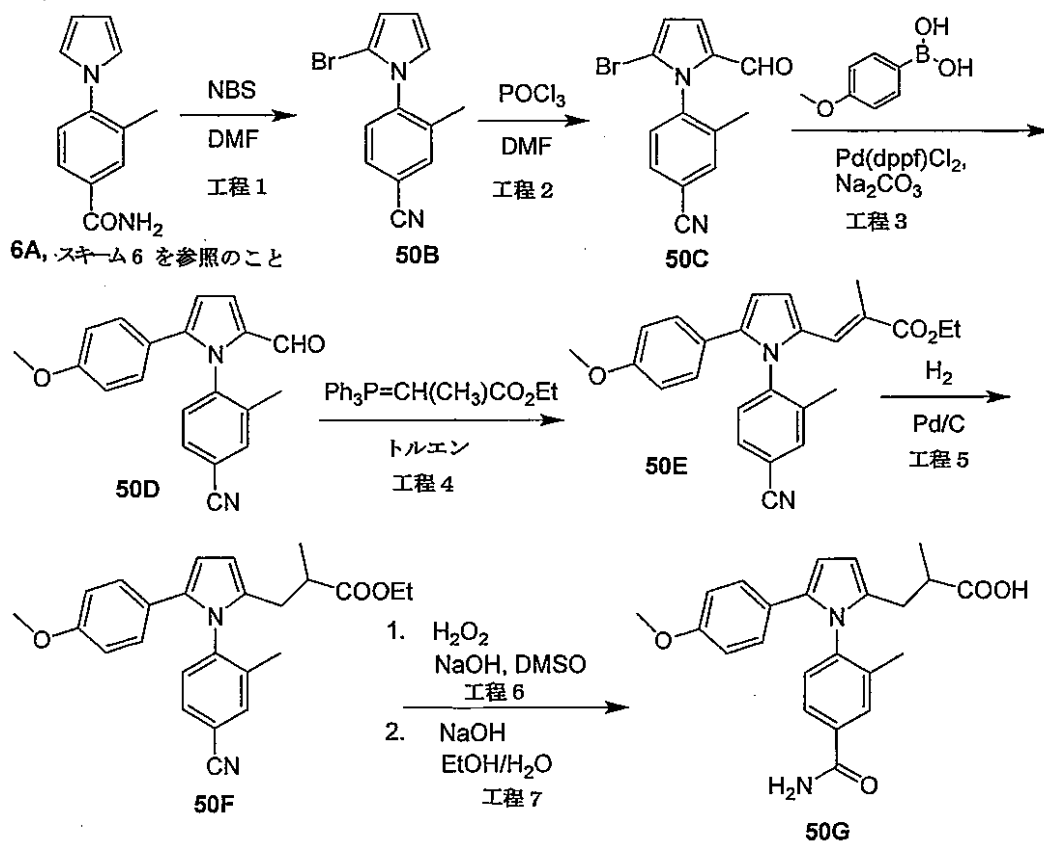
40

## 【0470】

[00379] スキーム 50 : 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸の合成

## 【0471】

## 【化 5 8】



10

20

## 【 0 4 7 2】

【00380】 工程 1: 4-(2-プロモ-1H-ピロール-1-イル)-3-メチルベンゾニトリル (50B) の合成。3-メチル-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド (6A, 合成にはスキーム 6 の第一工程を参照のこと) の DMF (5 mL) 溶液へ N-プロモスクシンイミド (177 mg, 1 ミリモル) を 0 で少量ずつ加えて、添加が完了した後で、この混合物を室温で 35 分間攪拌した。この反応混合物を水へ注いで、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (25 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲル (石油エーテル/酢酸エチル = 5:1) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(50B) (100 mg, 収率 36%) を得た。

30

## 【 0 4 7 3】

【00381】 工程 2: 4-(2-プロモ-5-ホルミル-1H-ピロール-1-イル)-3-メチルベンゾニトリル (50C) の合成。DMF (0.1 mL) をオキシ塩化リン (0.5 mL, 5.2 ミリモル) へ 0 で加えて、この混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。0 で、化合物 (50B) (100 mg, 0.36 ミリモル) の DMF (2 mL) 溶液を加えて、得られる混合物を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を氷水へ注ぎ、飽和炭酸ナトリウム水溶液で pH = 8 へ調整して、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧で濃縮した。残渣を分取用 TLC によって精製して、(50C) (60 mg, 収率 58%) を得た。

40

## 【 0 4 7 4】

【00382】 工程 3: 4-(2-ホルミル-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-1-イル)-3-メチルベンゾニトリル (50D) の合成。DME (5 mL) 及び水 (1 mL) の混合物中の化合物 (50C) (24 mg, 0.083 ミリモル)、化合物: 4-メトキシフェニルボロン酸 (15.2 mg, 0.1 ミリモル)、及び炭酸ナトリウム (17.6 mg, 0.166 ミリモル) の混合物を脱気して、[11'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (96 mg, 0.0083 ミ

50

リモル)を加えた。この反応混合物を90 で10時間加熱し、水へ注いで、酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、減圧で濃縮して、分取用TLCによって精製して、化合物(50D)(15 mg, 57%)を得た。

【0475】

【00383】 工程4: 3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)-2-メチルアクリル酸(E)-エチル(50E)の合成。トルエン(10 mL)中の化合物(50D)(300 mg, 0.9ミリモル)及びPh<sub>3</sub>P=CH(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>Et(360 mg, 0.99ミリモル)の混合物を120 で10時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル(石油エーテル/酢酸エチル=15:1)でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ph<sub>3</sub>OPのいくらかを含有する(50E)(220 mg, 収率61%)を得て、これを次の工程に直接使用した。

10

【0476】

【00384】 工程5: 3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)-2-メチルプロパン酸エチル(50F)の合成。スキーム6、工程4の記載と同じ手順に従って、3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)-2-メチルアクリル酸(E)-エチル(50E)を表題化合物(50F)へ変換した。

20

【0477】

【00385】 工程6及び工程7: 3-(1-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)-2-メチルプロパン酸(50G)の合成。スキーム6、工程7及び8の記載と同じ手順に従って、3-(1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル)-2-メチルプロパン酸エチル(50F)を表題化合物(50G)へ変換した。

【0478】

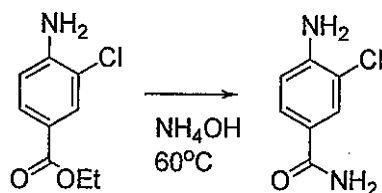
【00386】 以下の方法は、上記に記載したスキームに使用する中間体/出発材料の合成について記載する:

【00387】 方法1: 4-アミノ-3-クロロ-ベンズアミドの合成:

30

【0479】

【化59】



【0480】

【00388】 1.8 mL ピアールに4-アミノ-3-クロロ-安息香酸エチルエステル(350 mg, 1.88ミリモル)と5 mLの30% NH<sub>4</sub>OHをロードした。このピアールを密封して、この混合物を50 で3日間加熱した。この混合物を冷却して、半量へ濃縮した。この懸濁液を濾過処理し、固形物を水で洗浄して乾燥させて、200 mg(収率62.3%)の生成物を得た。

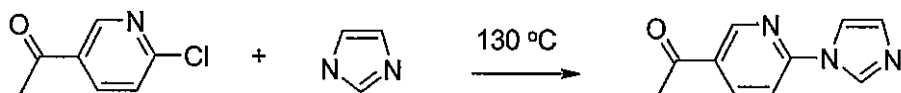
40

【0481】

【00389】 方法2: 1-(6-イミダゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)-エタノールの合成

【0482】

【化60】



【0483】

[00390] 1-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-エタノン(1.5g, 10ミリモル)を含有する25mLのバイアルへ1H-イミダゾール(3g, 50ミリモル)を室温で加えた。この混合物を120~130で2時間攪拌して、室温へ冷やした。この内容を150mLの氷水溶液へ注いで、EtOAc(3x100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3x50mL)、塩水(50mL)で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を真空で除去して粗生成物を得て、これをカラムによって精製して、所望の1-(6-イミダゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)-エタノン(1.25g, 67%)を得た。

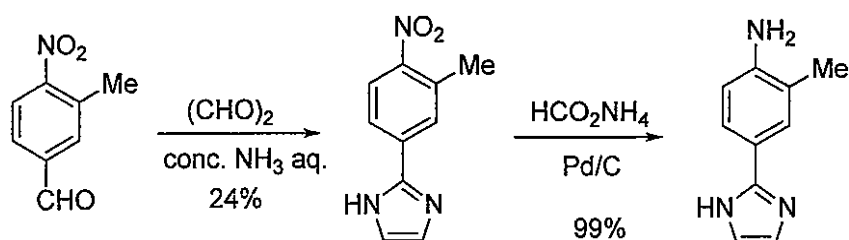
10

【0484】

[00391] 方法3: 4-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルアニリン

【0485】

【化61】



20

【0486】

[00392] 工程1: 2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾールの合成。3-メチル-4-ニトロベンズアルデヒド(1.00g, 6.06ミリモル)のTHF(6mL)溶液へ濃NH<sub>3</sub>(4mL)、MeOH(5mL)、及び40%グリオキサール(1.32g, 9.09ミリモル)を0で加えた。得られる混合物を室温で一晩攪拌して、減圧で蒸発させた。残渣を水(100mL)で濯いでから、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)によって精製して、2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(295mg, 24%)を茶褐色の固形物として得た。

30

【0487】

[00393] 工程2: 4-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルアニリンの合成。EtOH(5mL)中の2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(1.17g, 5.76ミリモル)及び10%Pd/C(0.8g)の混合物へHCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>[3.63g, 57.64ミリモル、MeOH(50mL)に溶けている]を滴下した。1時間後、TLCは、この反応が完了していることを示した。濾過して、濾液を減圧で蒸発させた。残渣をDCM(30mL)に溶かして、濾過した。濾液を濃縮して、4-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルアニリン(1.0g, 99%)を黄色の固形物として得た。

40

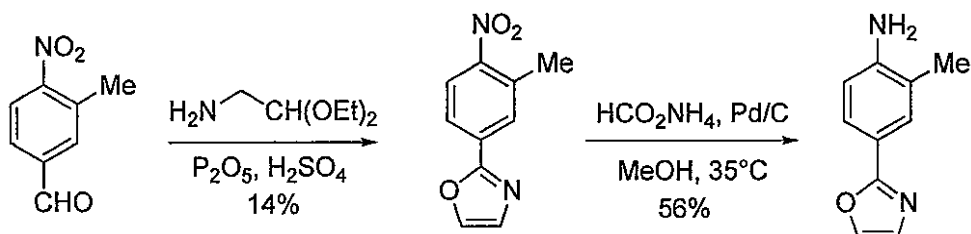
【0488】

[00394] 方法4: 2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)アニリン

【0489】



## 【化62】



## 【0490】

【00395】 工程1：2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)オキサゾールの合成。3-メチル-4-ニトロベンズアルデヒド(500mg)及びジエチルアミノアセタール(404mg, 3.03ミリモル)の混合物を115で3時間加熱した。室温へ冷却後、濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(4.2mL)を1分量で加えて、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(1.44g, 10.15ミリモル)及びH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.5mL)の混合物を5分以内に滴下した。得られる混合物を180で20分間加熱してから氷水(100mL)へ注ぎ、これをアンモニアで中和した。沈殿を濾過して、分取用TLC(PE:EA=4:1)によって精製して、2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)オキサゾール(91mg, 14%)を白色の固形物として得た。

10

## 【0491】

【00396】 工程2：2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)アニリンの合成。窒素雰囲気下に、2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)オキサゾール(50mg, 0.25ミリモル)、HCOONH<sub>4</sub>(32mg, 5.90ミリモル)、及びPd/C(10%, 13mg)をメタノール(5mL)中へ加えた。35で6時間攪拌した後で、この混合物を濾過し、濃縮し、分取用TLC(DCM)によって精製して、2-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)アニリン(24mg, 56%)を黄色の固形物として得た。

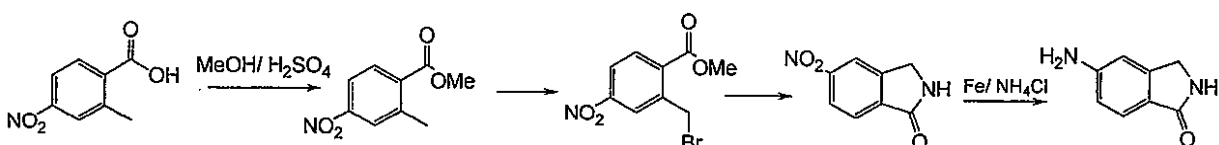
20

## 【0492】

【00397】 方法5：5-アミノ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン

## 【0493】

## 【化63】



30

## 【0494】

【00398】 工程1：2-メチル-4-ニトロ-安息香酸メチルエステルの合成。2-メチル-4-ニトロ-安息香酸(3g, 16.56ミリモル)の30mLメタノール溶液へ硫酸(95~98%, 10mL)を0で1/2時間の間ゆっくり加えた。この反応混合物を70で24時間攪拌した。混合物を冷却すると固形物が析出し、次いでこの混合物を濃縮し、50mLの水で希釈し、10分間攪拌し、濾過処理し、固形物を水で洗浄し、乾燥させて、3.08g(収率95.3%)の茶褐色の固形物(H NMRによれば純粋)を得た。

40

## 【0495】

【00399】 工程2：2-ブロモメチル-4-ニトロ-安息香酸メチルエステルの合成。2-メチル-4-ニトロ-安息香酸メチルエステル(3.08g, 15.79ミリモル)の125mL四塩化炭素溶液へNBS(3.1g, 17.38ミリモル)とAIBN(390mg, 2.38ミリモル)を加えた。この反応混合物を光下に還流で22時間加熱した。この反応混合物を冷却し、半量へ濃縮し、濾過処理し、固形物を25mLの四塩化炭素で洗浄した。濾液を濃縮して、4gの粗生成物(約20%の未反応の出発材料を含有する)を得た。これを精製せずに次の工程に使用した。

## 【0496】

50

【00400】 工程3：5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンの合成。先の工程からの粗生成物(4g)を100mlの丸底フラスコに入れてから、MeOH中7N NH<sub>3</sub>の溶液を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮して固形の残渣としてから、75mlの酢酸エチルで摩砕した。この懸濁液を濾過処理し、固形物を乾燥させて、1.8g(2工程で収率64%)の生成物(H NMRによれば純粋)を得た。

【0497】

【00401】 工程4：5-アミノ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンの合成。エタノール/水(30ml/7ml)の混合物中のFe(1.1g, 19.6ミリモル)、NH<sub>4</sub>Cl(1.5g, 28ミリモル)の懸濁液へ10mlエタノール中の5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン(1g, 5.6ミリモル)の混合物を80で加えた。この反応混合物を80で2時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過処理し、固形物を50mlエタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、50ml酢酸エチルへ取り、20mlの水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮して、約900mgの粗生成物を得た。メチルト-ブチルエーテルでの摩砕によって、400mg(収率48%)の純粋な生成物を得た。

10

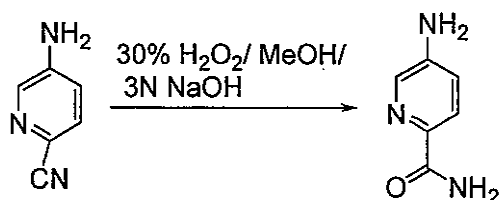
【0498】

【00402】 方法6：5-アミノ-ピリジン-2-カルボン酸アミド：

【0499】

【化64】

20



【0500】

【00403】 18mlのバイアルに30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(1ml)、3N NaOH(3ml)、及びMeOH(2.5ml)の混合物をロードした。この混合物へ5-アミノ-ピリジン-2-カルボニトリル(450mg, 3.78ミリモル)を室温に加えた。反応混合物を室温で45分間攪拌すると、TLCは、出発材料が消費されていることを示した。この混合物を水で希釈して濾過し、固形物を水で洗浄して乾燥させて、480mg(収率92%)の生成物を得た。

30

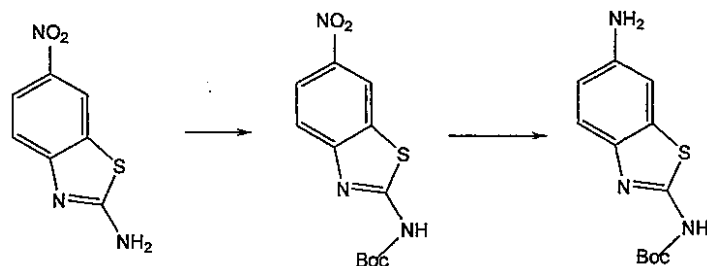
【0501】

【00404】 方法7：6-アミノ-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル：

【0502】

【化65】

40



【0503】

【00405】 工程1：6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成。100mlの丸底フラスコに2-アミノ-6-ニトロベンゾチアゾール(3g, 15.36ミリモル)と45mlのDMFをロードした。この溶液へ

50

DMAP (936 mg, 7.68ミリモル)とBOC無水物(5 g, 23ミリモル)を加えた。この溶液を90 で1時間加熱した。この混合物をそのまま室温へ冷やすと、かさ高い固形物が生成した。この懸濁液を濾過処理し、固形物を水で洗浄して乾燥させて、2.5 gの生成物を得た。濾液を半量へ濃縮し、MeOHで希釈した。さらなる固形物が析出した。この懸濁液を濾過処理し、固形物を水で洗浄して乾燥させて、1 gの生成物(全量3.5 g, 収率87.5%)を得た。

【0504】

[00406] 工程2: 6-アミノ-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成。250 mLの丸底フラスコに6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.2 g, 4ミリモル)と20 ml THFをロードした。この溶液へ10% Pd/C(400 mg, 0.37ミリモル)を加えた。この反応混合物を30~40 psiで約2時間撹拌した。混合物を50 mlのTHFで希釈し、セライトパッドに通して濾過処理し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、600 mg(収率60%)の生成物を得た。

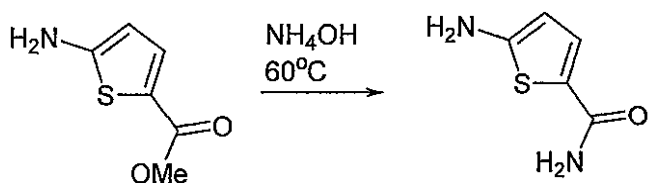
10

【0505】

[00407] 方法8: 5-アミノ-チオフェン-2-カルボン酸アミド

【0506】

【化66】



20

【0507】

[00408] 18 mlのバイアルに5-アミノ-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(250 mg, 1.59ミリモル)と5 mLの30%  $\text{NH}_4\text{OH}$ をロードした。このバイアルを密封して、この混合物を60 で24時間加熱した。この混合物を冷却して濃縮して、200 mg(収率47.4%)の粗生成物を得た。

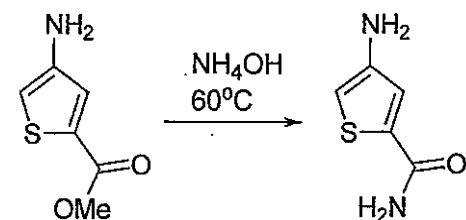
【0508】

[00409] 方法9: 4-アミノ-チオフェン-2-カルボン酸アミド

30

【0509】

【化67】



【0510】

[00410] 方法8の記載と同じ手順に従った。

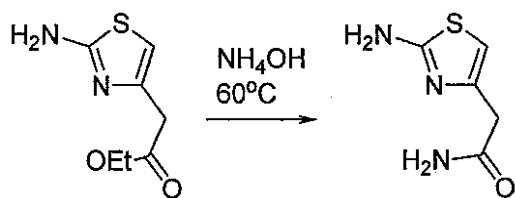
40

【0511】

[00411] 方法10: 2-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-アセトアミドの合成

【0512】

## 【化68】



## 【0513】

[00412] 1.8 mLのバイアルに(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-酢酸エチルエステル(500 mg, 2.68ミリモル)と5 mLの30%  $\text{NH}_4\text{OH}$ をロードした。このバイアルを密封して、この混合物を50 で3日間加熱した。この混合物を冷却して、半量へ濃縮した。この懸濁液を濾過処理し、固形物を水で洗浄して乾燥させて、200 mg(収率47.4%)の生成物を得た。

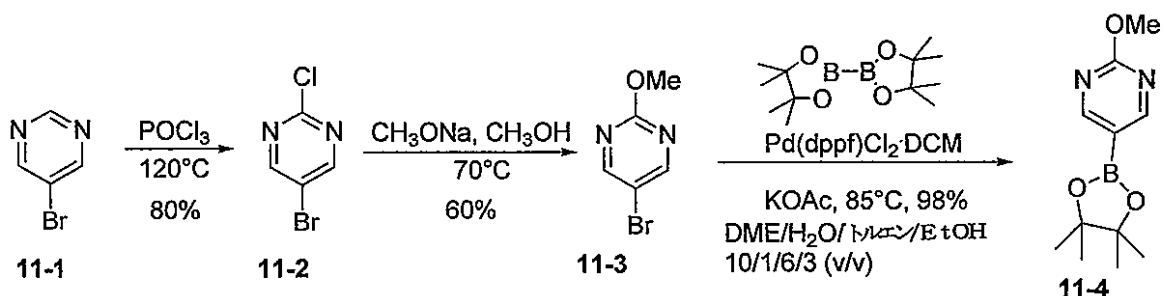
10

## 【0514】

[00413] 方法11: 2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジンの合成

## 【0515】

## 【化69】



20

## 【0516】

[00414] 化合物(11-2)の合成。化合物(11-1)(5.0 g, 2.86ミリモル)を $\text{POCl}_3$ (15 mL)へ0 で10分の間少量ずつ加えた。この反応混合物を120 で4時間攪拌してから室温へ冷やして、氷水(100 mL)へ加えた。飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を加えて $\text{pH} = 7$ へ調整して、酢酸エチル(200 mL x 4)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過して、濃縮して(11-2)(4.50 g, 80%)を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

## 【0517】

[00415] 化合物(11-3)の合成。(11-2)(2.0 g, 10ミリモル)のメタノール(15 mL)溶液へ $\text{CH}_3\text{ONa}$ (2.16 g, 40ミリモル)を加えた。得られる混合物を70 で一晩攪拌した。メタノールを真空で蒸発させた。この残渣へ水(10 mL)を注意深く加えて、この混合物を酢酸エチル(300 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過して濃縮して、(11-3)(1.17 g, 60%)を黄色の固形物として得た。

40

## 【0518】

[00416] 化合物(11-4)の合成。(11-3)(800 mg, 4.26ミリモル)及び酢酸カリウム(1.25 g, 12.77ミリモル)の溶媒( $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}/\text{トルエン}/\text{EtOH} = 10/1/6/3$ , 7 mL)溶液へ $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (700 mg, 0.85ミリモル)とビス(ピナコラート)ジボロン(2.44 g, 9.6ミリモル)を加えた。脱気して、窒素で再充填した後で、この反応混合物を85 で一晩攪拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。室温へ冷却後、水(10 mL)を加えて、酢酸エチル(30 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 5:1)によって精製して、(11-4)(1.0 g, 98%)を黄色の固形物として得た。

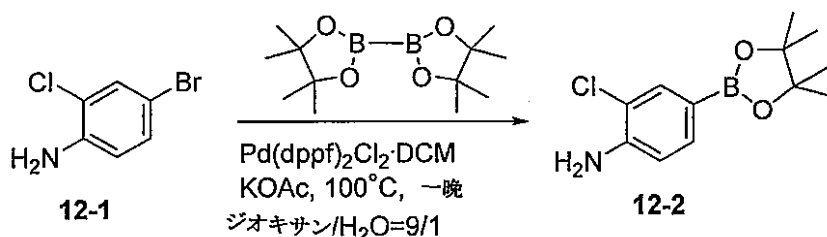
50

【0519】

[00417] 方法12: 2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンの合成

【0520】

【化70】



10

【0521】

[00418] 化合物(12-2)。(12-1)(12.3g, 0.06ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(18.3g, 0.072モル)、KOAc(11.75g, 0.12ミリモル)、及びPd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·DCM(2.0g, 2.45ミリモル)のジオキサン/H<sub>2</sub>O(v/v=9/1, 100mL)溶液を80で一晩撹拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。この混合物を蒸発させて、茶褐色のオイルを得た。水(60mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)によって精製して、(12-2)(9.1g, 60%)を黄色の固形物として得た。

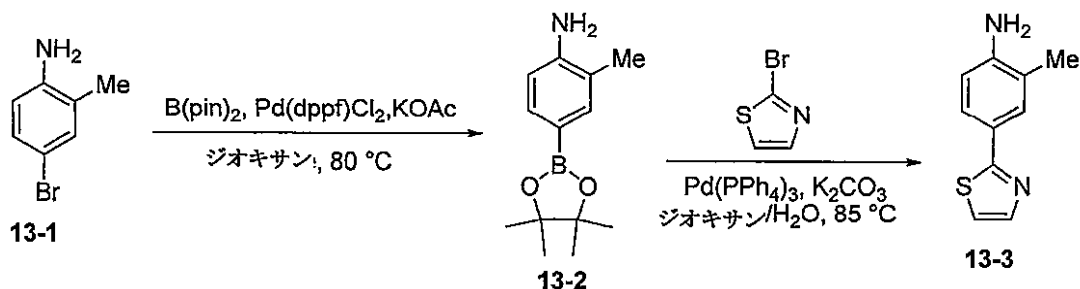
20

【0522】

[00419] 方法13: 2-メチル-4-(チアゾール-2-イル)アニリンの合成

【0523】

【化71】



30

【0524】

[00420] 化合物(13-2)。ジオキサン(4mL)中の4-プロモ-2-メチルベンゼンアミン(500mg, 2.69ミリモル)、KOAc(1.32g, 13.4ミリモル)、及びビス(ピナコラート)ジボロン(2.05mg, 8.0ミリモル)の混合物へPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(110mg, 0.134ミリモル)を加えた。脱気して、窒素で再充填した後で、この混合物を85で16時間還流させた。TLCは、この反応が完了していることを示した。水(20mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM)によって精製して、(13-2)(485mg, 収率77%)を白色の固形物として得た。

40

【0525】

[00421] 化合物(13-3)。混合溶媒(ジオキサン/H<sub>2</sub>O=2/1, 15mL)中の(13-2)(257mg, 1.57ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(653mg, 4.7ミリモル)、及び2-プロモチアゾール(367mg, 1.57ミリモル)の混合物へPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(182mg, 0.157ミリモル)を加えた。脱気して、窒素で再充填した後で、この混合物を85で11時間還流させた。TLCは、この反応が完了して

50

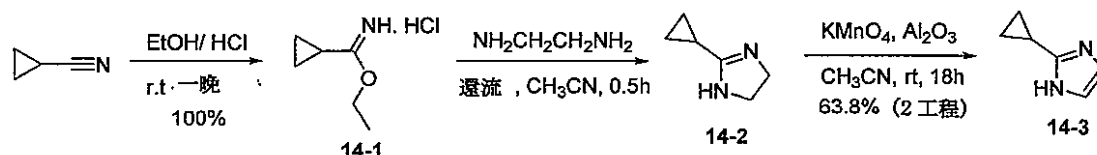
いることを示した。水(10 mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:アセトン=10:1)によって精製して、(13-3)(229 mg, 収率76%)を黄色のオイルとして得た。

【0526】

[00422] 方法14: 2-シクロプロピル-1H-イミダゾールの合成

【0527】

【化72】



10

【0528】

[00423] 化合物(14-1)。シクロプロパンカルボニトリル(2.68 g, 40ミリモル)の30 mLのHCl(ジオキサン中4N)溶液へ乾燥エタノール(1.84 g, 40ミリモル)を加えて、室温で一晩攪拌した。次いで、PE(50 mL)を加えて、この混合物を濾過した。濾過ケーキをPE(50 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、白色の固形物(5.98 g, 収率100%)を得た。

【0529】

[00424] 化合物(14-2)。CH<sub>3</sub>CN(50 mL)中の(14-1)(2.50 g, 16.7ミリモル, 1.0当量)の混合物へエタン-1,2-ジアミン(1.2 g, 20.1ミリモル, 1.2当量)を加えた。この混合物を還流下に0.5時間加熱して、室温へ冷やした。この反応混合物を真空中で濃縮して、(14-2)(2.17 g)を白色の固形物として得て、これを精製せずに次の工程に使用した。

20

【0530】

[00425] 化合物(14-3)。CH<sub>3</sub>CN(50 mL)中の(14-2)(2.17 g, 16.7ミリモル, 1.0当量)の混合物へKMnO<sub>4</sub>(1.58 g, 66.8ミリモル, 4.0当量)とシリカゲル(10.0 g, 200~300メッシュ)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌して、この溶液へメタノール(約5 mL)を加えた。この混合物を濾過し、真空中で濃縮して、(14-3)(1.15 g, 2工程で収率64%)を白色の固形物として得た。

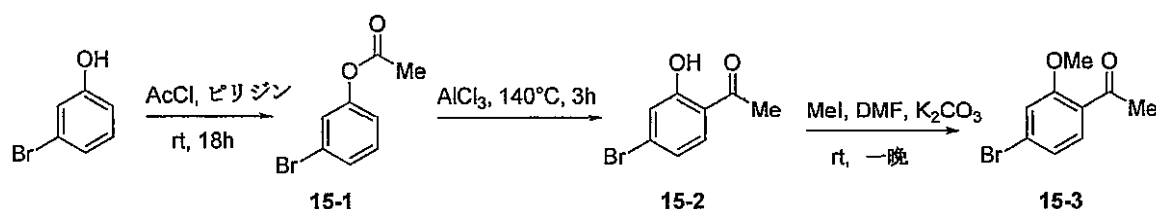
30

【0531】

[00426] 方法15: 1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)エタノールの合成

【0532】

【化73】



40

【0533】

[00427] 化合物(15-1)。ピリジン(200 mL)及びジクロロメタン(100 mL)中の3-ブロモフェノール(50 g, 0.29モル)の攪拌懸濁液へ塩化アセチル(25 mL, 0.35モル)を0で滴下して、この混合物を室温で18時間攪拌した。LC-MSは、この反応が完了していることを示した。ピリジンとジクロロメタンを真空中で蒸発させた。水(600 mL)を加えて、塩酸でpH2に酸性化した。この反応混合物を酢酸エチル(500 mL × 3)で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE:EA=60:1)によって精製して、

50

化合物(15-1)(46g, 74%)を無色の液体として得た。

【0534】

[00428] 化合物(15-2)。化合物(15-1)(46g, 0.021モル)及び無水塩化アルミニウム粉末(57g, 0.42モル)の攪拌懸濁液を160℃まで3時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして、氷(200g)と水(800mL)を注いで、塩酸でpH7に調整した。この反応物を酢酸エチル(500mL×3)で抽出し、有機相を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(PE:EA=60:1)によって精製して、化合物(15-2)(35.1g, 76%)を淡緑色の固形物として得た。

【0535】

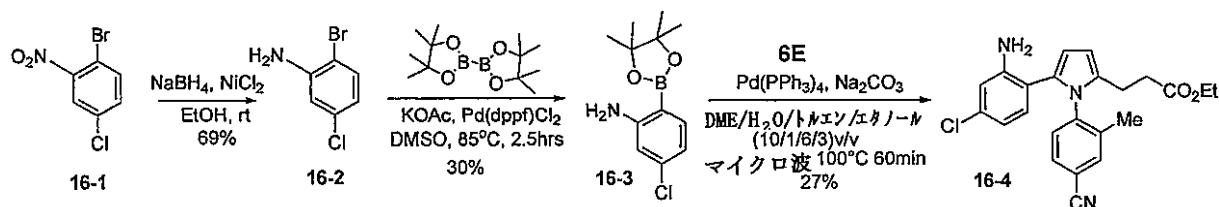
[00429] 化合物(15-3)。化合物(15-2)(25g, 0.12モル)及び炭酸カリウム(24g, 0.18モル)の無水DMF(20mL)懸濁液へMeI(22.6mL, 0.23モル)を加えて、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、この反応が完了していることを示した。次いで、水(300mL)を注いで、この混合物を酢酸エチル(200mL×3)で抽出して、有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物(15-3)(26.1g, 98%)を無色の固形物として得た。

【0536】

[00430] 方法16:3-(5-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチルの合成

【0537】

【化74】



【0538】

[00431] 化合物(16-2)。(16-1)(6.50g, 27.66ミリモル)及びNiCl<sub>2</sub>(7.80g, 55.3ミリモル)のEtOH(50mL)溶液へNaBH<sub>4</sub>(5.60g, 138.3ミリモル)をゆっくり加えた。得られる混合物を0℃で2時間攪拌し、濾過して、減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチル(200mL)で溶かし、水(50mL×3)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム(PE:EA=5:1)によって精製して、(16-2)(3.778g, 収率67%)を黒ずんだ固形物として得た。

【0539】

[00432] 化合物(16-3)。(16-2)(3.778g, 18.43ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(8.5g, 33.17モル)、KOAc(3.2g, 36.86ミリモル)、及びPd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·DCM(500mg, 0.92ミリモル)のDMSO(50mL)溶液を85℃で2.5時間攪拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。水(60mL)を加えて、この混合物を酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(PE:EA=10:1)によって精製して、(16-3)(5.0g, 収率100%)を黄色の固形物として得た。

【0540】

[00433] 化合物(16-4)。(16-3)(7.0g, 27.7ミリモル)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11.75g, 110.8ミリモル)、及び(6E)(3-(5-プロモ-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル)プロパン酸エチル、合成にはスキーム6を参照のこと)(10g, 21.4ミリモル)のDMSO(30m

10

20

30

40

50

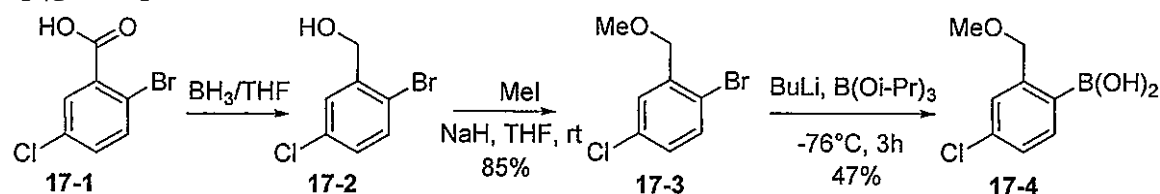
L) 溶液へ Pd ( P P h <sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 3 . 0 g , 8 . 3 1 ミリモル ) を加えた。脱気して、窒素で再充填した後で、この反応混合物を 8 0 で一晚撹拌した。T L C は、この反応が完了していることを示した。室温へ冷却後、水 ( 5 0 m L ) を加えて、酢酸エチル ( 5 0 m L x 4 ) で抽出した。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E : E A = 3 : 1 ) によって精製して、( 1 6 - 4 ) ( 3 . 1 0 g , 収率 2 7 % ) を黄色の固形物として得た。

【 0 5 4 1 】

[00434] 方法 1 7 : 4 - クロロ - 2 - ( メトキシメチル ) フェニルボロン酸の合成

【 0 5 4 2 】

【 化 7 5 】



10

【 0 5 4 3 】

[00435] 化合物 ( 1 7 - 2 ) 。化合物 ( 1 7 - 1 ) ( 5 . 0 g , 2 1 . 2 3 ミリモル ) を B H <sub>3</sub> / T H F ( 1 M , 8 5 m L ) へ窒素雰囲気下に 1 0 で加えた。添加後、この混合物を室温で一晩撹拌し、0 で、メタノール ( 3 0 m L ) で冷まして、濃縮乾固させた。残渣をメタノール ( 1 0 0 m L ) に溶かして、再び濃縮乾固させた。この操作を 2 回繰り返して、( 1 7 - 2 ) ( 4 . 7 g , 定量的な収率 ) を白色の固形物として得た。

20

【 0 5 4 4 】

[00436] 化合物 ( 1 7 - 3 ) 。化合物 ( 1 7 - 2 ) ( 8 . 0 g , 3 6 . 1 ミリモル ) の T H F ( 6 0 m L ) 溶液へ N a H ( 6 0 % , 1 . 8 8 g , 4 6 . 9 ミリモル ) を 0 で加えた。添加後、この反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。ヨードメタン ( 1 0 . 2 5 g , 7 2 . 2 ミリモル ) を加えて、さらに 3 0 分間撹拌した。次いで、この反応物を飽和塩化アンモニウム ( 5 0 m L ) で冷まして、酢酸エチル ( 5 0 m L x 3 ) で抽出した。合わせた有機層を塩水 ( 6 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、( 1 7 - 3 ) ( 7 . 2 3 g , 収率 8 5 % ) を白色の固形物として得た。

30

【 0 5 4 5 】

[00437] 化合物 ( 1 7 - 4 ) 。 - 7 6 の T H F ( 3 0 m L ) 中の ( 1 7 - 3 ) ( 3 g , 1 2 . 8 ミリモル ) 及びホウ酸トリイソプロピル ( 3 . 5 m L , 1 5 . 4 ミリモル ) の混合物へ n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 M , 5 . 1 m L , 1 2 . 8 ミリモル ) を、温度を - 6 9 未満に保つ速度で加えた。この反応物を 2 0 分間撹拌し、そのまま - 2 0 へ温めて、2 M 塩酸で p H = 4 まで冷ました。この混合物を酢酸エチル ( 5 0 m L x 3 ) で抽出した。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、( 1 7 - 4 ) ( 1 . 2 g , 4 7 % ) を薄白色の固形物として得た。

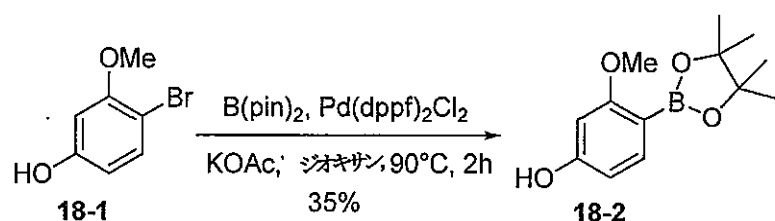
【 0 5 4 6 】

[00438] 方法 1 8 : 3 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェノールの合成

40

【 0 5 4 7 】

【 化 7 6 】



【 0 5 4 8 】

[00439] 化合物 ( 1 8 - 2 ) 。方法 1 3 の第一工程の記載と同じ手順に従って製造し

50



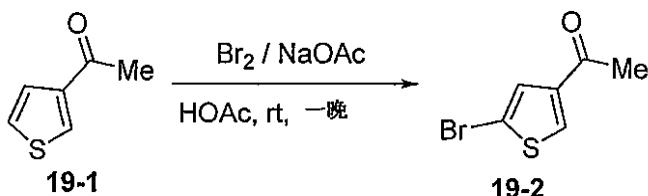
、(PE : EA = 5 : 1)の異なる溶媒系を使用するカラム精製によって、収率35%の  
 所望化合物を得た。

【0549】

[00440] 方法19: 1 - (5 - ブロモチオフェン - 3 - イル)エタノンの合成

【0550】

【化77】



10

【0551】

[00441] 化合物(19-2)。3 - アセチルチオフェン(2.52 g, 20ミリモル、  
 1.0当量)のHOAc(50 mL)溶液へNaOAc(2.46 g, 30ミリモル、  
 1.5当量)に続いて臭素(3.2 g, 20ミリモル、1.0当量)を30分にわたり滴  
 下した。この混合物をそのまま室温で一晩撹拌した。水(150 mL)を加えて、この反  
 応混合物を2時間撹拌した。得られる固形物を濾過によって採取し、水(10 mL)とP  
 E(20 mL)で濯ぎ、乾燥させて、(19-2)(1.52 g, 収率37%)を茶褐色  
 の固形物として得た。

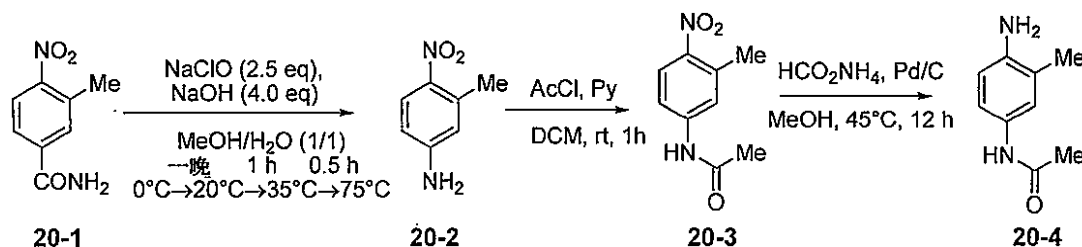
20

【0552】

[00442] 方法20: N - (4 - アミノ - 3 - メチルフェニル)アセトアミドの合成

【0553】

【化78】



30

【0554】

[00443] 化合物(20-2): 400 mLのMeOH/H<sub>2</sub>O(v/v = 1/1)中  
 の(20-1)(40 g, 222ミリモル)の氷冷溶液へNaOH(35.6 g, 888  
 ミリモル)を加え、0.5時間撹拌して、NaClO(380 g, 556ミリモル)を0  
 で滴下した。この混合物を室温(20 )へ温めて、18時間撹拌した。次いで、この  
 混合物を35 へ温めて1時間撹拌し、75 へ温めて0.5時間撹拌した。この混合物  
 を室温へ冷やし、濃HClを加えてpH = 6.0へ調整すると、茶褐色の沈殿が出現し、  
 濾過し、水(200 mL x 2)で洗浄して、(20-2)(29 g, 86%)を黄褐色の  
 粉末として得た。

40

【0555】

[00444] 化合物(20-3): ピリジン(20 mL)及びAcCl(6.158 g,  
 78.947)のDCM(100 mL)溶液へ(20-2)(10 g, 65.789ミリ  
 モル)のピリジン(20 mL)溶液を0 で加えた。この混合物を室温で3時間撹拌した  
 。揮発物質を減圧で除去して残渣を水(100 mL x 3)で洗浄し、減圧で乾燥させて、  
 (20-3)(12.5 g, 収率97%)を黄色の固形物として得た。

【0556】

[00445] 化合物(20-4): (20-3)(12 g, 61.86ミリモル)のMe  
 OH(200 mL)溶液へ10% Pd/C(1.5 g)を加えて、N<sub>2</sub>でページした。  
 次いで、入手した氷冷溶液へHCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>(39 g, 618.56ミリモル)のMeO

50

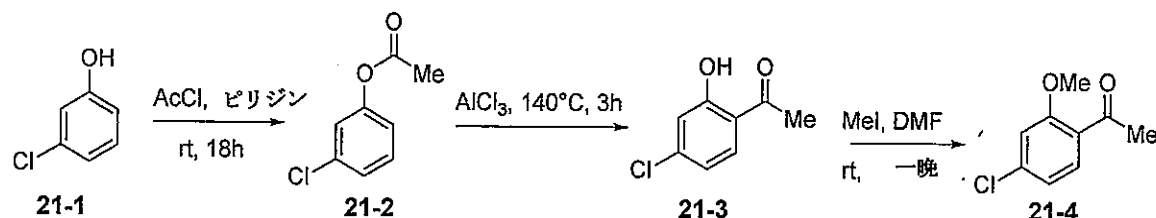
H ( 3 0 0 m L ) 溶液を徐々に加えた。この混合物を 4 5 ℃ へ温めて、この温度で一晩攪拌した。濾過した後で、濾液を減圧で蒸発させた。残渣を E A ( 2 0 0 m L × 3 ) で抽出し、有機層を減圧で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E : E A = 1 : 2 ) によって精製して、( 2 0 - 4 ) ( 3 . 1 g , 収率 3 0 % ) を茶褐色のオイルとして得た。

【 0 5 5 7 】

[00446] 方法 2 1 : 1 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) エタノンの合成

【 0 5 5 8 】

【 化 7 9 】



10

【 0 5 5 9 】

[00447] ( 2 1 - 4 ) の合成 : 方法 1 5 に記載の 3 つの工程に類似した方法に従った。

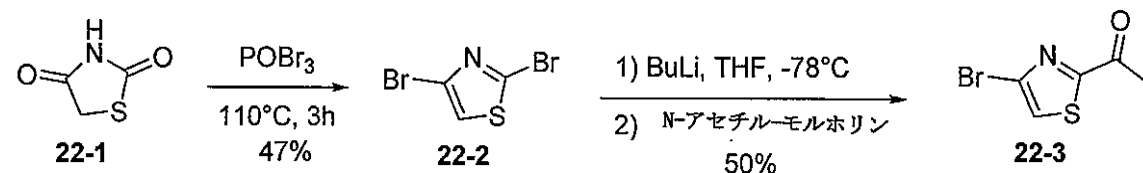
【 0 5 6 0 】

[00448] 方法 2 2 : 1 - ( 4 - プロモチアゾール - 2 - イル ) エタノンの合成

20

【 0 5 6 1 】

【 化 8 0 】



【 0 5 6 2 】

[00449] 化合物 ( 2 2 - 2 ) 。 ( 2 2 - 1 ) ( 5 . 0 g , 3 8 . 4 2 ミリモル ) 及び P O B r <sub>3</sub> ( 5 5 . 0 7 g , 1 9 2 . 0 9 ミリモル ) の混合物を 1 1 0 ℃ で 3 時間攪拌してから、 5 5 ℃ へ冷やして、氷 ( 3 0 0 g ) 上へ注いだ。固体の N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 0 g ) を少量ずつ加えて、この混合物を E A ( 1 5 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を塩水 ( 8 0 m L ) で洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 純粋な P E ~ P E : E A = 5 0 : 1 ) によって精製して、( 2 2 - 2 ) ( 4 . 8 6 g , 収率 4 7 % ) を白色の固形物として得た。

30

【 0 5 6 3 】

[00450] 化合物 ( 2 2 - 3 ) 。化合物 ( 2 2 - 2 ) ( 3 . 0 g , 1 2 . 3 5 ミリモル ) の T H F ( 2 5 m L ) 溶液へ n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 M , 2 . 5 m L ) を - 7 8 ℃ で滴下した。添加後、この反応混合物を - 7 8 ℃ で 3 0 分間攪拌した。N - アセチルモルホリン ( 1 . 9 m L , 1 6 . 0 6 ミリモル ) を 1 5 分の間 - 7 8 ℃ で滴下した。添加後、この反応混合物を - 7 8 ℃ で 4 時間攪拌してから、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 1 5 m L ) で冷まして、酢酸エチル ( 2 5 m L × 4 ) で抽出した。合わせた有機層を塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E : E A = 5 0 : 1 ~ 1 0 : 1 ) によって精製して、( 2 2 - 3 ) ( 1 . 2 8 g , 収率 5 0 % ) を白色の固形物として得た。

40

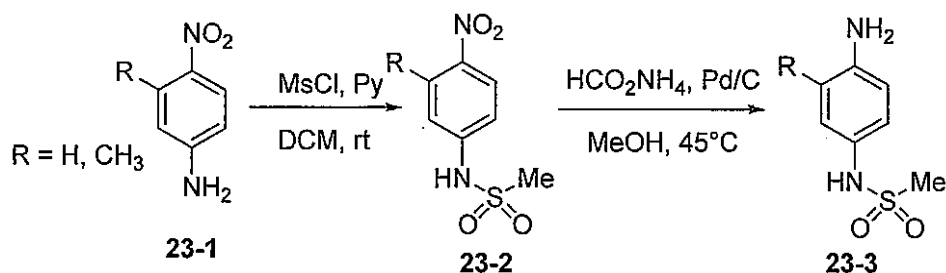
【 0 5 6 4 】

[00451] 方法 2 3 : N - ( 4 - アミノフェニル ) メタンスルホンアミド ( 2 3 - 3 , R = H ) 及び N - ( 4 - アミノ - 3 - メチルフェニル ) メタンスルホンアミド ( 2 3 - 3 , R = C H <sub>3</sub> ) の合成

【 0 5 6 5 】

50

## 【化 8 1】



## 【 0 5 6 6 】

10

【00452】 方法 2 3 の代表的な実施例：N - ( 4 - アミノフェニル ) メタンスルホンアミド ( 2 3 - 3 , R = H ) の合成。

## 【 0 5 6 7 】

【00453】 化合物 ( 2 3 - 2 , R = H ) 。ピリジン ( 5 0 m L ) 及び M s C l ( 1 5 . 8 6 g , 1 3 9 . 1 3 ミリモル ) の D C M ( 1 5 0 m L ) 溶液へ 4 - ニトロベンゼンアミン ( 1 6 . 0 g , 1 1 5 . 9 4 ミリモル ) のピリジン ( 1 0 0 m L ) 溶液を 0 で加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。揮発物質を減圧で除去した。残渣を水 ( 2 0 0 m L x 3 ) で濯ぎ、減圧で乾燥させて、表題化合物 ( 2 3 . 2 0 g , 収率 9 5 % ) を黄色の粉末として得た。

## 【 0 5 6 8 】

20

【00454】 化合物 ( 2 3 - 3 , R = H ) 。 ( 2 3 - 2 , R = H ) ( 2 3 . 0 g , 1 0 6 . 4 8 ミリモル ) の M e O H ( 1 0 0 m L ) 溶液へ 1 0 % P d / C ( 3 . 0 g ) を加えて、N<sub>2</sub> でパージした。次いで、H C O<sub>2</sub> N H<sub>4</sub> ( 6 7 . 0 g , 1 . 0 6 モル ) の M e O H ( 5 0 0 m L ) 溶液を氷水浴下で 5 分の間徐々に加えた。添加後、この混合物を 4 5 へ温めて、一晚攪拌して濾過した。濾液を減圧で蒸発させて黄色の固形物を得て、これを E A ( 5 0 0 m L x 3 ) で洗浄した。合わせた有機層を減圧で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E : E A = 1 : 2 ) によって精製して、N - ( 4 - アミノフェニル ) メタンスルホンアミド ( 9 . 8 0 g , 収率 4 9 % ) を黄色の固形物として得た。

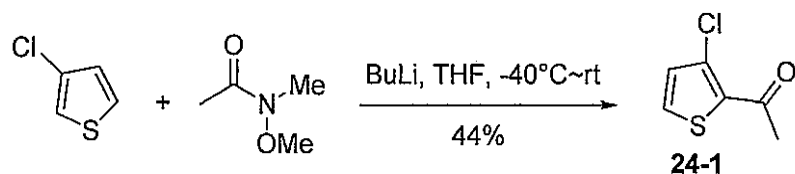
## 【 0 5 6 9 】

【00455】 方法 2 4 : 1 - ( 3 - クロロチオフエン - 2 - イル ) エタノンの合成

30

## 【 0 5 7 0 】

## 【化 8 2】



## 【 0 5 7 1 】

【00456】 化合物 ( 2 4 - 1 ) 。 3 - クロロチオフエン ( 4 . 8 0 g , 4 0 . 4 8 ミリモル ) の T H F ( 5 0 m L ) 溶液へ B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 N , 1 7 . 9 m L ) を - 3 0 で加えた。添加後、この混合物を - 1 0 で 3 0 分間攪拌してから、- 4 5 へ冷やした。N - メトキシ - N - メチルアセトアミド ( 5 5 . 0 g , 4 8 . 8 ミリモル ) を加えて、そのまま室温へ 4 0 分の間温めて、さらに 2 0 分間維持した。塩水 ( 8 0 m L ) を加えてこの反応物を冷まし、E A ( 6 0 m L x 3 ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、( 2 4 - 1 ) ( 約 8 0 % 純粋 ) ( 6 . 8 0 g ) を黄色のオイルとして得て、これを次の工程に直接使用した。

40

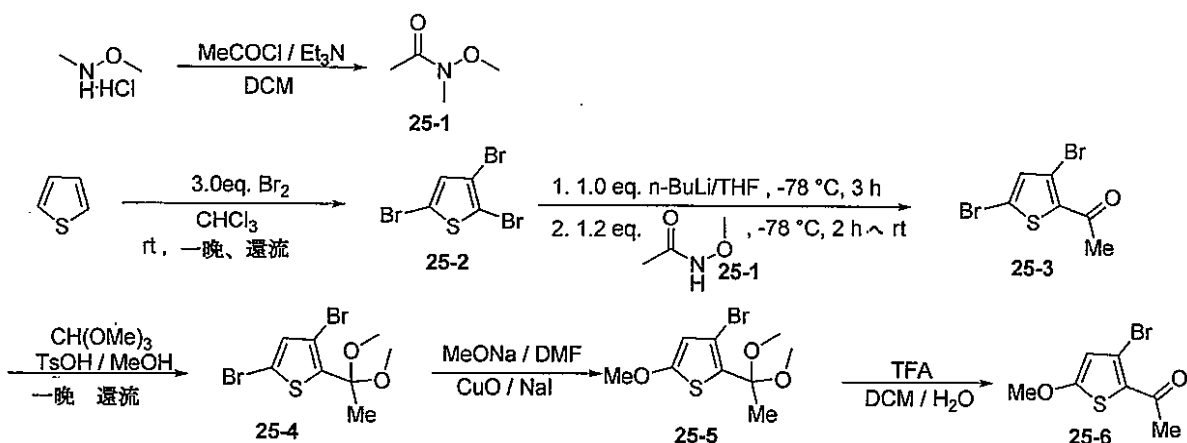
## 【 0 5 7 2 】

【00457】 方法 2 5 : 1 - ( 3 - プロモ - 5 - メトキシチオフエン - 2 - イル ) エタノンの合成

## 【 0 5 7 3 】

50

## 【化 8 3】



10

## 【0574】

[00458] 化合物(25-1)。N, O-ジメチルヒドロアミン塩酸塩(100g, 1026ミリモル)のDCM(1000mL)懸濁液へトリエチルアミン(300mL, 2052ミリモル)を0で加えた。この懸濁液へ塩化アセチルを0で2時間滴下した。添加が完了したときに、この混合物をそのまま室温へ温めて、2時間攪拌した。この混合物を塩水(1L)、1N HCl(500mL)、塩水(200mL)でそれぞれ洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して茶褐色のオイルを得て、これを蒸留によって精製して、(25-1)(65g, 61%)を無色の液体として得た。

20

## 【0575】

[00459] 化合物(25-2)。チオフェン(84g, 1.0モル)のクロロホルム(34mL)溶液へ臭素を室温で3時間滴下した。添加が完了したときに、この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を50まで3時間加熱した。この反応混合物を1M NaOH(水溶液、100mL)、塩水(100mL x 2)でそれぞれ洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮して淡黄色のオイルを得て、これをメタノール(100mL)中で固化させた。この固形物を濾過して真空中で乾燥させて、(25-2)(89g, 56%)を得た。

30

## 【0576】

[00460] 化合物(25-3)。(25-2)(9.5g, 30ミリモル)を無水THF(100mL)に溶かして、-78へ冷やした。上記の溶液へn-BuLi(8mL, 21ミリモル)を30分間滴下して、30分間攪拌した。(25-1)を-78で滴下し、30分間攪拌して、そのまま室温へ温めた後で、飽和塩化アンモニウムで冷ました。有機相を分離させて塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮して黄色のオイルを得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶出: PE/EA = 10/1)によって精製して、(25-3)(2.3g, 28%)を黄色の固形物として得た。

## 【0577】

[00461] 化合物(25-4)。(25-3)(2.4g, 8.5ミリモル)のメタノール(35mL)溶液へオルトギ酸トリメチル(15mL)とTsOH(300mg, 1.7ミリモル)を加えた。この溶液を加熱して10時間還流させた。メタノールを真空で蒸発させて、残渣をEA(300mL)と5%重炭酸ナトリウム(100mL)の間で分配した。有機相を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮して(25-4)(2.3g, 82%)を黄色のオイルとして得て、これを次の工程に直接使用した。

40

## 【0578】

[00462] 化合物(25-5)。(25-4)(6.0g, 18.3ミリモル)のDMF(75mL)溶液へナトリウムメトキシド(9.9g, 183ミリモル)、酸化第一銅(1.5g, 18.3ミリモル)、及びヨウ化ナトリウム(2.8g, 18.3ミリモル)を加えた。この混合物を100まで4時間加熱した。TLCがこの反応の完了していることを示したので、この反応物を塩水(250mL)で冷ました。固形物を濾過して、

50

濾液を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮して茶褐色のオイルを得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶出: PE/EA = 3/1) によって精製して、(25-5) (1.2 g, 23%) を淡黄色のオイルとして得た。

【0579】

[00463] 化合物 (25-6)。 (25-5) (1.2 g, 4.29 ミリモル) の DCM (8 mL) 及び水 (10 mL) 溶液ヘトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) を加えて、有機相を分離させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮して茶褐色のオイルを得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶出: PE/EA = 10/1) によって精製して、(25-6) (750 g, 74%) を淡黄色の固形物として得た。

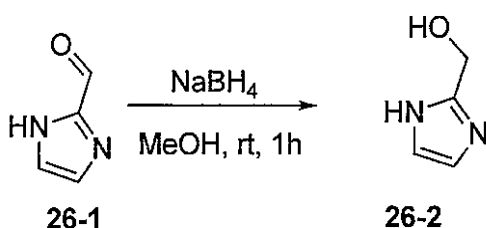
10

【0580】

[00464] 方法 26: (1H-イミダゾール-2-イル)メタノールの合成

【0581】

【化84】



20

【0582】

[00465] 化合物 (26-2)。2-イミダゾールカルボキシアルデヒド (26-1) (1.92 g, 20 ミリモル、1.0 当量) をメタノール (30 mL) に懸濁させた溶液へ  $\text{NaBH}_4$  (1.52 g, 40 ミリモル、2.0 当量) を少量ずつ加えた。この反応混合物を  $\text{N}_2$  下に室温で1時間攪拌した。これを5 mL の塩水で冷ました。溶媒を除去して、固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) で精製して、白色の固形物 (1.0 g, 収率 51%) を得た。

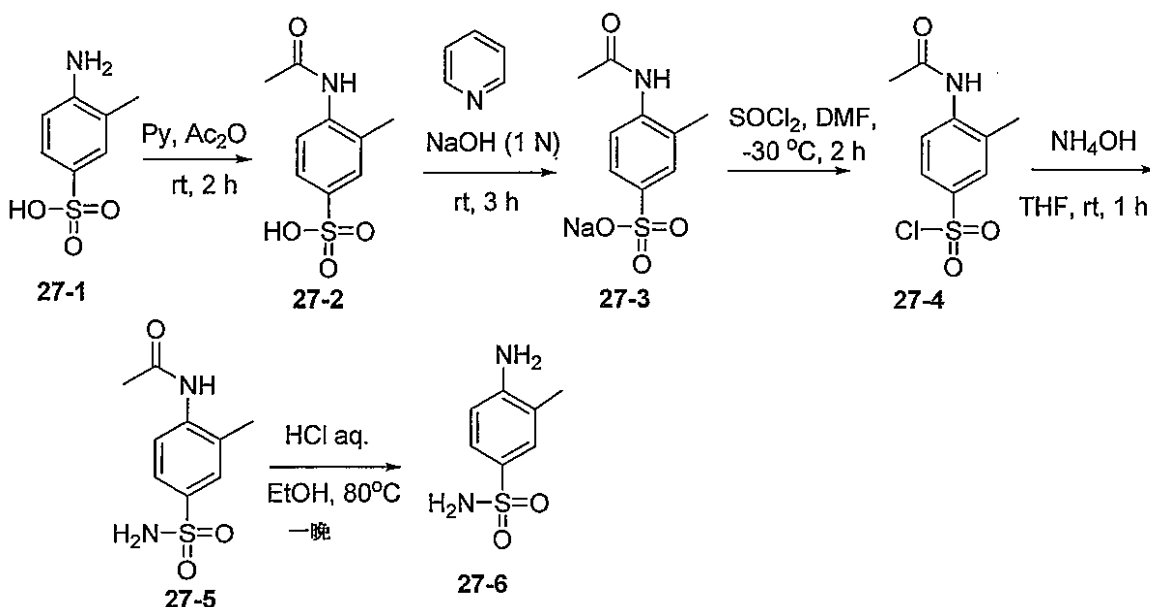
【0583】

[00466] 方法 27: 4-アミノ-3-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

30

【0584】

【化85】



40

【0585】

[00467] 化合物 (27-2): (27-1) (20 g, 0.107 モル) の 80 mL

50

のピリジン溶液へ  $\text{Ac}_2\text{O}$  (16 ml, 0.16 モル) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、 $\text{EtOH}$  (40 ml) を加えて、固形物を濾過によって単離して、 $\text{EtOH}$  で洗浄して、(27-2) (10.3 g, 収率56%) を茶褐色の固形物として得た。

## 【0586】

[00468] 化合物(27-3) : 1N  $\text{NaOH}$  (36 ml) を含有するフラスコへ化合物(27-2) (10 g, 43.6 ミリモル) へ加えて、この混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去して、残渣を  $\text{EtOH}$  で洗浄した。(27-3) (8.8 g, 収率88%) を濾過によって青白色の固形物として単離した。

## 【0587】

[00469] 化合物(27-4) : 化合物(27-3) (16 g, 63.7 ミリモル) と  $\text{DMF}$  (20 ml) をフラスコへ加えてから、 $\text{SOCl}_2$  (18.4 g, 155 モル) を -30 ~ -40 で滴下した。添加が完了したときに、この混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、この混合物を氷へゆっくり加えると、固形物が出現した。この固形物を濾過によって単離して乾燥させて、(27-4) (6.0 g, 収率38%) を青白色の固形物として得た。

## 【0588】

[00470] 化合物(27-5) : 50 mL の  $\text{NH}_4\text{OH}$  (27-4) (6.0 g, 24.2 ミリモル) の 50 mL の  $\text{THF}$  溶液を 0 で滴下した。この混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧で除去して、残渣を  $\text{EA}$  (30 ml x 4) で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させて濾過し、濃縮して、(27-5) (5.1 g, 収率93%) を青白色の固形物として得た。

## 【0589】

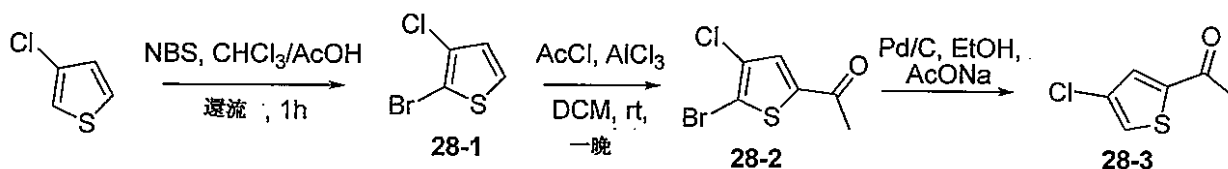
[00471] 化合物(27-6) : (27-5) (5.1 g, 22.3 ミリモル)、 $\text{HCl}$  (2N, 76.5 ml) 及び  $\text{EtOH}$  (100 ml) の混合物を一晩還流させた。次いで、この混合物を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (水溶液) で  $\text{pH} = 8$  へ中和した。この混合物を  $\text{EA}$  (80 ml x 4) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して、(27-6) (4.9 g, 収率100%) を青白色の固形物として得た。

## 【0590】

[00472] 方法28 : 1-(5-プロモ-4-クロロチオフェン-2-イル)エタノン(28-2) 及び 1-(4-クロロチオフェン-2-イル)エタノン(28-3) の合成

## 【0591】

## 【化86】



## 【0592】

[00473] 化合物(28-1)。3-クロロチオフェン(6.52 g, 55 ミリモル) の  $\text{CHCl}_3$  (30 mL) 及び  $\text{AcOH}$  (30 mL) 溶液へ  $\text{NBS}$  (9.80 g, 55 ミリモル) を加えた。この混合物を還流で1.5時間加熱してから、室温へ冷やした。水(70 mL)を加えて、この混合物を  $\text{CHCl}_3$  (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL) と塩水(30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(28-1) (10.02 g, 定量的な収率) を茶褐色のオイルとして得て、これを次の工程に直接使用した。

## 【0593】

[00474] 1-(5-プロモ-4-クロロチオフェン-2-イル)エタノン(28-2) の合成。  $\text{DCM}$  (120 mL) 中の(28-1) (10.0 g, 50.6 ミリモル) 及び  $\text{AlCl}_3$  (8.09 g, 60.7 ミリモル) の混合物へ塩化アセチル(4.76 g,

10

20

30

40

50

60.7ミリモル)を0で5分の間滴下した。添加後、この混合物を室温で一晩攪拌し、希塩酸(1.2N, 150mL)と塩水(150mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=20/1~3/1)によって精製して、(28-2)(8.0mg, 収率66%)を茶褐色の固形物として得た。

【0594】

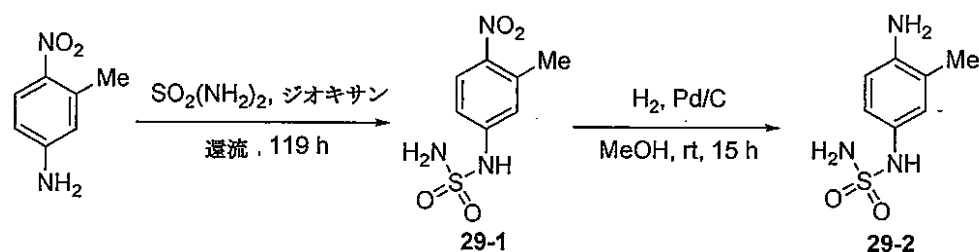
[00475] 1-(4-クロロチオフェン-2-イル)エタノン(28-3)の合成。(28-2)(3.20mg, 13.36ミリモル)のEtOH(70mL)溶液へ10%Pd/C(2.50g)とAcONa(1.10g, 13.36ミリモル)を加えた。この反応混合物を水素雰囲気下に室温で3時間攪拌し、濾過して、濾液を濃縮した。得られる残渣をEA(100mL)に溶かし、飽和NaHCO<sub>3</sub>(40mL)と塩水(30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=30/1~5/1)によって精製して、(28-3)(1.32g, 収率62%)を黄色のオイルとして得た。

【0595】

[00476] 方法29: 1-アミノ-(2-メチル-4-(スルファモイルアミノ)フェニル)の合成

【0596】

【化87】



【0597】

[00477] 化合物(29-1)。3-メチル-4-ニトロアニリン(4.50g, 29.6ミリモル)のジオキサソ(90mL)溶液へ硫酸ジアミド(14.2g, 42.8ミリモル)を加えた。この反応混合物を加熱して119時間還流させた。揮発物質の除去後、残留物を酢酸エチル(400mL)に溶かしてから、水(200mL)と塩水(200mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA:PE=1:4)によって精製して、(29-1)(1.84mg, 収率27%)を黄色の固形物として得た。

【0598】

[00478] 化合物(29-2)。Pd/C(10%, 200mg)のメタノール(20mL)懸濁溶液へ(29-1)(1.84g, 7.95ミリモル)を加えた。脱気して、水素ガスで再充填した後で、この混合物を室温で15時間攪拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。Pd/C固形物を濾過によって除去してから、溶媒を蒸発させた。得られた茶褐色の固形物(550mg, 定量的)をさらに精製せずに次の製造工程に使用した。

【0599】

[00479] 方法30: 5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アミン(30-3A)及び5-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-アミン(30-3B)の合成

【0600】

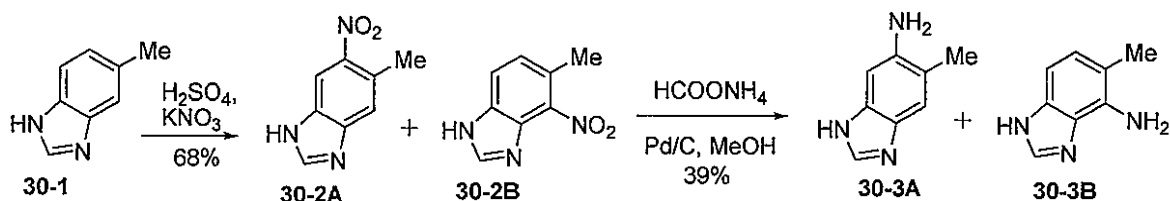
10

20

30

40

## 【化 8 8】



## 【0601】

[00480] 化合物(30-2A)及び(30-2B)。5-メチルベンゾイミダゾール(6.0g, 45.40ミリモル)を濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (97.5mL)に溶かして、0℃へ冷やした。硝酸カリウム(4.135g, 40.90ミリモル)を少量ずつ加えた。1時間攪拌後、この反応混合物を氷上へ注ぎ、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を加えて、 $\text{pH} > 8$ へ調整した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。得られる黄色の固形物を50% MeOH/水(80mL)より再結晶させて、(30-2A)及び(30-2B)の混合物(5.5g, 68%)を茶褐色の粉末として得た。

10

## 【0602】

[00481] 化合物(30-3A)及び(30-3B)。EtOH(5mL)中の(30-2A)及び(30-2B)(5.5g, 31.073ミリモル)と10% Pd/C(1.0g)の混合物へ $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ (19.576g, 310.73ミリモル)のMeOH(200mL)溶液を滴下した。1時間後、TLCは、この反応が完了していることを示した。濾過して、濾液を減圧で蒸発させた。残渣をDCM(100mL)に溶かして、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)によって精製して、(30-3A)(2.0g, 44%)及び(30-3B)(1.8g, 39%)を茶褐色の固形物として得た。

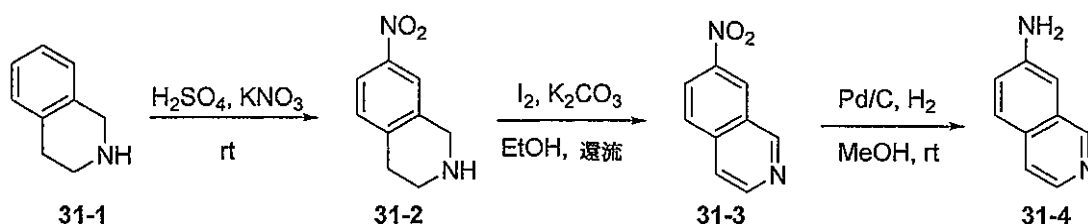
20

## 【0603】

[00482] 方法31: イソキノリン-7-アミンの合成

## 【0604】

## 【化 8 9】



30

## 【0605】

[00483] 7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(31-2)の合成。1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(4.0g, 30.0ミリモル)を10Nの硫酸(6mL, 30.0ミリモル)に溶かしてから蒸発乾固させて、固体の残渣を得た。この硫酸塩を、反応物混合物の温度が5℃より高く上昇しないことに留意しながら、硝酸カリウム(3.34g, 33.0ミリモル)の硫酸(15mL)溶液へゆっくり加えた。室温でさらに27時間攪拌した後で、この反応混合物を氷冷下に濃アンモニウム溶液(約100mL)へゆっくり注いだ。得られた溶液をジクロロメタン(100mL x 3)で抽出した。合わせた有機相を塩水(150mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1)によって精製して、(31-2)(2.24g, 収率41%)を茶褐色の固形物として得た。

40

## 【0606】

[00484] 7-ニトロイソキノリン(31-3)の合成。還流下に、(31-2)(2

50



. 0 g, 9.34 ミリモル) のエタノール (24 mL) 攪拌溶液へヨウ素 (4.0 g, 15.9 ミリモル) のエタノール (56 mL) 溶液を5時間の間滴下した。次いで、得られた混合物をさらに66時間攪拌した。溶媒を除去して、残留物をシリカゲルクロマトグラフィ-カラム (PE : EA = 6 : 1) 上へロードして、(31-3) (602 mg, 収率 36%) を濃褐色の固形物として得た。

【0607】

[00485] イソキノリン-7-アミン (31-4) の合成。Pd/C (10%, 100 mg) のメタノール (20 mL) 懸濁溶液へメタノール (40 mL) 中の (31-3) (200 mg, 1.15 ミリモル) を加えた。脱気して、水素で再充填した後で、次いでこの混合物を、室温で24.5時間攪拌した。TLCは、この反応が完了していることを示した。Pd/Cを濾過によって除去して、溶媒を蒸発させた。残留物 (150 mg, 収率 90%) をさらに精製せずに使用した。

10

【0608】

[00486] 方法32: イソキノリン-6-アミンの合成

[00487] イソキノリン-7-アミンの合成、方法31の記載と同じ手順に従った。

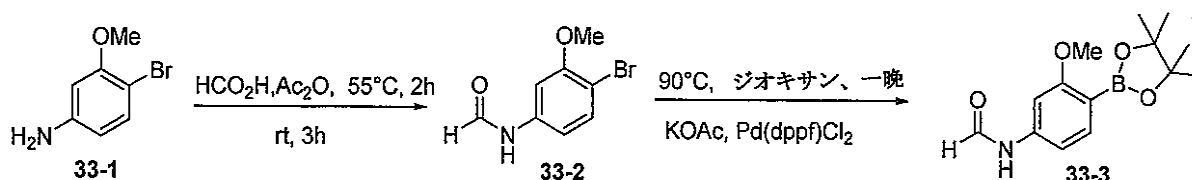
【0609】

[00488] 方法33: N-(3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ホルムアミドの合成

【0610】

【化90】

20



【0611】

[00489] 化合物 (33-2) : HCO<sub>2</sub>H (644 mg, 14 ミリモル) 及び Ac<sub>2</sub>O (1.16 g, 11.4 ミリモル) の混合物を55 まで2時間加熱してから、室温へ冷やした。THF (1 mL) と THF (1 mL) 中の (33-1) (880 mg, 4.38 ミリモル) を段階的に加えて、得られる混合物を室温で3時間、連続的に攪拌した。蒸発後、残渣をEA (5 mL x 3) で抽出した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) と塩化ナトリウム (10 mL) で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮して、(33-2) (845 mg, 収率 85%) を液体として得て、これを次の工程に直接使用した。

30

【0612】

[00490] 化合物 (33-3) : (33-2) (845 mg, 4.38 ミリモル)、KOAc (726 mg, 7.4 ミリモル)、B(pin)<sub>2</sub> (1.41 g, 5.6 ミリモル)、及びジオキサソランの混合物へPd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0.02 ミリモル) を加えた。脱気して、窒素で再充填した後で、この混合物を90 で一晚還流させた。TLCは、この反応が完了していることを示した。水 (10 mL) を加えて、この混合物を酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (PE : EA = 4 : 1) によって精製して、(33-3) (220 mg, 収率 29%) を無色の固形物として得た。

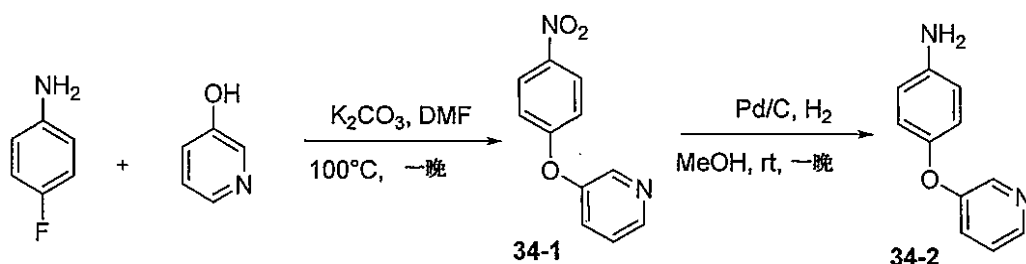
40

【0613】

[00491] 方法34: 4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリン (34-2) の合成

【0614】

## 【化91】



## 【0615】

[00492] 化合物(34-1)の合成：4-フルオロベンゼンアミン(6.746g, 47.85ミリモル)及びピリジン-3-オール(5.0g, 52.63ミリモル)の100mLのDMF溶液へ $\text{K}_2\text{CO}_3$ (13.21g, 95.69ミリモル)を加えた。この混合物を100まで一晩加熱した。次いで、これを500mLのEAに溶かして、水(400mL×2)で洗浄した。有機層を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(PE/EA=1/5)によって精製して、(34-1)(7.8g, 76%)を茶褐色の固形物として得た。

10

## 【0616】

[00493] 化合物(34-2)の合成：(34-1)(2.0g, 9.259ミリモル)のMeOH(20mL)溶液へ10% Pd/C(0.2g)を加えて、 $\text{N}_2$ でパージした。次いで、 $\text{H}_2$ を加えて $\text{N}_2$ を除去した。この混合物を室温で一晩攪拌した。濾過後、濾液を濃縮乾固させて、(34-2)(1.7g, 99%)を茶褐色の固形物として得た。

20

## 【0617】

[00494] 方法35：4-アミノ-ベンゼンスルホンアミドの合成

[00495] 方法27、4-アミノ-3-メチルベンゼンスルホンアミドの合成に記載の手順/スキームに従った。

## 【0618】

[00496] 方法36：N-(4-アミノフェニル)アセトアミドの合成

[00497] 工程1：N-(4-ニトロフェニル)アセトアミドの合成。ピリジン(3mL)及びAcCl(1.017g, 13.043)のDCM(15mL)溶液へ4-ニトロベンゼンアミン(1.5g, 10.870ミリモル)のピリジン(3mL)溶液を0で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。揮発物質を減圧で除去して残渣を水(10mL×3)で洗浄し、減圧で乾燥させて、N-(4-ニトロフェニル)アセトアミド(1.9g, 収率97%)を黄色の粉末として得た。

30

## 【0619】

[00498] 工程2：N-(4-アミノフェニル)アセトアミドの合成。N-(4-ニトロフェニル)アセトアミド(1.9g, 10.556ミリモル)のMeOH(10mL)溶液へ10% Pd/C(0.2g)を加えて、 $\text{N}_2$ でパージした。次いで、得られた氷冷溶液へ $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ (6.7g, 106ミリモル)のMeOH(20mL)溶液を徐々に加えた。この混合物を45へ温めて、この温度で一晩攪拌した。濾過後、濾液を真空で除去した。残渣をEA(30mL×3)で抽出し、有機層を減圧で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:2)によって精製して、N-(4-アミノフェニル)アセトアミド(1.3g, 収率82%)を黄色の粉末として得た。

40

## 【0620】

[00499] 方法37：4-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)アニリンの合成

## 【0621】



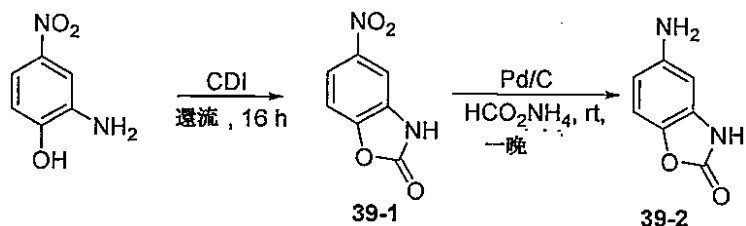
90%)を蒸発によって黄色の固形物として入手して、次の工程に直接使用した。

【0628】

[00505] 方法39: 5-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(39-2)の合成

【0629】

【化94】



10

【0630】

[00506] 5-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(39-1)の合成。THF(60 mL)中の2-アミノ-4-ニトロフェノール(5 g, 32.44ミリモル)及びCDI(6.3 g, 38.93ミリモル)の混合物を還流で16時間加熱した。室温へ冷やし、溶媒を減圧で除去し、残渣をDCM(100 mL)に溶かして、2N HCl溶液(200 mL)へ攪拌しながら注ぎ、30分後に固形物を採取して、水(50 mL x 2)で洗浄し、真空で乾燥させて、化合物(39-1)(5.1 g, 収率87%)を黄色の固形物として得た。

20

【0631】

[00507] 5-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(39-2)の合成。MeOH(200 mL)中の(39-1)(5.1 g, 28.31ミリモル)、Pd/C(0.5 g)、及びHCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>(8.9 g, 141.57ミリモル)の混合物を室温で一晩攪拌した。珪藻土(kieselguhr)で濾過し、真空で濃縮し、残渣に5% NaHCO<sub>3</sub>溶液を加え、固形物を採取して水(50 mL)で洗浄し、真空で乾燥させて、化合物(39-2)(4 g, 収率94%)を茶褐色の固形物として得た。

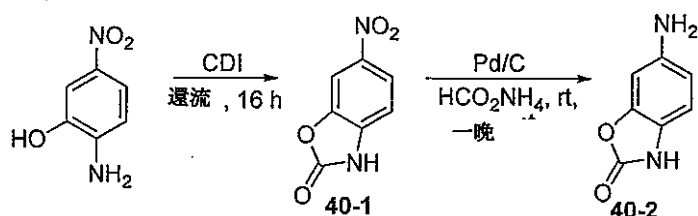
【0632】

[00508] 方法40: 6-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(40-2)の合成。

30

【0633】

【化95】



【0634】

[00509] 上記の方法39における5-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(39-2)の合成についての記載と同じ2工程手順に従った。

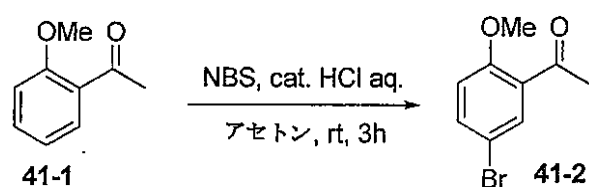
40

【0635】

[00510] 方法41: 1-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)エタノンの合成。

【0636】

【化96】



50

## 【0637】

[00511] 化合物(41-2)。(41-1)(2.0g, 13.32ミリモル)のアセトン(25mL)溶液へNBS(2.37g, 13.32ミリモル)と1M HCl水溶液(0.13mL, 0.13ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で3時間撹拌してから、減圧で濃縮乾固させた。残渣をPE(40mL)で溶かし、得られる沈殿を濾過して真空で乾燥させて、(41-2)(2.90g, 収率95%)を白色の固形物として得た。

## 【0638】

[00512] 実施例2. GSNORアッセイ

[00513] 様々な化合物について、GSNOR活性を阻害するその能力を *in vitro* で試験した。代表的な化合物とその対応するGSNOR活性について、上記の表1の前のパラグラフに記載する。GSNORの発現及び精製については、Biochemistry 2000, 39, 10720-10729 に記載されている。

10

## 【0639】

[00514] GSNORの発酵処理: 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のアンピシリンを含有する2XYT培地中のGSNORグリセロールストックの穿刺物より、37 で一晩のインキュベーション後にプレ培養物を増殖させた。次いで、アンピシリンを含有する新鮮な2XYT(4L)へ細胞を加えて、37 で0.6~0.9のOD( $A_{600}$ )にまで増殖させた後で誘導した。20 で一晩のインキュベーションにおいて、GSNOR発現を0.1%アラビノースで誘導した。

20

## 【0640】

[00515] GSNORの精製: 大腸菌細胞ペーストを窒素キャピテーションによって溶解させて、澄明化した溶解物をAKTAFPLC(アマーシャム・ファルマシア)でのNiアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。このカラムを、0~500mMのイミダゾール勾配を含む20mMトリス(pH8.0)/250mM NaClにおいて溶出させた。Smt-GSNOR融合物を含有する溶出GSNOR画分をUltrap-1で、4 で一晩消化させて、アフィニータグを外してから、同じ条件下にNiカラムで再処理した。GSNORをフロースルー画分に回収して、結晶解析のためには、20mMトリス(pH8.0)、1mM DTT、10  $\mu\text{M}$   $\text{ZnSO}_4$  中のQ-セファロース及びヘパリンフロースルークロマトグラフィーによってさらに精製する。

30

## 【0641】

[00516] GSNORアッセイ: GSNOR溶液と酵素/NADH溶液は、それぞれの日に用時作製する。これらの溶液は、濾過して、そのまま室温へ温める。GSNOR溶液: 100mM  $\text{NaPO}_4$  (pH7.4)、0.480mM GSNOR。396  $\mu\text{L}$ のGSNOR溶液に続いて、DMSO中の試験化合物(又は、完全な反応対照ではDMSOのみ)の8  $\mu\text{L}$ をキュベットへ加えて、ピペット先端で混合する。試験すべき化合物は、100% DMSO中10mMのストック濃度で作製する。2倍の系列希釈を100% DMSOで行う。アッセイ液中のDMSOの最終濃度が1%となるように、各希釈液の8  $\mu\text{L}$ をアッセイ液へ加える。試験する化合物の濃度は、100~0.003  $\mu\text{M}$ の範囲に及ぶ。酵素/NADH溶液: 100mM  $\text{NaPO}_4$  (pH7.4)、0.600mM NADH、1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GSNORレダクターゼ。396  $\mu\text{L}$ の酵素/NADH溶液を先のキュベットへ加えて、この反応を開始させる。キュベットをCary 3E UV/可視分光光度計に入れて、340nm吸光度/分の変化を25 で3分間記録する。アッセイは、各化合物濃度について同一3検体で行う。SigmaPlotの酵素反応速度分析モジュールでの標準曲線解析を使用して、各化合物の $\text{IC}_{50}$ を計算する。

40

## 【0642】

[00517] 最終アッセイ条件: 100mM  $\text{NaPO}_4$  (pH7.4)、0.240mM GSNOR, 0.300mM NADH、0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  GSNORレダクターゼ、及び1% DMSO。最終容量: 800  $\mu\text{L}$ /キュベット。

## 【0643】

50

[00518] 実施例 3 . in vivo 動物モデルでの G S N O R 阻害アッセイ

[00519] G S N O R 阻害の影響を実証するために、G S N O レダクターゼと生体利用可能な S N O によって影響を受けることがかつて示されたモデル (Que et al., Science, 2005) に類似した、マウス喘息モデルを使用した。Que et al. は、気管支反応性を示す野生型では、卵白アルブミン (O V A) チャレンジに続いて G S N O R のレベルが上昇して、肺の S N O が枯渇することを実証した。Que et al. は、野生型マウスとは対照的に、G S N O R が遺伝的に欠失したマウスでは、肺の S N O が増加して、O V A 誘発性の気道の過剰反応から保護されることを実証した。

【 0 6 4 4 】

[00520] G S N O R が G S N O R 阻害剤によって薬理的に阻害される場合に同様の観察事実が顕現されるかどうかを決定する努力において、O V A マウスモデル (即ち、Que et al. の野生型モデル) を使用した。この試験では、O V A 感作マウスに 1 m g / k g、1 0 m g / k g、又は 3 0 m g / k g の化合物 1 を静脈内投与して、2 4 時間後に全身プレチスモグラフ (Buxco Research Systems, ノースカロライナ州ウィルミントン) に入れて、新鮮な空気を与えた。

10

【 0 6 4 5 】

[00521] 次いで、被検動物を、気管支収縮剤、メタコリン (実験被検者における気管支過敏反応の度合いを判定するのに通常使用される薬理剤) の増加投与量のエアゾール剤でチャレンジした。この試験では、増加濃度のメタコリンへマウスを曝露して、各用量を 3 分間提供して、その時間の間に読取りを行った。メタコリンの用量は、0 m g / m l、5 m g / m l、2 0 m g / m l、及び 5 0 m g / m l であった。気管支過敏反応性の度合いは、気道過敏反応性の無単位指標である「向上休止 (Enhanced Pause)」 (P e n h) (Dohi et al., Lab Invest. 79(12):1559-1571, 1999) として測定した。

20

【 0 6 4 6 】

[00522] 化合物 1 の投与は、上記の試験動物において、担体のみ投薬の動物と比較して、より低い気管支収縮反応をもたらした。これらの結果は、気管支収縮性のメタコリンチャレンジに対抗するのに利用可能な生理活性 S N O のレベルの増加と矛盾しない。

【 0 6 4 7 】

[00523] 実施例 4 . 実験喘息における G S N O R i の効力

[00524] 実験喘息モデル

30

[00525] 卵白アルブミン (O V A) 誘発喘息のマウスモデルを使用して、G S N O R 阻害剤について、メタコリン (M C h) 誘発性気管支収縮 / 気道過敏反応に対する効力をスクリーニングした。これは、ヒトの喘息に類似した急性アレルギー喘息の表現型を提示する、広く使用されていて、十分に特徴づけられたモデルである。M C h でのチャレンジに先立って G S N O R 阻害剤を投与する予防プロトコルを使用して、G S N O R 阻害剤の効力について評価した。全身プレチスモグラフィ (P e n h ; Buxco) を使用して、増加用量の M C h でのチャレンジに応じた気管支収縮応答を評価した。肺炎症の尺度として気管支肺胞洗浄液 (B A L F) への好酸球浸潤物の量も定量した。G S N O R 阻害剤の効果を担体と陽性対照としてのコンビベント (吸入 ; I H) と比較した。

40

【 0 6 4 8 】

[00526] 材料と方法

[00527] アレルゲン感作及びチャレンジのプロトコル

[00528] P B S 中の O V A ( 5 0 0 μ g / m l ) を等量の蒸留水中 1 0 % ( w / v ) 硫酸アルミニウムカリウムと混合して、1 0 N N a O H を使用して p H 6 . 5 へ調整した後で、室温で 6 0 分間インキュベートした。7 5 0 x g で 5 分間の遠心分離後、O V A / ミョウバンペレットを蒸留水中の元の容量へ再懸濁させた。0 日目に、ミョウバンと混合させた 1 0 0 μ g O V A (生理食塩水中 5 0 0 μ g / m l の 0 . 2 m l ) の腹腔内 ( I P ) 注射液をマウスに与えた。生理食塩水中のケタミン及びキシラジン (それぞれ、0 . 4 4 及び 6 . 3 m g / m l ) の 0 . 2 m l 混合物の I P 注射によってマウスを麻酔して、ボード上に背臥位で置いた。各動物の舌の裏側に 2 5 0 マイクログラム ( 2 . 5 m g /

50

mlの100 $\mu$ l)のOVA(8日目)と125 $\mu$ g(2.5mg/mlの50 $\mu$ l)のOVA(15、18、及び21日目)を入れた。

【0649】

[00529] 肺機能検査(Penh)

[00530] 有意識で自由に動き、自発的に呼吸するマウスにおける最後のOVAチャレンジから24時間後に、Buxcoチャンバ(ノースカロライナ州ウィルミントン)を使用する全身プレシスモグラフィで、メタコリンへのin vivo気道反応性を測定した。2分間の超音波ネブライザーによって産生する、エアゾール化した生理食塩水又は増加用量のメタコリン(5、20、及び50mg/mL)でマウスをチャレンジした。気管支収縮の度合いは、同一マウスの気道抵抗性、インピーダンス、及び胸腔内圧の測定と相関する、無次元の計算値である向上休止(Penh)として表した。それぞれの噴霧化チャレンジ後4分間のPenh読取り値を取って、平均化した。Penhは、以下のように計算した： $P_{enh} = [(T_e / T_r - 1) \times (PEF / PIF)]$ (ここで $T_e$ は無効化時間であり、 $T_r$ は弛緩時間であり、PEFはピーク呼気流量であり、PIFはピーク吸気流量 $\times 0.67$ 係数である)。最大値からユーザー定義の最大値百分率へ変化させるボックス圧力の時間が弛緩時間を表す。 $T_r$ 測定は、最大ボックス圧力で始めて、40%で終わる。

10

【0650】

[00531] BALF中の好酸球浸潤

[00532] 気道過敏反応性の測定の後で、マウスを心臓穿刺によって失血させてから、両肺より、又は左肺を主気管支で結紮後に右肺より、BALFを採取した。0.05mLアリコートより全BALF細胞を計数し、残る体液を4、200 $\times$ gで10分間遠心分離した。細胞ペレットを10%BSA含有生理食塩水に再懸濁させて、スライドガラス上に塗抹標本作製した。好酸球を0.05%エオジン水溶液と蒸留水中5%アセトンで5分間染色し、蒸留水で濯いで、0.07%メチレンブルーで対比染色した。

20

【0651】

[00533] GSNOR阻害剤と対照

[00534] GSNOR阻害剤をリン酸緩衝化生理食塩水(PBS)(pH7.4)において0.00005~3mg/mLに及ぶ濃度で再構成した。GSNOR阻害剤をマウスへ単回用量(10mL/kg)として、静脈内(IV)又は経口ガバージュのいずれかにより投与した。投薬は、MChチャレンジの30分~24時間前に実施した。GSNOR阻害剤の効果を、同じやり方で投薬したPBS担体と比較した。

30

【0652】

[00535] すべての試験において、陽性対照としてコンビベントを使用した。コンビベント(ベーリンガー・インゲルハイム)は、その生成物が供給される吸入器デバイスを使用して肺へ投与されるが、マウスへの投与には、ピペット先端を使用して適用した。コンビベントは、MChチャレンジの48時間、24時間、及び1時間前に投与した。コンビベントのそれぞれのパフ(又は用量)は、18 $\mu$ gの臭化イパトロピウム(IpBr)と103 $\mu$ gの硫酸アルブテロール、又はほぼ0.9mg/kgのIpBrと5mg/kgのアルブテロールの用量を提供した。

40

【0653】

[00536] 統計分析

[00537] ベースライン、生理食塩水、及び増加用量のMChチャレンジに対するPenhの曲線下面積値を、GraphPad Prism 5.0(カリフォルニア州サンディエゴ)を使用して計算して、それぞれの(IV又は経口投与)担体対照のパーセントとして表した。片側ANOVA, Dunnetts(JMP 8.0, SAS研究所、ノースカロライナ州キャリー)を使用して、各試験内の処置群とそれぞれの担体対照群の間の統計学的な差を計算した。処置群とそれぞれの担体対照群の間のp値が0.05未満であれば、有意差があるとみなした。

【0654】

50

[00538] 結果：

[00539] 化合物 1 の結果

[00540] 静脈内 ( I V ) 投与した化合物 1 は、メタコリン ( M C h ) 誘発性の気管支収縮及び肺炎症の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物 1 での有意な効力は、M C h の 2 4 時間前での  $0.01 \text{ mg / kg}$  の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100 % ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、 $42.1 \pm 2.8 \% ( p < 0.0001 )$  であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、 $98 \% ( p < 0.0001 )$  抑制された。化合物 1 での有意な効力はまた、 $0.1 \text{ mg / kg}$  の単回 I V 用量で、M C h 前の早くも 1 時間 ( A U C =  $76.4 \pm 6.6 ; p = 0.0082$  ) から 4 8 時間まで ( A U C =  $64.4 \pm 5.5 ; p < 0.0001$  ) 観察された。E D 5 0 ( P e n h 応答の 5 0 % 抑制を示す化合物 1 の濃度 ) は、 $0.011 \pm 0.003 \text{ mg / kg}$  であった。

10

【 0 6 5 5 】

[00541] 化合物 2 の結果

[00542] 静脈内 ( I V ) 投与した化合物 2 は、メタコリン ( M C h ) 誘発性気管支収縮の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物 2 での有意な効力は、M C h の 2 4 時間前での  $0.01$ 、 $0.1$ 、及び  $1 \text{ mg / kg}$  の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100 % ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、 $0.01$ 、 $0.1$ 、及び  $1 \text{ mg / kg}$  の化合物 2 で、それぞれ  $65.3 \pm 6.5 \% ( p = 0.0002 )$  ;  $50.5 \pm 6.3 \% ( p < 0.0001 )$  ; 及び  $41.7 \pm 5.2 \% ( p < 0.0001 )$  であった。

20

【 0 6 5 6 】

[00543] 化合物 3 の結果

[00544] 静脈内 ( I V ) 投与した化合物 3 は、メタコリン ( M C h ) 誘発性の気管支収縮及び肺炎症の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物 3 での有意な効力は、M C h の 2 4 時間前での  $1 \text{ mg / kg}$  の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100 % ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、 $71.0 \pm 8.6 \% ( p = 0.0051 )$  であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、 $46 \% ( p = 0.0002 )$  抑制された。

30

【 0 6 5 7 】

[00545] 化合物 9 の結果

[00546] 静脈内 ( I V ) 投与した化合物 9 は、メタコリン ( M C h ) 誘発性の気管支収縮及び肺炎症の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物 9 での有意な効力は、M C h の 2 4 時間前での  $1 \text{ mg / kg}$  の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100 % ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、 $65.3 \pm 5.9 \% ( p = 0.0001 )$  であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、 $92 \% ( p < 0.0001 )$  抑制された。化合物 9 での有意な効力は、M C h の 2 4 時間前での  $30 \text{ mg / kg}$  の単回経口用量でも観察された。担体対照 ( A U C = 100 % ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、 $24.6 \pm 3.0 \% ( p < 0.0001 )$  であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、 $100 \% ( p = 0.0004 )$  抑制された。

40

【 0 6 5 8 】

[00547] 化合物 1 2 の結果

[00548] 静脈内 ( I V ) 投与した化合物 1 2 は、メタコリン ( M C h ) 誘発性気管支収縮の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物 1 2 での有意な効力は、M C h の 2 4 時間前での  $0.1$  及び  $1 \text{ mg / kg}$  の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100 % ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、 $0.1$  及び  $1 \text{ mg / kg}$  の化合物 1 2 で、それぞれ  $56.1 \pm 2.2 \% ( p < 0.0001 )$  と  $50.4 \pm 3.7 \% ( p < 0.0001 )$  であっ

50



た。

【0659】

[00549] 化合物116の結果

[00550] 静脈内 ( I V ) 又は経口投与した化合物116は、メタコリン ( M C h ) 誘発性の気管支収縮及び肺炎症の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物116での有意な効力は、M C h の24時間前での0.1、1、及び10 m g / k g の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100% ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、0.1 m g / k g 、1 m g / k g 、及び10 m g / k g の化合物116で、それぞれ64.2 ± 7.6% ( p = 0.0007 ) ; 60.2 ± 7.9% ( p = 0.0002 ) ; 及び40.7 ± 2.4% ( p < 0.0001 ) であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、0.1 m g / k g 、1 m g / k g 、及び10 m g / k g の化合物116で、それぞれ79% ( p = 0.0064 ) ; 100% ( p = 0.0007 ) ; 及び100% ( p = 0.0007 ) 抑制された。化合物116での有意な効力はまた、10 m g / k g の単回 I V 用量で、M C h 前の早くも30分 ( A U C = 35.2 ± 9.3 ; p < 0.0001 ) で観察された。B A L F への好酸球浸潤は、94% ( p < 0.0001 ) 抑制された。化合物116での有意な効力は、M C h の24時間前での30 m g / k g の単回経口用量でも観察された。担体対照 ( A U C = 100% ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、26.7 ± 1.4% ( p < 0.0001 ) であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、100% ( p = 0.0019 ) 抑制された。

【0660】

[00551] 化合物136の結果

[00552] 静脈内投与した化合物136は、メタコリン ( M C h ) 誘発性の気管支収縮及び肺炎症の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物136での有意な効力は、M C h の24時間前での1 m g / k g の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100% ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、72.9 ± 8.7% ( p = 0.0089 ) であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、61% ( p < 0.0001 ) 抑制された。

【0661】

[00553] 化合物171の結果

[00554] 静脈内 ( I V ) 投与した化合物171は、メタコリン ( M C h ) 誘発性の気管支収縮及び肺炎症の減弱化によって認められるように、実験喘息に対して有効であった。化合物171での有意な効力は、M C h の24時間前での1 m g / k g の単回 I V 用量で観察された。担体対照 ( A U C = 100% ) のパーセントとして報告される P e n h 応答についての曲線下面積 ( A U C ) は、78.7 ± 8.1% ( p = 0.0323 ) であった。気管支肺胞洗浄液 ( B A L F ) への好酸球浸潤は、63% ( p < 0.0001 ) 抑制された。

【0662】

[00555] 当業者には、本発明の精神及び範囲より逸脱することなく、本発明の方法及び組成物において様々な変更態様 ( modifications ) 及び変形態様 ( variations ) を作製することができることが明らかであろう。

【手続補正書】

【提出日】平成26年10月28日 (2014.10.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

10

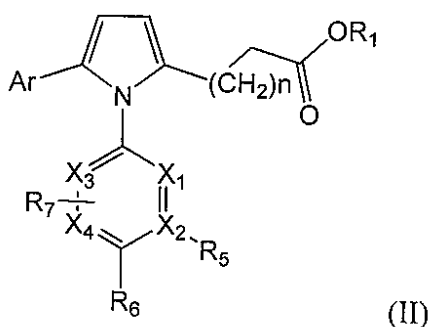
20

30

40

式 I I の化合物又はその医薬的に許容される塩：

【化 1】



[ 式中：

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> は、C 及び N からなる群より独立して選択され；

R<sub>5</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、カルボキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルヒドロキシ、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

R<sub>6</sub> は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、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、シアノ、ニトロ、アミノ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2 - アミノ - 2 - オキソエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシル、1H - イミダゾール - 1 - イル、及び 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イルからなる群より選択される；

またあるいは、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> は、O、N 又は S より選択される 2 までのヘテロ原子を含有する、置換又は未置換の 5 若しくは 6 員複素環式環を一緒に形成し；

R<sub>7</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、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、シアノ、ニトロ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルカルバモイル、スルファモイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルスルファモイル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシルからなる群より選択され；

n は、0 ~ 3 であり；

ここで R<sub>5</sub> は、X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N であるときのみ水素であり得て；

そしてさらにここで、X<sub>1</sub> と X<sub>3</sub> は、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> が 5 若しくは 6 員の複素環式環を一緒に形成しないか又は X<sub>1</sub> ~ X<sub>4</sub> の少なくとも 1 つが N でないならば、CH 又は N でなければならず；

そしてここで Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される；

但し、以下の条件がある：

条件 I I a：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、カルボキシル、メチルスルホンアミド、又はスルファモイルであるとき、このとき Ar は、フェニル、置換又は未置換フェニル - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - アルキル、又はフェニル - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニルであり得ない；そして

条件 I I b：すべての X が C であり、そして R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、又は R<sub>7</sub> の 1 つが、ハロゲン又はメチルからなる群より独立して選択されるとき、このとき Ar は、4 - ヒドロキシフ

エニル又は4 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アシル - オキシ - フェニルであり得ない；そして

条件 I I c：すべてのXがCであり、そしてR<sub>5</sub>が、メチル、C<sub>1</sub>、ヒドロキシル、トリフルオロメチルであり、R<sub>6</sub>が、メチル、メトキシ、カルボキシエチル、C<sub>1</sub>、又はカルボキシプロピルであり、そしてnが1であるとき、このときArは、フェニル、4 - メチル - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、4 - ハロ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない；そして

条件 I I d：すべてのXがCであり、そしてR<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>が複素環式環を一緒に形成して、得られる二環系の環系がC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルで2位置換されるベンゾ [ d ] チアゾールであるとき、このときArは、フェニル、4 - F - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、又はチオフェニルであり得ない。

【請求項2】

Arが、フェニル、置換フェニル、チオフェニル、置換チオフェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、及び置換チアゾリルからなる群より選択される、請求項1の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 3 - メトキシフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 5 - カルバモイルピリジン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 6 - カルバモイルピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 2 - アミノベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 5 - ( 4 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - シアノフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸； 3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイル - 3 -

クロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (イソキノリン - 6 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (イソキノリン - 7 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (2 - オキソインドリン - 5 - イル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (メトキシカルボニル)フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 6 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 5 - (2 - (2 - カルボキシエチル) - 5 - フェニル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ; 3 - (1 - (3 - アミノベンゾ [d] イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 3 - (5 - (4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 ; 及び 3 - (5 - (4 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) プロパン酸 からなる群より選択される、請求項 1 の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

肺の障害を治療する方法において用いられる、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 7】

前記医薬が肺の障害の治療用である、請求項 6 に記載の使用。

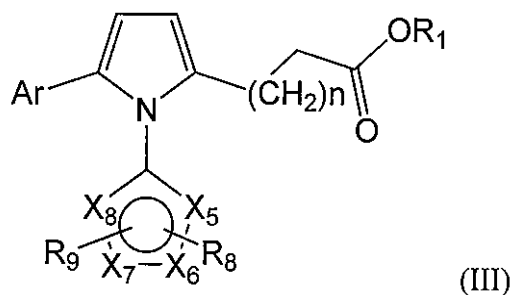
【請求項 8】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される担体又は賦形剤と混合することを含む、請求項 4 又は 5 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 9】

式 I I I の化合物又はその医薬的に許容される塩：

## 【化 2】



[ 式中 :

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

R<sub>1</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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群より選択され；

X<sub>5</sub> ~ X<sub>8</sub> は、N、C、及びS からなる群より独立して選択され、ここで少なくとも1つのX は、N又はS でなければならず；

R<sub>8</sub> と R<sub>9</sub> は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、カルバモイル、置換カルバモイル、スルファモイル、置換スルファモイル、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、シアノ、ニトロ、アミノ、CF<sub>3</sub>、カルボキシル、ウレイド、スルファモイルアミノ、2 - アミノ - 2 - オキシエチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルコキシル、アリール、アリールオキシル、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、及び非存在 (X<sub>5</sub> ~ X<sub>8</sub> がすべてNであれば) からなる群より独立して選択され；

n は、0 ~ 3 であり；

ここで Ar には、置換又は未置換インダゾール - 3 - イルと置換又は未置換 1H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジルが除外される ]。

## 【請求項 10】

Ar が、フェニル、置換フェニル、チオフエンイル、置換チオフエンイル、ピリジニル、置換ピリジニル、チアゾリル、置換チアゾリル、二環系アリール、置換二環系アリール、二環系ヘテロアリール、及び置換二環系ヘテロアリールからなる群より選択される、請求項 9 の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 11】

3 - ( 1 - ( 5 - カルバモイルチオフエン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸；

3 - ( 1 - ( 5 - カルバモイルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸；

3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイルチオフエン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸；

3 - ( 1 - ( 5 - カルバモイルチオフエン - 3 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸；

3 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ) チアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸；及び

3 - ( 1 - ( 4 - カルバモイルチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1H - ピロール - 2 - イル ) プロパン酸；

からなる群より選択される、請求項 9 の化合物又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 12】

請求項 9 ~ 11 のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を医薬的に許容される担体又は賦形剤とともに含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 13】

肺の障害を治療する方法において用いられる、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

医薬の製造における、請求項 9 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 1 5】

前記医薬が肺の障害の治療用である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

請求項 9 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される担体又は賦形剤と混合することを含む、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の医薬組成物の製造方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 9/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)  
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)  
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/10 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/10 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)  
 C 0 7 D 417/10 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)  
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)  
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 15/10  
 A 6 1 P 3/04  
 C 0 7 D 403/10  
 A 6 1 K 31/4178  
 C 0 7 D 409/14  
 C 0 7 D 417/04  
 A 6 1 K 31/427  
 A 6 1 K 31/40  
 C 0 7 D 409/04  
 C 0 7 D 405/10  
 C 0 7 D 401/04  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 31/4196  
 A 6 1 K 31/41  
 C 0 7 D 405/04  
 A 6 1 K 31/4025  
 C 0 7 D 401/14  
 A 6 1 K 31/5377  
 C 0 7 D 401/10  
 C 0 7 D 413/10  
 A 6 1 K 31/42  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/422  
 A 6 1 K 31/454  
 C 0 7 D 417/14  
 C 0 7 D 405/12  
 C 0 7 D 403/14  
 A 6 1 K 31/506  
 C 0 7 D 417/10  
 C 0 7 D 401/12  
 A 6 1 K 31/501  
 C 0 7 D 405/14  
 A 6 1 K 31/416  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/404  
 C 0 7 D 413/14

テーマコード(参考)

(74)代理人 100126985

弁理士 中村 充利

- (72)発明者 ウォズレイ, ジャン  
アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, ストーン・フェンス・レーン 1
- (72)発明者 ローゼンタール, ゲーリー・ジェイ  
アメリカ合衆国コロラド州80026, ラファイエット, ドビンス・ラン 11255
- (72)発明者 サン, シーチェン  
アメリカ合衆国コロラド州80023, ブルームフィールド, カフラー・プレイス 14048
- (72)発明者 ストロング, サラ  
アメリカ合衆国コロラド州80027, ルーイビル, ロイス・ドライブ 107
- (72)発明者 チウ, ジェン  
アメリカ合衆国コロラド州80501, ロングモント, モナーク・ドライブ 1227