

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5537417号
(P5537417)

(45) 発行日 平成26年7月2日 (2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日 (2014.5.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/08 (2006.01)

C O 7 D 209/08 C S P

C O 7 D 209/10 (2006.01)

C O 7 D 209/10

C O 7 D 209/42 (2006.01)

C O 7 D 209/42

C O 7 D 277/82 (2006.01)

C O 7 D 277/82

C O 7 D 235/08 (2006.01)

C O 7 D 235/08

請求項の数 9 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-506316 (P2010-506316)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月1日 (2008.5.1)
 (65) 公表番号 特表2010-526069 (P2010-526069A)
 (43) 公表日 平成22年7月29日 (2010.7.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/005611
 (87) 国際公開番号 W02008/137027
 (87) 国際公開日 平成20年11月13日 (2008.11.13)
 審査請求日 平成23年4月21日 (2011.4.21)
 (31) 優先権主張番号 60/927,545
 (32) 優先日 平成19年5月2日 (2007.5.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500049716
 アムジェン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 シーエー 91320,
 サウザンド オークス, ワン アムジェン
 センター ドライブ
 (74) 復代理人 100130373
 弁理士 椎名 佳代
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

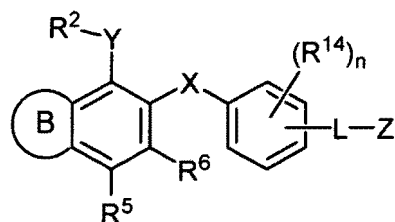
(54) 【発明の名称】 CRTH2 及び／又は PGD2 受容体調節物質としての化合物、並びにぜん息及びアレルギー性炎症を治療するためのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I を有する化合物、又は薬学的に許容されるその塩、

【化 1】



II

〔式中、B は、N、O 及び S から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む縮合 5 員環であり、B は、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルキル、ハロ(C₁ - C₃) アルキル、シクロ(C₃ - C₅) アルキル、シクロ(C₃ - C₅) アルケニル、アミノ(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、-OR'、-CONR'R''、-N(R'')C(O)R'、-CO₂R'、-CN、アリール又はヘテロアリールで置換されていても良く、

X は、-O- であり、

Y は、-SO₂NH- 又は -SO₂NMe- から選択される二価の結合であり、Z は、-CO₂R^{1 2} であり、

L は、メチレンであり、

R^2 は、ハロゲン、 $-OR''$ 又は R'' によって置換されてもよいベンゼン環であり、 R'' は $(C_1 - C_8)$ アルキルであり、 R^2 は Y の $S(O)_2$ 側に結合し、

R^5 及び R^6 は独立に、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_8)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン- $C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 、 $-S(O)_kNR'R''$ 、 $-OC(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-N(R'')S(O)_kR'$ 又は $-N(R'')C(O)OR'$ であり、

$R^{1,2}$ は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル又はヘテロアリールであり、

各 $R^{1,4}$ は独立に、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_5)$ アルケニル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 又はアリールであり、

各 R' 、 R'' 及び R''' は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

添え字 k は 0、1 又は 2 であり、

添え字 m は 0、1、2 又は 3 であり、並びに

添え字 n は 0、1、2、3 又は 4 である]。

【請求項 2】

B が芳香族である、請求項 1 に記載の化合物。

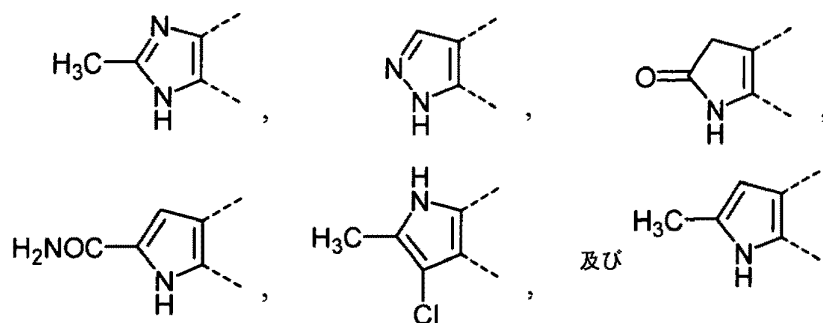
【請求項 3】

B が芳香族ではない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

B が、

【化 2】

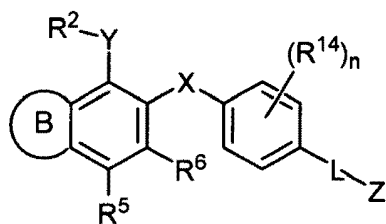


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 II b を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



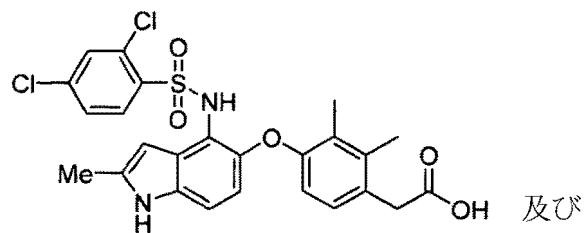
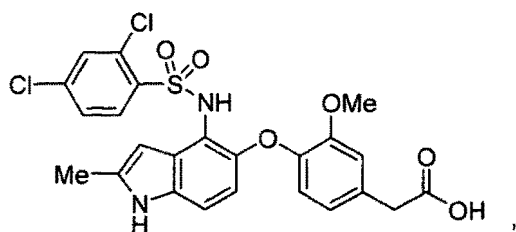
IIb

【請求項 6】

添え字 n が 0、1 又は 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

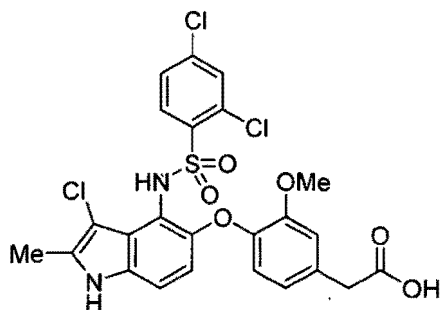
【請求項 7】

【化 4】



及び

10



20

からなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

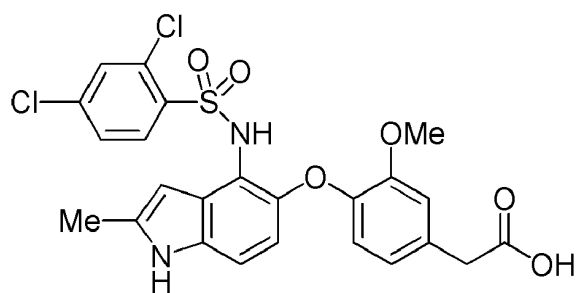
【請求項 8】

薬学的に許容される担体又は賦形剤と、請求項 1 の化合物とを含む、薬剤組成物。

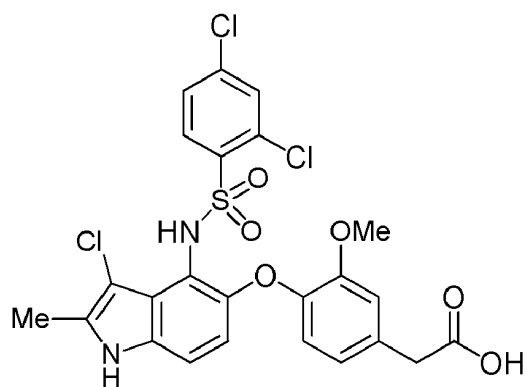
【請求項 9】

下記の化合物から選択される化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

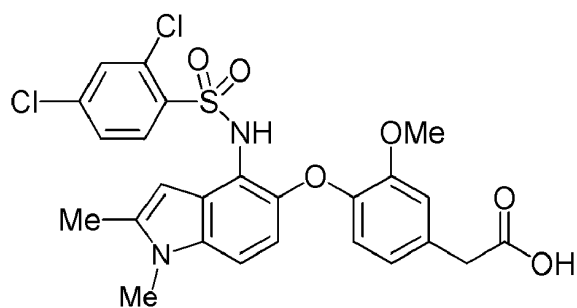
【化 5】



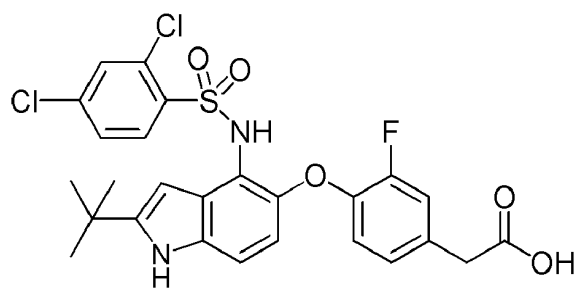
10

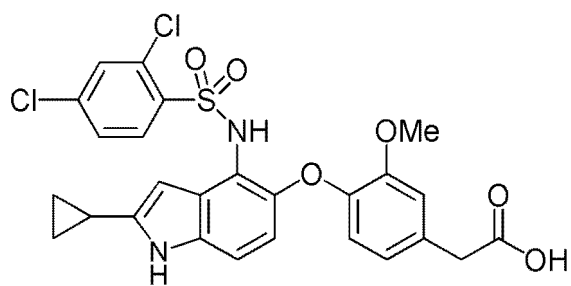


20

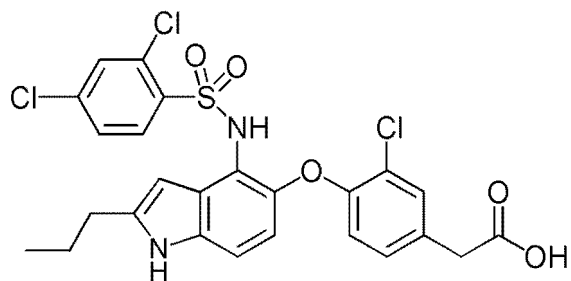


30

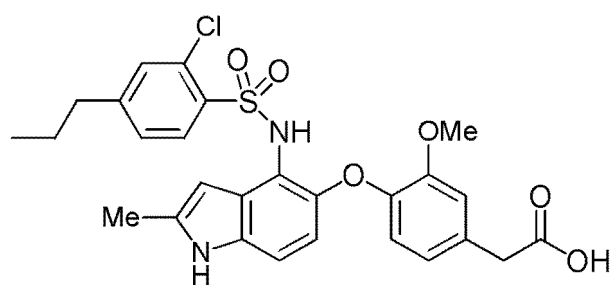




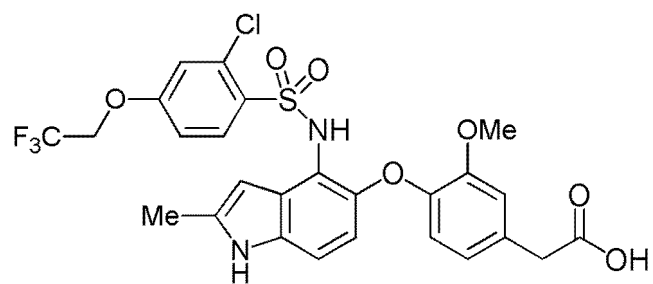
10



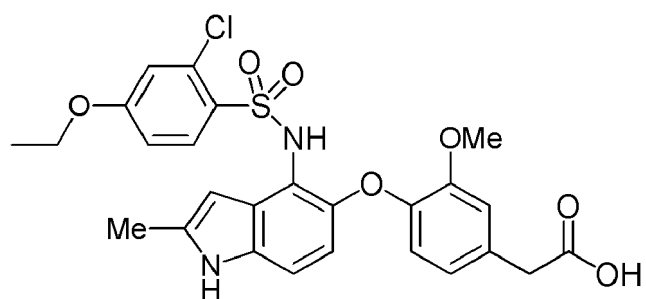
20



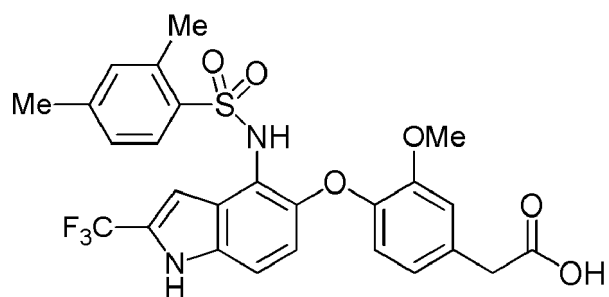
30



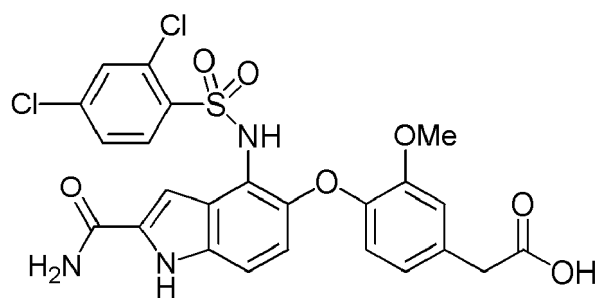
40



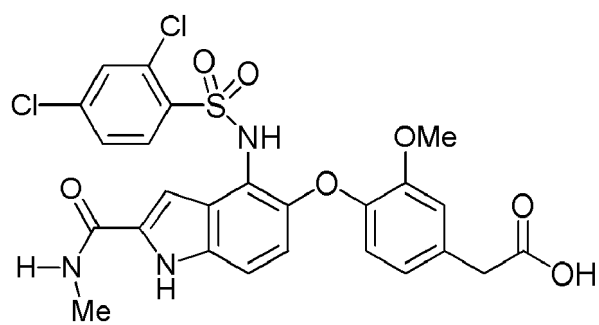
10

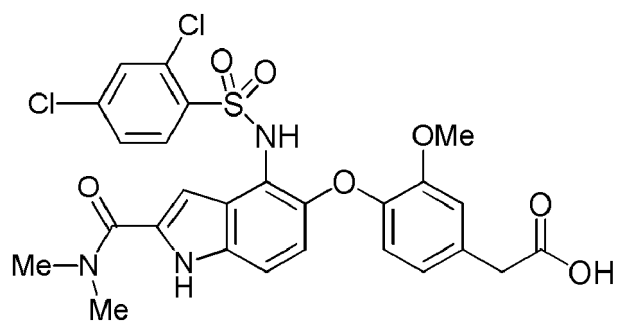


20

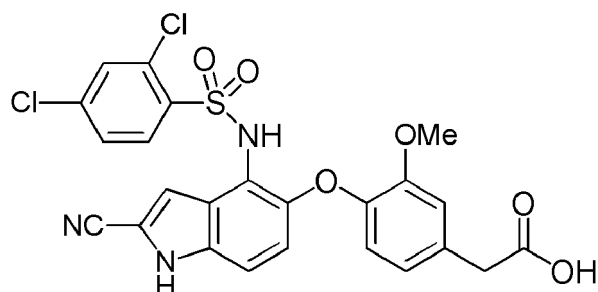


30

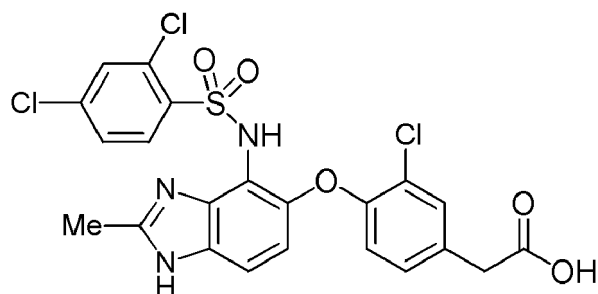




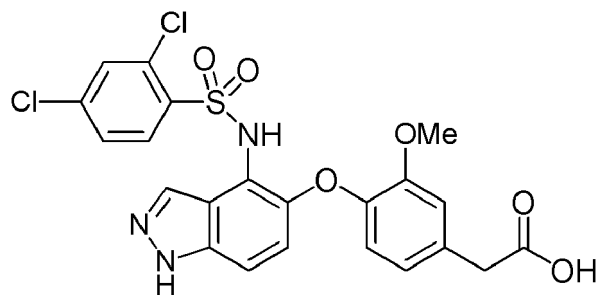
10



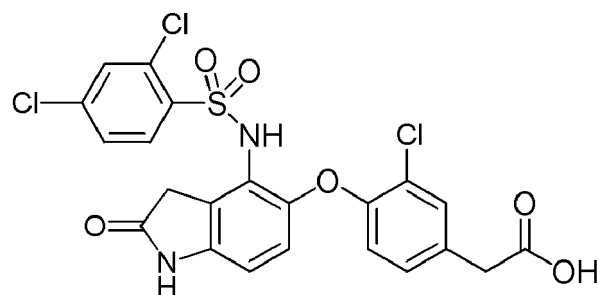
20

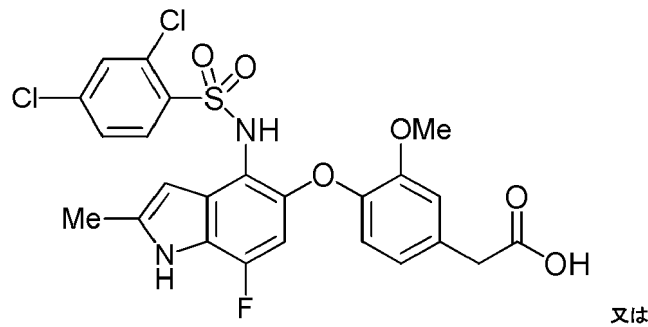


30

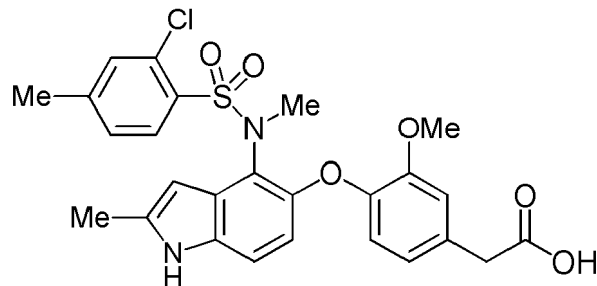


40





10



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願

本願は、参照によりその全体を本明細書に組み入れる、2007年5月2日に出願された米国仮特許出願第60/927,545号の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、炎症性免疫関連疾患及び症状の治療に有用である化合物、組成物及び方法を対象とする。本化合物は、C R T H 2 及び D P 受容体を含めたプロスタグランジン D₂ (P G D₂) 受容体の調節物質である。

【背景技術】

【0003】

30

Gタンパク質共役受容体(GPCR)は、宿主防御機構に關与するシグナル伝達プロセスを含めて、多様なシグナル伝達プロセスにおいて重要な役割を果たす。感染症、傷害、腫瘍及び臓器移植に対する免疫応答、並びにぜん息、アレルギー、リウマチ様関節炎、新形成などの疾患及び症状における免疫応答は、GPCRの調節と関連づけられてきた。過度の又は間違った免疫応答は、放置すると、組織若しくは器官の損傷、とう痛、及び/又は機能喪失をもたらすおそれがある、多数の炎症性過敏性疾患の原因である。組織の炎症は、かかる疾患の発生に大いに関係しており、そのうち、ぜん息及びアレルギー疾患は最も特徴づけられた疾患のひとつである。気道の炎症及び反応性亢進の根底にある機序は、皮膚、腸などの他の組織におけるアレルギー性炎症の根底にある機序に類似している。

【0004】

40

プロスタグランジンは、損傷を受けた又は炎症を起こした組織に末梢血からマクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球及び好中球を動員する、脂質由来の炎症伝達物質である。さらに、プロスタグランジンは、標的細胞型に応じて、応答細胞における細胞内Ca²⁺動員、cAMP産生、血小板凝集、白血球凝集、T細胞増殖、リンパ球遊走、Th2細胞走化性、IL-1a及びIL-2分泌、並びに血管及び非血管平滑筋収縮を誘発又は阻害し得る。プロスタグランジンは、発熱、種々のアレルギー疾患、血管及び非血管平滑筋弛緩、とう痛知覚、睡眠、血小板凝集、並びに生殖過程に関係している。プロスタグランジンは、特定のGPCRと相互作用することによってその効果を発揮する。

【0005】

プロスタグランジンD₂ (P G D₂) は、免疫学的誘発に応じて、典型的には皮膚表面

50

、粘膜及び血管の近傍に存在する、活性化された肥満細胞によって放出される主要な炎症伝達物質である (Lewis et al. (1982) J. Immunol. 129:1627-1631)。ぜん息及びアレルギー反応中に、 PGD_2 は多量に放出される。アレルギー性炎症の開始及び維持における PGD_2 の役割は、ぜん息のマウスモデルにおいて確立された。例えば、 PGD_2 シンターゼによる PGD_2 の生体内での過剰産生は、ぜん息のマウスモデルにおいて、気道炎症を悪化させることが実証された (Fujitani et al. (2002) J. Immunol. 168:443-449)。

【0006】

DPと命名された PGD_2 選択的受容体が特定された (Boie et al. (1995) J. Biol. Chem. 270:18910-18916)。ヒトにおいては、DPは、平滑筋、血小板、小腸及び脳において発現され、肺上皮におけるその発現は、アレルギー性曝露によって誘発される。受容体の活性化は、cAMP産生及び細胞内 Ca^{2+} 動員を誘発し、血小板凝集及び細胞遊走を阻害すると考えられ、種々の平滑筋の弛緩を誘発すると考えられる。DPは、主に Gタンパク質と結合する。

【0007】

重要なことには、OVAによって誘発されるぜん息モデルにおいては、DP-/-マウスは、ぜん息症候が軽減し、例えば、気管支肺胞洗浄液中の好酸球及びリンパ球の細胞浸潤が減少し、気管支肺胞洗浄液中のTh2サイトカインレベルが低下し、アセチルコリンに対する気道過敏性が低下した (Matsuoka et al. (2002) Science 287:2013-2019)。ヒトにおけるぜん息に特有であり、野生型マウスで認められた、肺組織における細胞浸潤の増加、及び気道上皮細胞による粘液分泌は、DPを欠乏したマウスでは認められなかった。

【0008】

最近、Th2細胞上で発現される化学誘引物質受容体相同分子 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) 又はCRTH2と命名された別の PGD_2 選択的受容体が特定された (Hirai et al. (2001) J. Exp. Med. 193(2):255-261)。この受容体は、以前に、GPR44又はDL1Rと呼ばれた。末梢血Tリンパ球の中でも、ヒトCRTH2は、Th2細胞上で選択的に発現され、好酸球、好塩基球、Th2細胞など、アレルギー性炎症に関連する細胞型上で高度に発現される。CRTH2の活性化によって、細胞内 Ca^{2+} 動員、並びにTh2細胞、好酸球及び好塩基球の浸潤が誘発されることが示された。

【0009】

タンパク質配列解析によれば、CRTH2は、DPと有意な相同性を有するのではなく、N-ホルミルペプチド受容体 (FPR) サブファミリーのメンバーに関係がある (Nagata et al. (1999) J. Immunol. 162:1278-1286)。DPとは対照的に、CRTH2は、Gタンパク質と主に結合することが示された。

【0010】

これらの知見は、CRTH2とDPがアレルギー性炎症の態様を調節するのに独立に機能し得ることを示唆している。

【0011】

世界的なぜん息、アレルギー疾患及び免疫疾患の発生率の増加は、これらの疾患を効果的に治療又は予防する新しい療法の必要性を強調するものである。CRTH2及び/又は1種類以上の別の PGD_2 受容体 (例えば、DP) を調節する小分子の発見は、CRTH2及び/又は1種類以上の別の PGD_2 受容体 (例えば、DP) によって媒介される生理的プロセスの研究、並びにぜん息、アレルギー疾患、及び他の免疫疾患の治療薬の開発に有用である。かかる望ましい活性を示す新規化合物を本明細書に記載する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Lewis 他、J. Immunol. 129、1982年、pp. 1627 - 1631

【非特許文献2】Fujitani 他、J. Immunol. 168、2002年、pp. 443 - 449

【非特許文献3】Boie 他、J. Biol. Chem. 270、1995年、pp. 18910 - 18916

【非特許文献4】Matsuoka 他、Science 287、2002年、pp. 2013 - 2019

【非特許文献5】Hirai 他、J. Exp. Med. 193(2)、2001年、pp. 255 - 261

【非特許文献6】Nagata 他、J. Immunol. 162、1999年、pp. 1278 - 1286

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、炎症過程に関連する症状及び障害の治療又は予防に有用である化合物、薬剤組成物及び方法を提供する。特に、本発明は、ぜん息、アレルギー疾患、炎症性症状、癌及びウイルス感染症の治療又は予防に有用である化合物、薬剤組成物及び方法を提供する。

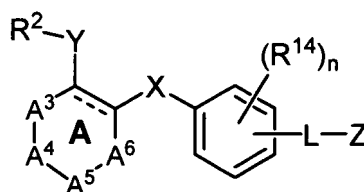
【課題を解決するための手段】

【0014】

一態様においては、本発明は、式Iの化合物を提供する。

【0015】

【化1】



I

式中、

Aは、

A³が - C(R³) =、- N(R³) - 又は - N = であり、

A⁴が - C(R⁴) =、- N(R⁴) - 又は - N = であり、

A⁵が - C(R⁵) =、- N(R⁵) - 又は - N = であり、

A⁶が - C(R⁶) =、- N(R⁶) - 又は - N = である、

6員環であり、ただし、R³とR⁴、R⁴とR⁵、又はR⁵とR⁶の少なくとも1組は、Aと縮合した5又は6員環を形成し、

Xは、- O -、- S(O)_k -、- CR^aR^b -、- C(O) -、- NR⁸ - 及び - C(NR⁹) - から選択される二価の結合であり、

Yは、単結合、- S(O)_kNR¹⁰ -、- C(O)NR¹⁰ -、(C₁ - C₄)アルキレン、ヘテロ(C₂ - C₄)アルキレン、- N(R¹¹)C(O)NR¹⁰ -、- N(R¹¹)S(O)_kNR¹⁰ -、- N(R¹¹)CO₂ -、- NR¹¹ -、- O - 及び - S(O)_k - から選択される二価の結合であり、

Zは、- CO₂R¹²、- C(O)NR¹²R¹³ 又はヘテロアリアルであり、

Lは、単結合、(C₁ - C₆)アルキレン、(C₂ - C₆)アルケニレン、(C₂ - C₆)アルキニレン及び(C₂ - C₄)ヘテロアルキレンから選択される二価の結合であり

、
 R^2 は、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、ヘテロ $(C_2 - C_8)$ アルキル、ヘテロシクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、ヘテロシクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は独立に、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_8)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 、 $-S(O)_kNR'R''$ 、 $-OC(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-N(R')C(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-N(R'')S(O)_kR'$ 又は $-N(R'')C(O)OR'$ であり、ただし、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の隣接置換基の少なくとも 1 組は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、A と縮合した 5 又は 6 員環を形成し、縮合 5 又は 6 員環は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

R^8 、 R^{10} 及び R^{11} は独立に、水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_8)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 又は $-S(O)_kNR'R''$ であり、

R^9 は、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-OR'$ 又は $-NR'R''$ であり、

R^{12} 及び R^{13} は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル又はヘテロアリールであり、

各 R^{14} は独立に、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_5)$ アルケニル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 又はアリールであり、 R^{14} 基と L は一緒に、N、O 及び S から選択される 0 から 3 個のヘテロ原子を含む 5、6、7 又は 8 員縮合環を形成していてもよく、

R^a 及び R^b は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-OR'$ 又は $-NR'R''$ であり、

各 R' 、 R'' 及び R''' は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

各添え字 k は 0、1 又は 2 であり、

各添え字 m は 0、1、2 又は 3 であり、

添え字 n は 0、1、2、3 又は 4 である。

【0016】

一部の実施形態においては、本発明の化合物は式 I I を有する。

【0017】

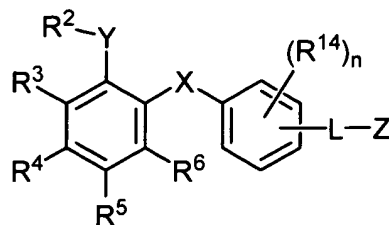
10

20

30

40

【化 2】



II

式中、

X、Y、Z、L 及び R^2 は、式 I に関して上で定義したとおりであり、

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は独立に、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_8)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 、 $-S(O)_kNR'R''$ 、 $-OC(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-N(R'')S(O)_kR'$ 又は $-N(R'')C(O)OR'$ であり、ただし、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の隣接置換基の少なくとも 1 組は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環を形成し、縮合 5 又は 6 員環は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、

各 R^{1-4} は独立に、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_5)$ アルケニル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 又はアリールであり、 R^{1-4} 基と L は一緒に、N、O 及び S から選択される 0 から 3 個のヘテロ原子を含む 5、6、7 又は 8 員縮合環を形成していてもよく、

各 R' 、 R'' 及び R''' は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、

各添え字 k は 0、1 又は 2 であり、

各添え字 m は 0、1、2 又は 3 であり、

添え字 n は 0、1、2、3 又は 4 である。

【0018】

ある実施形態においては、本発明は、式 VI、XI、XV、XXI、XV、XXX、XXXIV、XXXX 又は XXXXIV の化合物を提供する。

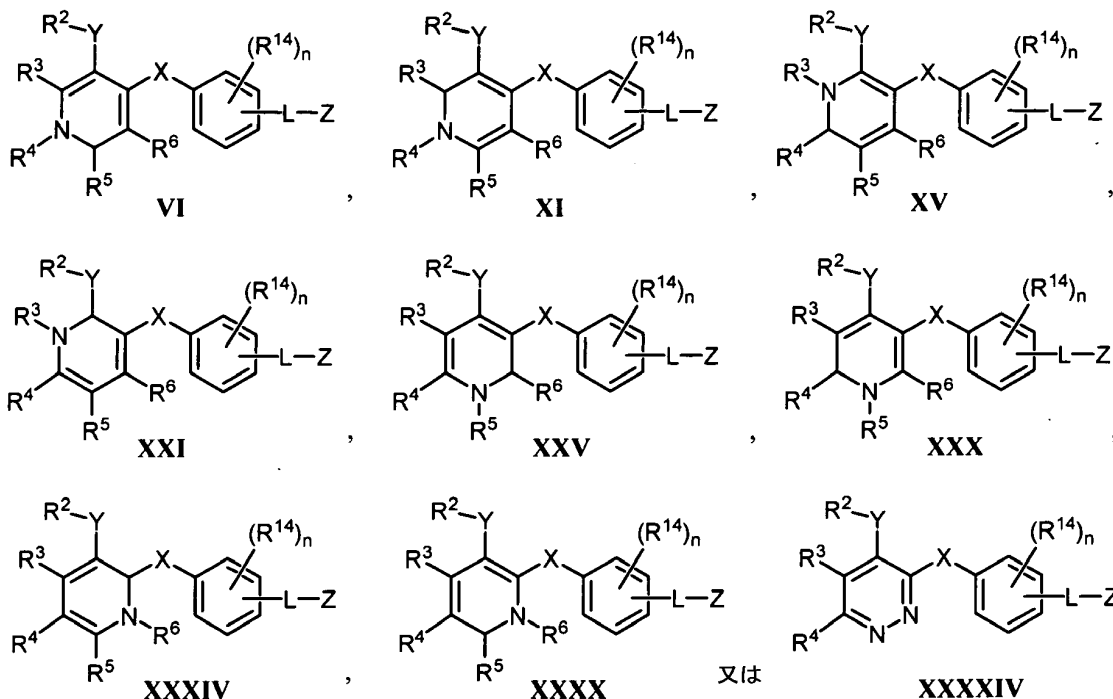
【0019】

10

20

30

【化3】



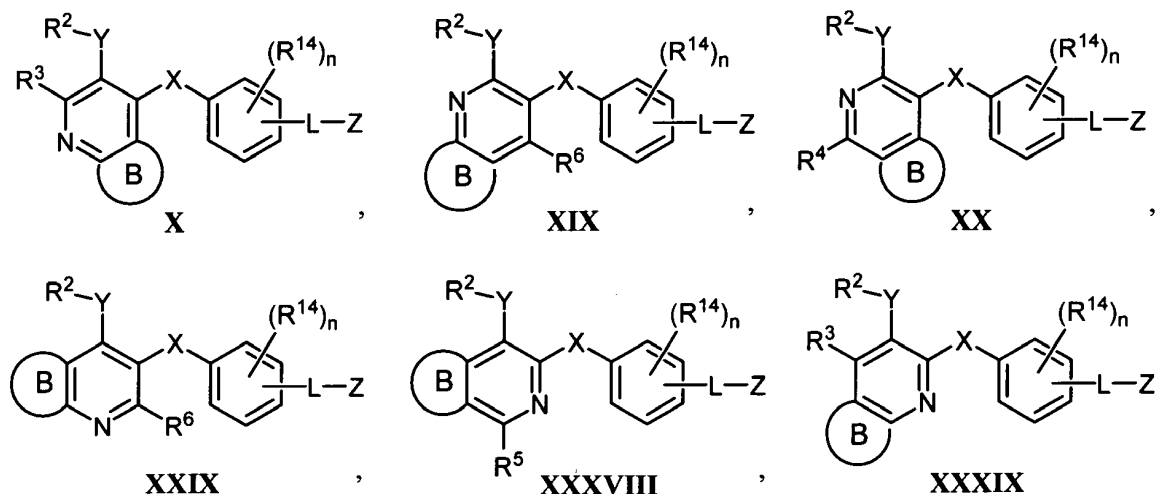
式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、上記式IIにおける意味及び基を有する。

【0020】

ある実施形態においては、本発明は、式X、XIX、XX、XXIX、XXXVIII又はXXXIXの化合物を提供する。

【0021】

【化4】



式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、上記式IIにおける意味及び基を有し、構造Bは、N、O及びSから選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含む縮合5又は6員環であり、構造Bは、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR''R$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【 0 0 2 2 】

別段の記載がない限り、本明細書に記載の式の化合物は、薬学的に許容されるその塩、溶媒和化合物及びプロドラッグを含むものとする。

【 0 0 2 3 】

本発明は、式 I - X X X I X の化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤とを含む、薬剤組成物も提供する。

【 0 0 2 4 】

炎症性症状、免疫不全、ぜん息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾せん、アトピー性皮膚炎、発熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶、炎症性腸疾患、癌、ウイルス感染症、血栓症、線維症、潮紅、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、炎症、とう痛、結膜炎、鼻詰まり及びじんま疹の治療のための式 I - X X X I X の化合物の使用が、本明細書に提供されている。

10

【 0 0 2 5 】

本発明は、炎症性症状、免疫不全、ぜん息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾せん、アトピー性皮膚炎、発熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶、炎症性腸疾患、癌、ウイルス感染症、血栓症、線維症、潮紅、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、炎症、とう痛、結膜炎、鼻詰まり及びじんま疹を治療又は予防する必要がある対象に式 I - X X X I X の化合物の治療有効量を投与することを含む、治療又は予防方法も提供する。

20

【 0 0 2 6 】

本発明は、T h 2 細胞、好酸球、好塩基球、血小板、ランゲルハンス細胞、樹状細胞又は肥満細胞によって媒介、制御又は影響される症状又は障害を治療又は予防する必要がある対象に式 I - X X X I X の化合物の治療有効量を投与することを含む、該症状又は障害を治療又は予防する方法も提供する。

【 0 0 2 7 】

本発明は、P G D₂、及び 1 3 , 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - P G D₂、1 5 - デオキシ - 1 2 , 1 4 - P G D₂ などのその代謝産物によって媒介、制御又は影響される症状又は障害を治療又は予防する必要がある対象に式 I - X X X I X の化合物の治療有効量を投与することを含む、該症状又は障害を治療又は予防する方法も提供する。

30

【 0 0 2 8 】

本発明は、さらに、C R T H 2 及び / 又は 1 種類以上の別の P G D₂ 受容体（例えば、D P）の調節に応答する症状又は障害を治療又は予防する必要がある対象に式 I - X X X I X の化合物の治療有効量を投与することを含む、該症状又は障害を治療又は予防する方法も提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明は、C R T H 2 及び / 又は 1 種類以上の別の P G D₂ 受容体（例えば、D P）によって媒介される症状又は障害を治療又は予防する必要がある対象に式 I - X X X I X の化合物の治療有効量を投与することを含む、該症状又は障害を治療又は予防する方法も提供する。

40

【 0 0 3 0 】

本発明は、式 I - X X X I X の化合物に細胞を接触させることを含む、C R T H 2 及び / 又は 1 種類以上の別の P G D₂ 受容体（例えば、D P）を調節する方法も提供する。

【 0 0 3 1 】

本発明の他の目的、特徴及び効果は、以下の説明及び特許請求の範囲から当業者には明らかになるはずである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 2 】

【図 1】本発明の例示的化合物の一般的合成スキームである。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 3 3 】

定義

本明細書で使用する略語は、別段の記載がない限り、従来のとおりである。

【 0 0 3 4 】

本明細書では「別の PGD_2 受容体に応答する症状又は障害」という用語、並びに関連する用語及び句は、別の PGD_2 受容体の不適当な（例えば、正常未満又は正常を超える）活性に関連し、別の PGD_2 受容体の調節に少なくとも部分的に応答する又は影響される（例えば、別の PGD_2 受容体の拮抗物質又は作動物質が、少なくとも一部の患者において患者の健康に幾らかの改善をもたらす）、症状又は障害を指す。別の PGD_2 受容体の不適当な機能活性は、通常は受容体を発現しない細胞における別の PGD_2 受容体の発現、別の PGD_2 受容体の発現の増加、（例えば、炎症性免疫関連障害及び疾患をもたらす）細胞内活性化の程度の増加、又は別の PGD_2 受容体の発現の減少の結果として生じ得る。別の PGD_2 受容体に関連する症状又は障害は、別の PGD_2 受容体によって媒介される症状又は障害を含み得る。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書では「別の PGD_2 受容体によって媒介される症状又は障害」という句、並びに関連する句及び用語は、別の PGD_2 受容体の不適当な（例えば、正常未満又は正常を超える）活性を特徴とする症状又は障害を指す。別の PGD_2 受容体の不適当な機能活性は、通常は受容体を発現しない細胞における別の PGD_2 受容体の発現、別の PGD_2 受容体の発現の増加、（例えば、炎症性免疫関連障害及び疾患をもたらす）細胞内活性化の程度の増加、又は別の PGD_2 受容体の発現の減少の結果として生じ得る。別の PGD_2 受容体によって媒介される症状又は障害は、別の PGD_2 受容体の不適当な機能活性によって完全に又は部分的に媒介され得る。しかし、別の PGD_2 受容体によって媒介される症状又は障害は、別の PGD_2 受容体の調節が根本的症状又は障害に幾らかの効果をもたらす（例えば、別の PGD_2 受容体の拮抗物質又は作動物質が、少なくとも一部の患者において患者の健康に幾らかの改善をもたらす）症状又は障害である。

20

【 0 0 3 6 】

本明細書では「 $CRT H 2$ 」という用語は、 $CRT H 2$ タンパク質（ $RefSeq$ 受託番号 NP_007469 ）、又は生体外若しくは生体内で PGD_2 に対する細胞応答を媒介する能力のあるその変種を指す。 $CRT H 2$ 変種としては、未変性 $CRT H 2$ と実質的に相同であるタンパク質、すなわち、1個以上の天然又は非天然アミノ酸の欠失、挿入又は置換を有するタンパク質（例えば、 $CRT H 2$ 誘導体、ホモログ及び断片）が挙げられる。 $CRT H 2$ 変種のアミノ酸配列は、未変性 $CRT H 2$ と好ましくは少なくとも約 80 % 同一、より好ましくは少なくとも約 90 % 同一、最も好ましくは少なくとも約 95 % 同一である。

30

【 0 0 3 7 】

本明細書では「 $CRT H 2$ 媒介性症状又は障害」、「 $CRT H 2$ によって媒介される症状又は障害」という句、並びに関連する句及び用語は、不適当な（例えば、正常未満又は正常を超える） $CRT H 2$ 活性を特徴とする症状又は障害を指す。不適当な $CRT H 2$ 機能活性は、通常は $CRT H 2$ を発現しない細胞における $CRT H 2$ の発現、 $CRT H 2$ 発現の増加、（例えば、炎症性免疫関連障害及び疾患をもたらす）細胞内活性化の程度の増加、又は $CRT H 2$ 発現の減少の結果として生じ得る。 $CRT H 2$ 媒介性症状又は障害は、不適当な $CRT H 2$ 機能活性によって完全に又は部分的に媒介され得る。しかし、 $CRT H 2$ 媒介性症状又は障害は、 $CRT H 2$ の調節が根本的症状又は障害に幾らかの効果をもたらす（例えば、 $CRT H 2$ の拮抗物質又は作動物質が、少なくとも一部の患者において患者の健康に幾らかの改善をもたらす）症状又は障害である。

40

【 0 0 3 8 】

「 $CRT H 2$ 調節量」という用語は、本明細書に記載の又は当業者に公知の細胞アッセイ、生化学アッセイ又は動物モデルのいずれか 1 つにおいて所望の効果をもたらすのに必要である化合物の量を指す。典型的には、化合物の $CRT H 2$ 調節量は、少なくとも、レ

50

ポーター遺伝子細胞アッセイにおいて（無処置対照に比べて） EC_{50} を示す量である。

【0039】

本明細書では「C R T H 2 応答性症状又は障害」、「C R T H 2 に応答する症状又は障害」という用語、並びに関連する用語及び句は、不適当な（例えば、正常未満又は正常を超える）C R T H 2 活性に関連し、C R T H 2 調節に少なくとも部分的に応答する又は影響される（例えば、C R T H 2 の拮抗物質又は作動物質が、少なくとも一部の患者において患者の健康に幾らかの改善をもたらす）、症状又は障害を指す。不適当なC R T H 2 機能活性は、通常はC R T H 2 を発現しない細胞におけるC R T H 2 の発現、C R T H 2 発現の増加、（例えば、炎症性免疫関連障害及び疾患をもたらす）細胞内活性化の程度の増加、又はC R T H 2 発現の減少の結果として生じ得る。C R T H 2 関連症状又は障害としては、C R T H 2 媒介性症状又は障害などが挙げられる。

10

【0040】

本明細書では「D P」という用語は、D P タンパク質（R e f S e q 受託番号 N P _ 0 0 0 9 4 4）、又は生体外若しくは生体内でP G D₂に対する細胞応答を媒介する能力のあるその変種を指す。D P 変種としては、未変性D P と実質的に相同であるタンパク質、すなわち、1個以上の天然又は非天然アミノ酸の欠失、挿入又は置換を有するタンパク質（例えば、D P 誘導体、ホモログ及び断片）が挙げられる。D P 変種のアミノ酸配列は、未変性D P と好ましくは少なくとも約80%同一、より好ましくは少なくとも約90%同一、最も好ましくは少なくとも約95%同一である。

【0041】

20

「D P 調節量」という用語は、本明細書に記載の又は当業者に公知の細胞アッセイ、生化学アッセイ又は動物モデルのいずれか1つにおいて所望の効果をもたらすのに必要である化合物の量を指す。典型的には、化合物のD P 調節量は、少なくとも、レポーター遺伝子細胞アッセイにおいて（無処置対照に比べて） EC_{50} を示す量である。

【0042】

本明細書では「D P 応答性症状又は障害」、「D P に応答する症状又は障害」という用語、並びに関連する用語及び句は、不適当な（例えば、正常未満又は正常を超える）D P 活性に関連し、D P 調節に少なくとも部分的に応答する又は影響される（例えば、D P の拮抗物質又は作動物質が、少なくとも一部の患者において患者の健康に幾らかの改善をもたらす）、症状又は障害を指す。不適当なD P 機能活性は、通常はD P を発現しない細胞におけるD P の発現、D P 発現の増加、（例えば、炎症性免疫関連障害及び疾患をもたらす）細胞内活性化の程度の増加、又はD P 発現の減少の結果として生じ得る。D P 関連症状又は障害としては、D P 媒介性症状又は障害などが挙げられる。

30

【0043】

本明細書では「D P 媒介性症状又は障害」、「D P によって媒介される症状又は障害」という句、並びに関連する句及び用語は、不適当な（例えば、正常未満又は正常を超える）D P 活性を特徴とする症状又は障害を指す。不適当なD P 機能活性は、通常はD P を発現しない細胞におけるD P の発現、D P 発現の増加、（例えば、炎症性免疫関連障害及び疾患をもたらす）細胞内活性化の程度の増加、又はD P 発現の減少の結果として生じ得る。D P 媒介性症状又は障害は、不適当なD P 機能活性によって完全に又は部分的に媒介され得る。しかし、D P 媒介性症状又は障害は、D P の調節が根本的症状又は障害に幾らかの効果をもたらす（例えば、D P の拮抗物質又は作動物質が、少なくとも一部の患者において患者の健康に幾らかの改善をもたらす）症状又は障害である。

40

【0044】

「調節する」、「調節」などという用語は、C R T H 2 及び/又は1種類以上の別のP G D₂ 受容体（例えば、D P）の機能及び/又は発現を増加又は減少させる化合物の能力を指し、かかる機能としては転写調節活性及び/又はタンパク質結合などが挙げられる。調節は、生体外でも生体内でも起こり得る。本明細書に記載の調節としては、C R T H 2 及び/又は1種類以上の別のP G D₂ 受容体に関連する機能又は特性の直接的又は間接的な阻害、拮抗作用、部分的拮抗作用、活性化、アゴニズム又は部分的アゴニズム、及び/

50

又はC R T H 2 及び / 又は 1 種類以上の別の P G D₂ 受容体の発現の直接的又は間接的な増加又は減少などが挙げられる。好ましい一実施形態においては、調節は直接的である。阻害剤又は拮抗物質は、例えば、結合する、刺激を部分的又は完全に遮断する、減少させる、予防する、阻害する、活性化を遅延させる、不活性化する、脱感作する、又はシグナル伝達を下方制御する、化合物である。活性化剤又は作動物質は、例えば、結合する、刺激する、増加させる、開放する、活性化する、促進する、活性化を増強する、活性化する、感作する、又はシグナル伝達を上方制御する、化合物である。C R T H 2 及び / 又は 1 種類以上の別の P G D₂ 受容体の機能を阻害する化合物の能力は、生化学アッセイ（例えば、結合アッセイ）又は細胞アッセイ（例えば、一過性導入アッセイ）において実証することができる。

10

【 0 0 4 5 】

本明細書では「別の P G D₂ 受容体」、「別の P G D₂ 受容体」などという用語は、C R T H 2 以外のプロスタノイド受容体タンパク質、又は生体外若しくは生体内で P G D₂ に対する細胞応答を媒介する能力のあるその変種を指す。別の P G D₂ 受容体は、P G D₂（例えば、D P（R e f S e q 受託番号 N P _ 0 0 0 9 4 4））、又は別の 1 種類以上の別のプロスタノイド（例えば、E P₁、E P₂、E P₃ 及び E P₄、F P、I P 及び T P）に選択的であり得る。別の P G D₂ 受容体変種としては、C R T H 2 以外の対応する未変性プロスタノイド受容体に実質的に相同であるタンパク質、すなわち、1 個以上の天然又は非天然アミノ酸の欠失、挿入又は置換を有するタンパク質（例えば、別の P G D₂ 受容体の誘導体、ホモログ及び断片）が挙げられる。別の P G D₂ 受容体変種のアミノ酸配列は、対応する未変性の別の P G D₂ 受容体と好ましくは少なくとも約 8 0 % 同一、より好ましくは少なくとも約 9 0 % 同一、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % 同一である。好ましくは、別の P G D₂ 受容体は D P である。

20

【 0 0 4 6 】

「P G D₂ 受容体調節量」という用語、並びに関連する用語及び句は、本明細書に記載の又は当業者に公知の細胞アッセイ、生化学アッセイ又は動物モデルのいずれか 1 つにおいて所望の効果をもたらすのに必要である化合物の量を指す。典型的には、化合物の P G D₂ 受容体調節量は、少なくとも、レポーター遺伝子細胞アッセイにおいて（無処置対照に比べて）E C₅₀ を示す量である。

【 0 0 4 7 】

本明細書では「予防する」、「予防すること」及び「予防」という用語は、疾患及び / 又はそれに付随する症候の発症を遅延若しくは防止する方法、対象が疾患に罹るのを妨げる方法、又は疾患に罹る対象のリスクを低下させる方法を指す。

30

【 0 0 4 8 】

「対象」は、本明細書では、霊長目（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含めて、ただしこれらだけに限定されないほ乳動物などの動物を含むものとする。好ましい実施形態においては、対象はヒトである。

【 0 0 4 9 】

「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師又は他の臨床家によって求められる、組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する対象化合物の量を指す。「治療有効量」という用語は、投与したときに、治療される症状又は障害の症候の 1 つ以上の進行を防止するのに、又はある程度軽減するのに十分である化合物量を含む。治療有効量は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療を受けるほ乳動物の年齢、体重などに応じて変わる。

40

【 0 0 5 0 】

本明細書では「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、疾患及び / 又はそれに付随する症候の軽減又は抑止、並びに疾患自体の原因の解消又は根絶を含むものとする。

【 0 0 5 1 】

「アルキル」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、別段の記載がない限

50

り、示された炭素原子数を有し（すなわち、 $C_1 - C_8$ は 1 から 8 個の炭素を意味する。）、完全飽和である、直鎖若しくは分枝鎖の炭化水素基又はそれらの組合せを意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、（例えば、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチルなどの）同族体及び異性体が挙げられる。

【0052】

「アルケニル」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、示された炭素原子数（すなわち、 $C_2 - C_8$ は 2 から 8 個の炭素を意味する。）と 1 個以上の二重結合とを有し、一価不飽和でも多価不飽和でもよい、直鎖若しくは分枝鎖の炭化水素基又はそれらの組合せを意味する。アルケニル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、並びにこれらの高級同族体及び異性体が挙げられる。

10

【0053】

「アルキニル」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、示された炭素原子数（すなわち、 $C_2 - C_8$ は 2 から 8 個の炭素を意味する。）と 1 個以上の三重結合とを有し、一価不飽和でも多価不飽和でもよい、直鎖若しくは分枝鎖の炭化水素基又はそれらの組合せを意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、並びにこれらの高級同族体及び異性体が挙げられる。

【0054】

「アルキレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、アルキルから誘導される二価の基を意味し、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ によって例示される。典型的には、アルキル（又はアルキレン）基は 1 から 24 個の炭素原子を有するが、本発明では、10 個以下の炭素原子を有するアルキル（又はアルキレン）基が好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、一般に 8 個以下の炭素原子を有する短鎖アルキル又はアルキレン基である。

20

【0055】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」及び「アルキルチオ」（又はチオアルコキシ）という用語は、それらの従来の意味で使用され、分子の残部にそれぞれ酸素原子、アミノ基又は硫黄原子を介して結合したアルキル基を指す。同様に、ジアルキルアミノという用語は、同じでも異なってもよい 2 個のアルキル基が結合したアミノ基を指す。

30

【0056】

「ヘテロアルキル」という用語は、単独で又は別の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、示された数の炭素原子と O、N、Si 及び S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子とからなる、安定な直鎖若しくは分枝鎖の炭化水素基又はそれらの組合せを意味し、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロ原子 O、N 及び S は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に存在し得る。ヘテロ原子 Si は、アルキル基が分子の残部に結合する位置を含めて、ヘテロアルキル基の任意の位置に存在し得る。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 及び $-Si(CH_3)_3$ が挙げられる。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ など最高 2 個のヘテロ原子が連続し得る。 $(C_2 - C_8)$ などの接頭辞を用いてヘテロアルキル基を表すときには、炭素数（この例では 2 から 8 個）はヘテロ原子も含むものとする。例えば、 C_2 ヘテロアルキル基は、例えば、 $-CH_2OH$ （1 個の炭素原子と、炭素原子を置換する 1 個のヘテロ原子）及び $-CH_2SH$ を含むものとする。

40

【0057】

「ヘテロアルキレン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、ヘテロアルキルから誘導される二価の基を意味し、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例示される。ヘテロアルキレン基の場合には、ヘテロ原子は、鎖末端の一方又は両方を占めることができる（例えば、アルキ

50

レンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。さらに、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合には、連結基の向きは含意されない。

【0058】

「ヘテロアルケニル」という用語は、単独で又は別の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、1個以上の二重結合を有し、示された数の炭素原子とO、N、Si及びSから選択される1から3個のヘテロ原子とを有する、一価不飽和でも多価不飽和でもよい、安定な直鎖若しくは分枝鎖の炭化水素基又はそれらの組合せを意味し、窒素及び硫黄原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロ原子O、N及びSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に存在し得る。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残部に結合する位置を含めて、ヘテロアルキル基の任意の位置に存在し得る。例としては、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH=CH-NH-CH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH=CH_2$ 及び $-CH=CH-S(O)-CH_3$ が挙げられる。

【0059】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独で又は別の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、それぞれ環式「アルキル」及び環式「ヘテロアルキル」を表す。したがって、「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」という用語に包含されるものとする。さらに、ヘテロシクロアルキルの場合には、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合した位置を占めることができる。シクロアルキルの例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例としては、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-ピペラジニルなどが挙げられる。

【0060】

「シクロアルケニル」及び「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、単独で又は別の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、それぞれ環式「アルケニル」及び環式「ヘテロアルケニル」を表す。したがって、「シクロアルケニル」及び「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、それぞれ「アルケニル」及び「ヘテロアルケニル」という用語に包含されるものとする。さらに、ヘテロシクロアルケニルの場合には、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合した位置を占めることができる。

【0061】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で又は別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を意味する。また、「ハロアルキル」などの用語は、1から $(2m'+1)$ 個(式中、 m' はアルキル基中の炭素原子の総数である。)の同じでも異なってもよいハロゲン原子で置換されたアルキルを含むものとする。例えば、「ハロ (C_1-C_4) アルキル」という用語は、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-ブロモプロピルなどを含むものとする。したがって、「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル(1個のハロゲン原子で置換されたアルキル)及びポリハロアルキル(2から $(2m'+1)$ ハロゲン原子の範囲の数のハロゲン原子で置換されたアルキル)を含む。「パーハロアルキル」という用語は、別段の記載がない限り、 $(2m'+1)$ 個のハロゲン原子で置換されたアルキルを意味する。式中、 m' は、アルキル基中の炭素原子の総数である。例えば、「パーハロ (C_1-C_4) アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1,1,1-トリフルオロ-2-ブロモ-2-クロロエチルなどを含むものとする。

【0062】

「アリール」という用語は、別段の記載がない限り、単環、又は縮合若しくは共有結合された多環(最高3環)であり得る、多価不飽和(典型的には芳香族)炭化水素置換基を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、N、O及びSからなる群から選択される1

10

20

30

40

50

から4個のヘテロ原子を含むアリール基(又は環)を指し、窒素及び硫黄原子は酸化されていてもよく、窒素原子は四級化されていてもよい。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残部に結合し得る。アリール及びヘテロアリール基の非限定的例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1H-インダゾール、カルバゾール、-カルボリン、-カルボリン、-カルボリン、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル及び8-キノリルが挙げられる。

【0063】

好ましくは、「アリール」という用語は、非置換又は置換である、フェニル又はナフチル基を指す。好ましくは、「ヘテロアリール」という用語は、非置換又は置換である、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル又はキノリル基を指す。

【0064】

簡潔にするために、別の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語(例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)は、上記アリール環とヘテロアリール環の両方を含む。したがって、「アリールアルキル」という用語は、炭素原子(例えば、メチレン基)が例えば酸素原子で置換されたアルキル基(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピルなど)を含めて、アリール基がアルキル基に結合した基(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど)を含むものとする。

【0067】

アルキル及びヘテロアルキル基の好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される。ここで、 R' 及び R'' は上で定義したとおりである。更に好ましい置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、ハロゲン、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択される。

【0068】

同様に、アリール及びヘテロアリール基の置換基も様々であり、0個から芳香環構造上の空き原子価総数までの範囲の数の、 $-ハロゲン$ 、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、ペルフルオロ(C_1-C_4)アルコキシ及びペルフルオロ(C_1-C_4)アルキルから選択される。ここで、 R' 、 R'' 及び R''' は、水素、(C_1-C_8)アルキル及びヘテロアルキル、非置換アリール及びヘテロア

リール、(非置換アリール)-(C₁-C₄)アルキル、並びに(非置換アリール)オキシ-(C₁-C₄)アルキルから独立に選択される。

【0069】

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個は、式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-の置換基で置換されていてもよい。ここで、T及びUは独立に-NH-、-O-、-CH₂-又は単結合であり、qは0から2の整数である。或いは、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個は、式-A-(CH₂)_r-B-の置換基で置換されていてもよい。ここで、A及びBは独立に-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-又は単結合であり、rは1から3の整数である。こうして形成される新しい環の単結合の1個は、二重結合で置換されていてもよい。或いは、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個は、式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-の置換基で置換されていてもよい。ここで、s及びtは独立に0から3の整数であり、Xは-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-又は-S(O)₂NR'-である。-NR'-及び-S(O)₂NR'-中の置換基R'は、水素又は非置換(C₁-C₆)アルキルから選択される。それ以外は、R'は上で定義したとおりである。

【0070】

本明細書では「ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)及びケイ素(Si)を含むものとする。

【0071】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載した化合物に存在する特定の置換基に応じて、比較的無毒な酸又は塩基を用いて調製される、活性化合物の塩を含むものとする。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含むときには、塩基付加塩は、かかる化合物の中性型を所望の塩基の十分な量と接触させることによって、純粋に、又は適切な不活性溶媒溶液として、得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ若しくはマグネシウム塩、又は類似の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含むときには、酸付加塩は、かかる化合物の中性型を所望の酸の十分な量と接触させることによって、純粋に、又は適切な不活性溶媒溶液として、得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素(monohydrogenencarbonic)酸、リン酸、リン酸一水素(monohydrogenphosphoric)酸、リン酸二水素(dihydrogenphosphoric)酸、硫酸、硫酸一水素(monohydrogensulfuric)酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸などの無機酸由来の酸付加塩、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的無毒な有機酸由来の塩が挙げられる。アルギナートなどのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸、ガラクトロン酸などのような有機酸の塩も挙げられる(例えば、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19参照)。本発明のある具体的化合物は、該化合物を塩基又は酸付加塩に転化することができる塩基性官能基と酸性官能基の両方を含む。

【0072】

化合物の中性型は、従来の方法に従って、塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を単離することによって、再生することができる。化合物の親型は、極性溶媒溶解性などのある物性が種々の塩型とは異なるが、その他の点では塩は化合物の親型と本発明では等価である。

【0073】

塩型に加えて、本発明は、プロドラッグ型の化合物も提供する。本明細書に記載した化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化して本発明の化合物を与える化合物である。また、プロドラッグは、生体外環境において、化学又は生化学的方法によって

、本発明の化合物に転化することができる。例えば、プロドラッグは、経皮貼付貯蔵器中に置いたときに、適切な酵素又は化学試薬を用いて本発明の化合物に徐々に転化することができる。プロドラッグは、一部の状況においては親薬物よりも容易に投与することができるので、有用であることが多い。例えば、親薬物を経口投与によって生物学的に利用できない場合でも、プロドラッグを経口投与によって生物学的に利用することができる。プロドラッグは、薬剤組成物への溶解性を親薬物よりも改善することもできる。プロドラッグの加水分解性開裂又は酸化活性化に依拠する誘導体など、多種多様なプロドラッグ誘導体が当分野で公知である。プロドラッグの非限定的例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次いで代謝的に加水分解されて活性体であるカルボン酸になる本発明の化合物である。追加の例としては、本発明の化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

10

【0074】

本発明のある種の化合物は、水和型を含めて、非溶媒和型及び溶媒和型として存在し得る。一般に、溶媒和型は、非溶媒和型と等価であり、本発明の範囲に包含されるものとする。本発明のある種の化合物は、複数の結晶型又はアモルファス型として存在し得る。一般に、すべての物理的型は、本発明によって企図される用途に対して等価であり、本発明の範囲内にあるものとする。

【0075】

本発明のある種の化合物は、不斉炭素原子（光学的中心）又は二重結合を有する。ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体及び個々の異性体はすべて本発明の範囲に包含されるものとする。これらの異性体は、従来の方法によって分離又は不斉合成して、「光学的に純粋な」異性体、すなわち、それ以外の異性体を実質的に含まない異性体にすることができる。例えば、本発明の化合物の特別な鏡像異性体が所望であれば、不斉合成によって、又はキラル補助基を用いた誘導によって、調製することができる。生成するジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な所望の鏡像異性体を得る。或いは、アミノなどの塩基性官能基、又はカルボキシルなどの酸性官能基を分子が含む場合、適切な光学的に活性な酸又は塩基を用いてジアステレオマーの塩を形成し、続いてこうして形成されたジアステレオマーを当分野で周知の分別結晶又はクロマトグラフィー手段によって分離し、続いて純粋な鏡像異性体を回収する。

20

【0076】

本発明の化合物は、かかる化合物を構成する原子の1個以上において、不自然な比率の原子同位体も含み得る。例えば、本発明の化合物は、例えばトリチウム（ ^3H ）、ヨウ素125（ ^{125}I ）、炭素14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射性標識することができる。放射性標識化合物は、治療薬又は予防薬、例えば癌治療薬、研究試薬、例えばC R T H 2 アッセイ試薬、及び診断薬、例えば生体内造影剤として有用である。本発明の化合物の全同位体変種は、放射性であってもなくても、本発明の範囲に包含されるものとする。

30

【0077】

実施形態

C R T H 2 及び/又はD P 及び/又は1種類以上の別のP G D₂受容体を調節する化合物クラスが発見された。生物環境（例えば、宿主の細胞型、病的症状など）に応じて、これらの化合物は、C R T H 2 及び/又は1種類以上の別のP G D₂受容体の作用（例えば、リガンド結合）を活性化又は阻害することができる。C R T H 2 及び/又は1種類以上の別のP G D₂受容体を活性化又は阻害することによって、化合物は、C R T H 2 及び/又は1種類以上の別のP G D₂受容体の調節に応答する、及び/又はC R T H 2 及び/又は1種類以上の別のP G D₂受容体によって媒介される、疾患及び症状を調節することができる治療薬として使用される。上述したように、かかる疾患及び症状の例としては、炎症性症状、免疫不全、ぜん息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾せん、アトピー性皮膚炎、発熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶、炎症性腸疾患、癌、ウイルス感染症、血栓症、線維症、

40

50

潮紅、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、炎症、とう痛、結膜炎、鼻詰まり及びじんま疹が挙げられる。さらに、化合物は、これらの疾患及び障害（例えば、循環器疾患）の合併症の治療及び／又は予防に有用である。

【0078】

本発明の化合物は、C R T H 2 との相互作用によってその効果を発揮すると考えられるが、化合物の作用機序は、本発明の限定的な実施形態ではない。例えば、本発明の化合物は、C R T H 2 以外の P G D 2 受容体サブタイプ（例えば、D P 受容体）、及び／又は別のプロスタノイド受容体（例えば、トロンボキサン A 2 (T X A 2) 受容体）と相互作用し得る。実際、上で言及したように、本発明は、C R T H 2 以外の 1 種類以上の P G D 2 受容体を調節するための開示化合物の使用を特に企図する。

10

【0079】

本発明によって企図される化合物としては、本明細書に記載の例示的化合物が挙げられるが、それらだけに限定されない。

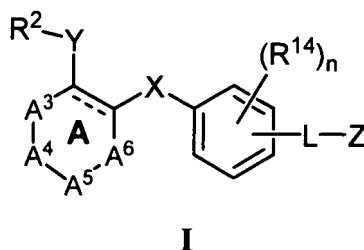
【0080】

化合物

一態様においては、本発明は、式 I の化合物を提供する。

【0081】

【化 5】



20

式中、A は、

A³ が - C (R³) =、- N (R³) - 又は - N = であり、

A⁴ が - C (R⁴) =、- N (R⁴) - 又は - N = であり、

A⁵ が - C (R⁵) =、- N (R⁵) - 又は - N = であり、

A⁶ が - C (R⁶) =、- N (R⁶) - 又は - N = である、

30

6 員環であり、ただし、R³ と R⁴、R⁴ と R⁵、又は R⁵ と R⁶ の少なくとも 1 組は、以下に定義するように、A と縮合した 5 又は 6 員環を形成する。ある実施形態においては、環 A は芳香族である。一部の実施形態においては、環 A は芳香族ではない。

【0082】

式 I においては、X は、- O -、- S (O)_k -、- C R^a R^b -、- C (O) -、- N R⁸ - 及び - C (N R⁹) - から選択される二価の結合である。例示的な X 基は、- O -、- S O₂ -、- C H₂ -、- C (O) -、- C H (O H) - 及び - N H - である。

【0083】

Y は、単結合、- S (O)_k N R¹⁰ -、- C (O) N R¹⁰ -、(C₁ - C₄) アルキレン、ヘテロ (C₂ - C₄) アルキレン、- N (R¹¹) C (O) N R¹⁰ -、- N (R¹¹) S (O)_k N R¹⁰ -、- N (R¹¹) C O₂ -、- N R¹¹ -、- O - 及び - S (O)_k - から選択される二価の結合である。例示的な Y 基は、- S O₂ N H -、- S O₂ N M e -、- C (O) N H -、- N H -、- N H C O₂ - 及び - N H C (O) N M e - である。

40

【0084】

Z は、- C O₂ R¹²、- C (O) N R¹² R¹³ 又はヘテロアリアルである。例示的な Z 基は、- C O₂ H、- C (O) N H E t、- C (O) N H₂、- C O₂ E t、- C O₂ M e、- C O₂ C H₂ S (O) M e、5 - テトラゾリル及び - C (O) N H O H である。

50

【0085】

Lは、単結合、(C₁ - C₆)アルキレン、(C₂ - C₆)アルケニレン、(C₂ - C₆)アルキニレン及び(C₂ - C₄)ヘテロアルキレンから選択される二価の結合である。例示的なL基は、メチレン、エチレン、クロロメチレン、ヒドロキシメチレン及びメチルメチレンである。

【0086】

置換基R²は、水素、(C₁ - C₈)アルキル、シクロ(C₃ - C₈)アルキル、シクロ(C₃ - C₈)アルケニル、ヘテロ(C₂ - C₈)アルキル、ヘテロシクロ(C₃ - C₈)アルキル、ヘテロシクロ(C₃ - C₈)アルケニル、アリール、ヘテロアリール又はアリール(C₁ - C₄)アルキルである。例示的なR²基は、4 - トリル、2 - ナフチル、メチル、フェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、2 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルフェニル、4 - n - ペンチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - n - ブトキシフェニル、2 - シアノ - 3 - クロロフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 - メトキシ - 5 - ブロモフェニル、5 - トリフルオロメトキシ - 2 - ピリジル、8 - キノリル、2 - チエネイル(thieneyl)、3 - メチル - 7 - クロロベンゾチエニル、1 - メチル - 4 - イミダゾリル、ベンジル及び2, 4 - ジフルオロフェニルである。

【0087】

R³、R⁴、R⁵及びR⁶は独立に、水素、ハロゲン、(C₁ - C₈)アルキル、フルオロ(C₁ - C₄)アルキル、ヘテロ(C₂ - C₈)アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁ - C₄)アルキル、-NR'¹R''、-OR'、-NO₂、-CN、-C(O)R'、-CO₂R'、-C(O)NR'¹R''、(C₁ - C₄)アルキレン-C(O)NR'¹R''、-S(O)_mR'、-S(O)_kNR'¹R''、-OC(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)NR'¹R''、-N(R'')C(O)NR'¹R''、-N(R'')C(O)R'、-N(R'')S(O)_kR'又は-N(R'')C(O)OR'であり、ただし、R³とR⁴、R⁴とR⁵、又はR⁵とR⁶の隣接置換基の少なくとも1組は、N、O及びSから選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含む、Aと縮合した5又は6員環を形成する。縮合5又は6員環は、ハロゲン、(C₁ - C₃)アルキル、ハロ(C₁ - C₃)アルキル、シクロ(C₃ - C₅)アルキル、シクロ(C₃ - C₅)アルケニル、アミノ(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、-OR'、-CONR'¹R''、-N(R'')C(O)R'、-CO₂R'、-CN、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい。一部の実施形態においては、縮合5又は6員環は芳香族である。ある実施形態においては、縮合5又は6員環は芳香族ではない。

【0088】

R⁸、R¹⁰及びR¹¹は独立に、水素、(C₁ - C₈)アルキル、フルオロ(C₁ - C₄)アルキル、ヘテロ(C₂ - C₈)アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール(C₁ - C₄)アルキル、-C(O)R'、-CO₂R'、-C(O)NR'¹R''、-S(O)_mR'又は-S(O)_kNR'¹R''である。

【0089】

R⁹は、水素、(C₁ - C₆)アルキル、ヘテロ(C₂ - C₆)アルキル、アリール(C₁ - C₄)アルキル、-OR'又は-NR'¹R''である。

【0090】

R¹²及びR¹³は独立に、水素、(C₁ - C₆)アルキル、ヘテロ(C₂ - C₆)アルキル、アリール、アリール(C₁ - C₄)アルキル又はヘテロアリールである。

【0091】

各R¹⁴は独立に、ハロゲン、(C₁ - C₈)アルキル、フルオロ(C₁ - C₄)アルキル、(C₂ - C₅)アルケニル、-OR'、-NR'¹R''、-NO₂、-CN、-C(O)R'又はアリールである。R¹⁴基とLは一緒に、N、O及びSから選択される0から3個のヘテロ原子を含む5、6、7又は8員縮合環を形成していてもよい。

【 0 0 9 2 】

R^a 及び R^b は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-OR'$ 又は $-NR'R''$ である。

【 0 0 9 3 】

各 R' 、 R'' 及び $R'R''$ は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【 0 0 9 4 】

各添え字 k は 0、1 又は 2 である。

【 0 0 9 5 】

添え字 m は 0、1、2 又は 3 である。

【 0 0 9 6 】

添え字 n は 0、1、2、3 又は 4 である。

【 0 0 9 7 】

式 I の化合物のある実施形態においては、環 A 中の

【 0 0 9 8 】

【 化 6 】

=====

で表される結合は、単結合である。別の実施形態においては、環 A 中の

【 0 0 9 9 】

【 化 7 】

=====

で表される結合は、二重結合である。

【 0 1 0 0 】

一部の実施形態においては、環 A は非芳香環であり、

【 0 1 0 1 】

【 化 8 】

=====

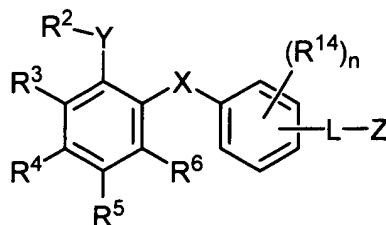
は二重結合である。

【 0 1 0 2 】

ある実施形態においては、本発明は、式 II の化合物を提供する。

【 0 1 0 3 】

【 化 9 】



II

式中、 X 、 Y 、 Z 、 L 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、以下に定義するとおりである。

【 0 1 0 4 】

式 II においては、 X は、 $-O-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^8-$ 及び $-C(NR^9)-$ から選択される二価の結合である。例示的な X 基は、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 及び $-NH-$ である。

【 0 1 0 5 】

Y は、単結合、 $-S(O)_kNR^{10}-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキレン、ヘテロ $(C_2 - C_4)$ アルキレン、 $-N(R^{11})C(O)NR^{10}-$ 、 $-N($

10

20

30

40

50

$R^{11})S(O)_kNR^{10}-$ 、 $-N(R^{11})CO_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-O-$ 及び $-S(O)_k-$ から選択される二価の結合である。例示的な Y 基は、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NMe-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO_2-$ 及び $-NHC(O)NMe-$ である。

【0106】

Z は、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 又はヘテロアリールである。例示的な Z 基は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NHEt$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2CH_2S(O)Me$ 、5-テトラゾリル及び $-C(O)NHOH$ である。

【0107】

L は、単結合、 (C_1-C_6) アルキレン、 (C_2-C_6) アルケニレン、 (C_2-C_6) アルキニレン及び (C_2-C_4) ヘテロアルキレンから選択される二価の結合である。例示的な L 基は、メチレン、エチレン、クロロメチレン、ヒドロキシメチレン及びメチルメチレンである。

【0108】

置換基 R^2 は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、シクロ (C_3-C_8) アルキル、シクロ (C_3-C_8) アルケニル、ヘテロ (C_2-C_8) アルキル、ヘテロシクロ (C_3-C_8) アルキル、ヘテロシクロ (C_3-C_8) アルケニル、アリール、ヘテロアリール又はアリール (C_1-C_4) アルキルである。例示的な R^2 基は、4-トリル、2-ナフチル、メチル、フェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2,4-ジクロロ-5-メチルフェニル、4-n-ペンチルフェニル、4-シアノフェニル、4-n-ブトキシフェニル、2-シアノ-3-クロロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、2-メトキシ-5-プロモフェニル、5-トリフルオロメトキシ-2-ピリジル、8-キノリル、2-チエネイル、3-メチル-7-クロロベンゾチエニル、1-メチル-4-イミダゾリル、ベンジル及び 2,4-ジフルオロフェニルである。

【0109】

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は独立に、水素、ハロゲン、 (C_1-C_8) アルキル、フルオロ (C_1-C_4) アルキル、ヘテロ (C_2-C_8) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_1-C_4) アルキル、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 (C_1-C_4) アルキレン- $C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 、 $-S(O)_kNR'R''$ 、 $-OC(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-N(R'R'')C(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-N(R'')S(O)_kR'$ 又は $-N(R'')C(O)OR'$ であり、ただし、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の隣接置換基の少なくとも 1 組は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環を形成する。縮合 5 又は 6 員環は、ハロゲン、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、シクロ (C_3-C_5) アルキル、シクロ (C_3-C_5) アルケニル、アミノ (C_1-C_3) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい。一部の実施形態においては、縮合 5 又は 6 員環は芳香族である。ある実施形態においては、縮合 5 又は 6 員環は芳香族ではない。

【0110】

R^8 、 R^{10} 及び R^{11} は独立に、水素、 (C_1-C_8) アルキル、フルオロ (C_1-C_4) アルキル、ヘテロ (C_2-C_8) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_1-C_4) アルキル、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 又は $-S(O)_kNR'R''$ である。

【0111】

R^9 は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、ヘテロ (C_2-C_6) アルキル、アリール (C_1-C_4) アルキル、 $-OR'$ 又は $-NR'R''$ である。

【0112】

R^{12} 及び R^{13} は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル又はヘテロアリールである。

【0113】

各 R^{14} は独立に、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、フルオロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_2 - C_5)$ アルケニル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 又はアリールである。 R^{14} 基と L は一緒に、 N 、 O 及び S から選択される 0 から 3 個のヘテロ原子を含む 5、6、7 又は 8 員縮合環を形成していてもよい。

【0114】

R^a 及び R^b は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロ $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-OR'$ 又は $-NR'R''$ である。

10

【0115】

各 R' 、 R'' 及び R''' は独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0116】

各添え字 k は 0、1 又は 2 である。

【0117】

添え字 m は 0、1、2 又は 3 である。

【0118】

添え字 n は 0、1、2、3 又は 4 である。

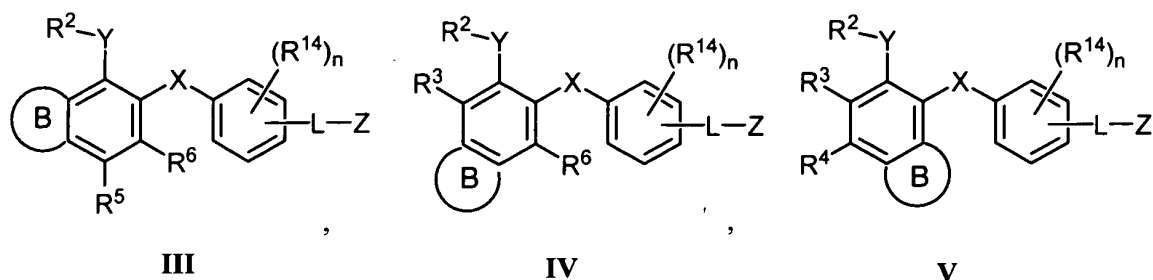
20

【0119】

ある実施形態においては、式 II 中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環は、式 III 、 IV 又は V の化合物であり得る。

【0120】

【化10】



30

式中、 X 、 Y 、 Z 、 L 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、上記式 II における意味及び基を有する。式 III 、 IV 及び V においては、構造 B は、 N 、 O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

40

【0121】

式 III 、 IV 又は V の一部の実施形態においては、環 B は芳香族である。

【0122】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【0123】

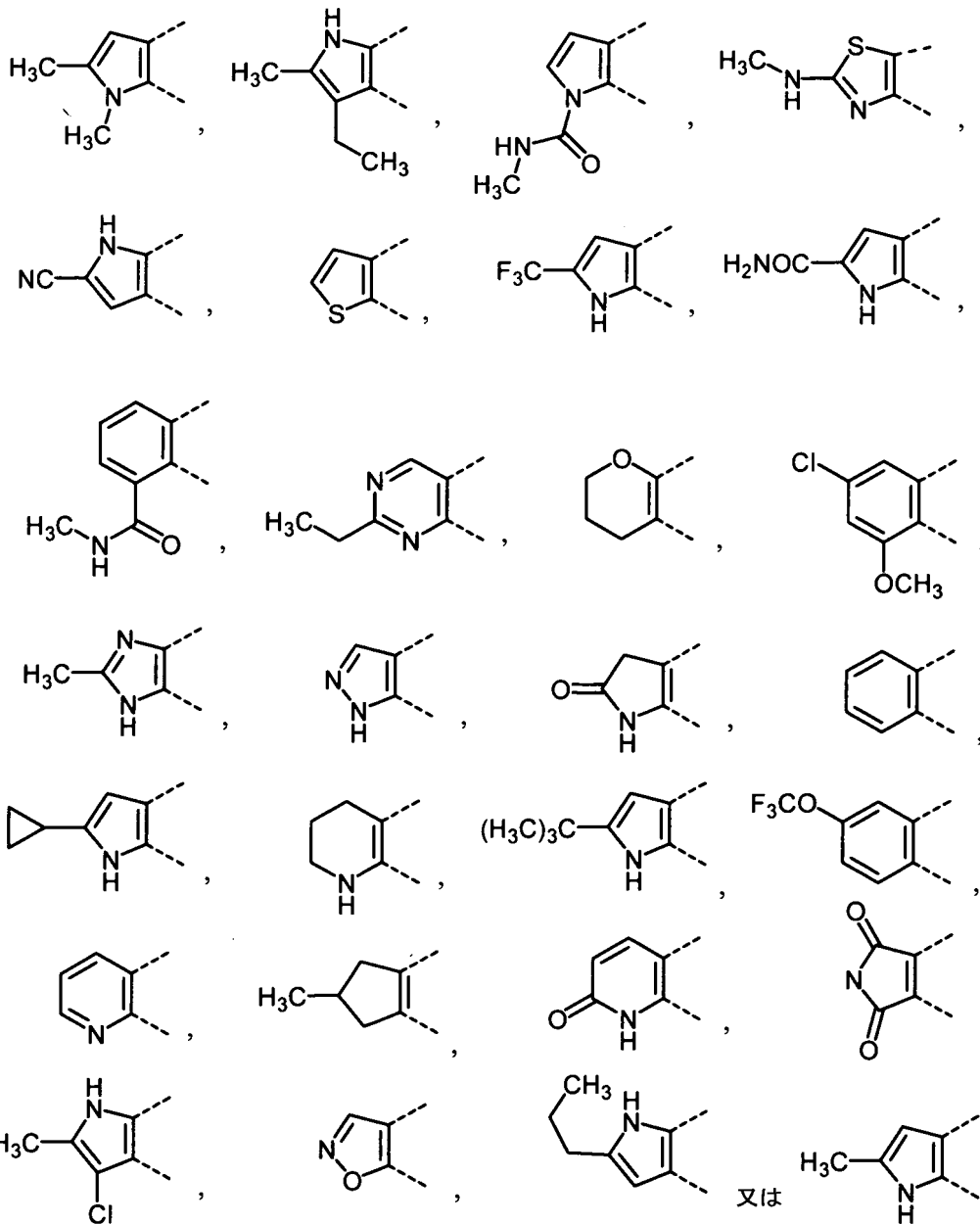
例えば式 III 、 IV 及び V 中の構造 B を含めて、式 I 中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、

50

又は R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環の例示的实施形態は、以下に示すとおりである。ここで、点線は、式 I I、I I I、I V 又は V の縮合環構造中の共通の結合を形成する炭素原子を示す。

【 0 1 2 4 】

【 化 1 1 】



10

20

30

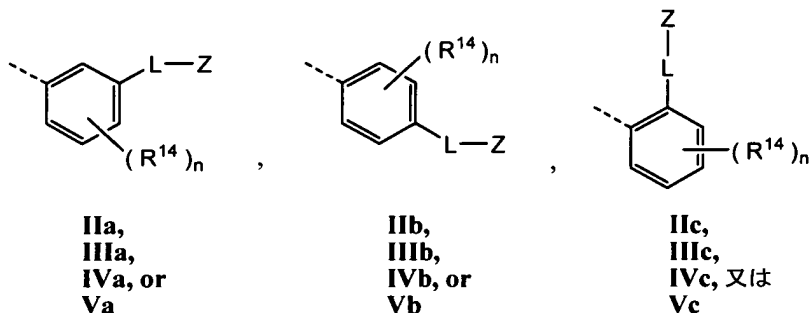
【 0 1 2 5 】

当業者は、幾つかの構造異性体が式 I I、I I I、I V 又は V によって表されることを理解されたい。例えば、式 I I、I I I、I V 又は V の構造異性体 a、b 及び c (式中、点線は、式 I I、I I I、I V 又は V 中の X との結合である。)は、

40

【 0 1 2 6 】

【化 1 2】



10

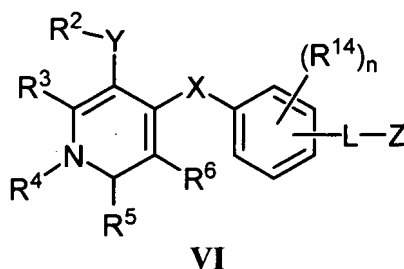
である。

【0 1 2 7】

別の一実施形態においては、本発明は、式 V I の化合物を提供する。

【0 1 2 8】

【化 1 3】



20

【0 1 2 9】

式 V I においては、 X は、 $-O-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^8-$ 及び $-C(NR^9)-$ から選択される二価の結合である。例示的な X 基は、 $-O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 及び $-NH-$ である。

【0 1 3 0】

Y は、単結合、 $-S(O)_kNR^{10}-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、 (C_1-C_4) アルキレン、ヘテロ (C_2-C_4) アルキレン、 $-N(R^{11})C(O)NR^{10}-$ 、 $-N(R^{11})S(O)_kNR^{10}-$ 、 $-N(R^{11})CO_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-O-$ 及び $-S(O)_k-$ から選択される二価の結合である。例示的な Y 基は、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NMe-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO_2-$ 及び $-NHC(O)NMe-$ である。

30

【0 1 3 1】

Z は、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 又はヘテロアリアルである。例示的な Z 基は、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CO_2Et$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2CH_2S(O)Me$ 、5-テトラゾリル及び $-C(O)NHOH$ である。

【0 1 3 2】

L は、単結合、 (C_1-C_6) アルキレン、 (C_2-C_6) アルケニレン、 (C_2-C_6) アルキニレン及び (C_2-C_4) ヘテロアルキレンから選択される二価の結合である。例示的な L 基は、メチレン、エチレン、クロロメチレン、ヒドロキシメチレン及びメチルメチレンである。

40

【0 1 3 3】

置換基 R^2 は、水素、 (C_1-C_8) アルキル、シクロ (C_3-C_8) アルキル、シクロ (C_3-C_8) アルケニル、ヘテロ (C_2-C_8) アルキル、ヘテロシクロ (C_3-C_8) アルキル、ヘテロシクロ (C_3-C_8) アルケニル、アリアル、ヘテロアリアル又はアリアル (C_1-C_4) アルキルである。例示的な R^2 基は、4-トリル、2-ナフチル、メチル、フェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフル

50

オロメトキシフェニル、2 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルフェニル、4 - n - ペンチルフェニル、4 - シアノフェニル、4 - n - ブトキシフェニル、2 - シアノ - 3 - クロロフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、2 - メトキシ - 5 - プロモフェニル、5 - トリフルオロメトキシ - 2 - ピリジル、8 - キノリル、2 - チエネイル、3 - メチル - 7 - クロロベンゾチエニル、1 - メチル - 4 - イミダゾリル、ベンジル及び2, 4 - ジフルオロフェニルである。

【0134】

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は独立に、水素、ハロゲン、($C_1 - C_8$) アルキル、フルオロ($C_1 - C_4$) アルキル、ヘテロ($C_2 - C_8$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール($C_1 - C_4$) アルキル、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、($C_1 - C_4$) アルキレン - $C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 、 $-S(O)_kNR'R''$ 、 $-OC(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-N(R'')S(O)_kR'$ 又は $-N(R'')C(O)OR'$ であり、ただし、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の隣接置換基の少なくとも1組は、N、O 及び S から選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含む縮合5又は6員環を形成する。縮合5又は6員環は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルケニル、アミノ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよい。一部の実施形態においては、縮合5又は6員環は芳香族である。ある実施形態においては、縮合5又は6員環は芳香族ではない。

【0135】

R^8 、 R^{10} 及び R^{11} は独立に、水素、($C_1 - C_8$) アルキル、フルオロ($C_1 - C_4$) アルキル、ヘテロ($C_2 - C_8$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール($C_1 - C_4$) アルキル、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_mR'$ 又は $-S(O)_kNR'R''$ である。

【0136】

R^9 は、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、ヘテロ($C_2 - C_6$) アルキル、アリール($C_1 - C_4$) アルキル、 $-OR'$ 又は $-NR'R''$ である。

【0137】

R^{12} 及び R^{13} は独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、ヘテロ($C_2 - C_6$) アルキル、アリール、アリール($C_1 - C_4$) アルキル又はヘテロアリールである。

【0138】

各 R^{14} は独立に、ハロゲン、($C_1 - C_8$) アルキル、フルオロ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_2 - C_5$) アルケニル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 又はアリールである。 R^{14} 基と L は一緒に、N、O 及び S から選択される0から3個のヘテロ原子を含む5、6、7又は8員縮合環を形成していてもよい。

【0139】

R^a 及び R^b は独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、ヘテロ($C_2 - C_6$) アルキル、アリール($C_1 - C_4$) アルキル、 $-OR'$ 又は $-NR'R''$ である。

【0140】

各 R' 、 R'' 及び R''' は独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロ($C_3 - C_8$) アルキル、シクロ($C_3 - C_8$) アルケニル、アリール又はアリール($C_1 - C_4$) アルキルである。

【0141】

各添え字 k は0、1又は2である。

【0142】

添え字 m は0、1、2又は3である。

【0143】

10

20

30

40

50

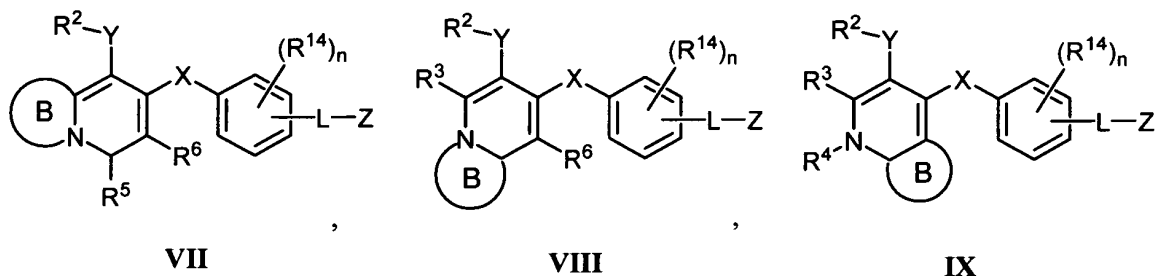
添え字 n は 0、1、2、3 又は 4 である。

【0144】

ある実施形態においては、式 V I 中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環は、式 V I I、V I I I 又は I X の化合物であり得る。

【0145】

【化 14】



10

式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、上記式 V I における意味及び基を有する。式 V I I、V I I I 及び I X においては、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルケニル、アミノ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロ($C_3 - C_8$) アルキル、シクロ($C_3 - C_8$) アルケニル、アリール又はアリール($C_1 - C_4$) アルキルである。

20

【0146】

式 V I I、V I I I 又は I X の一部の実施形態においては、環 B は芳香族である。

【0147】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【0148】

式 V I 中の R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環 (例えば、式 I X 中の構造 B) の例示的实施形態は、式 I I に関して段落 [0123] に記載のものを含む。

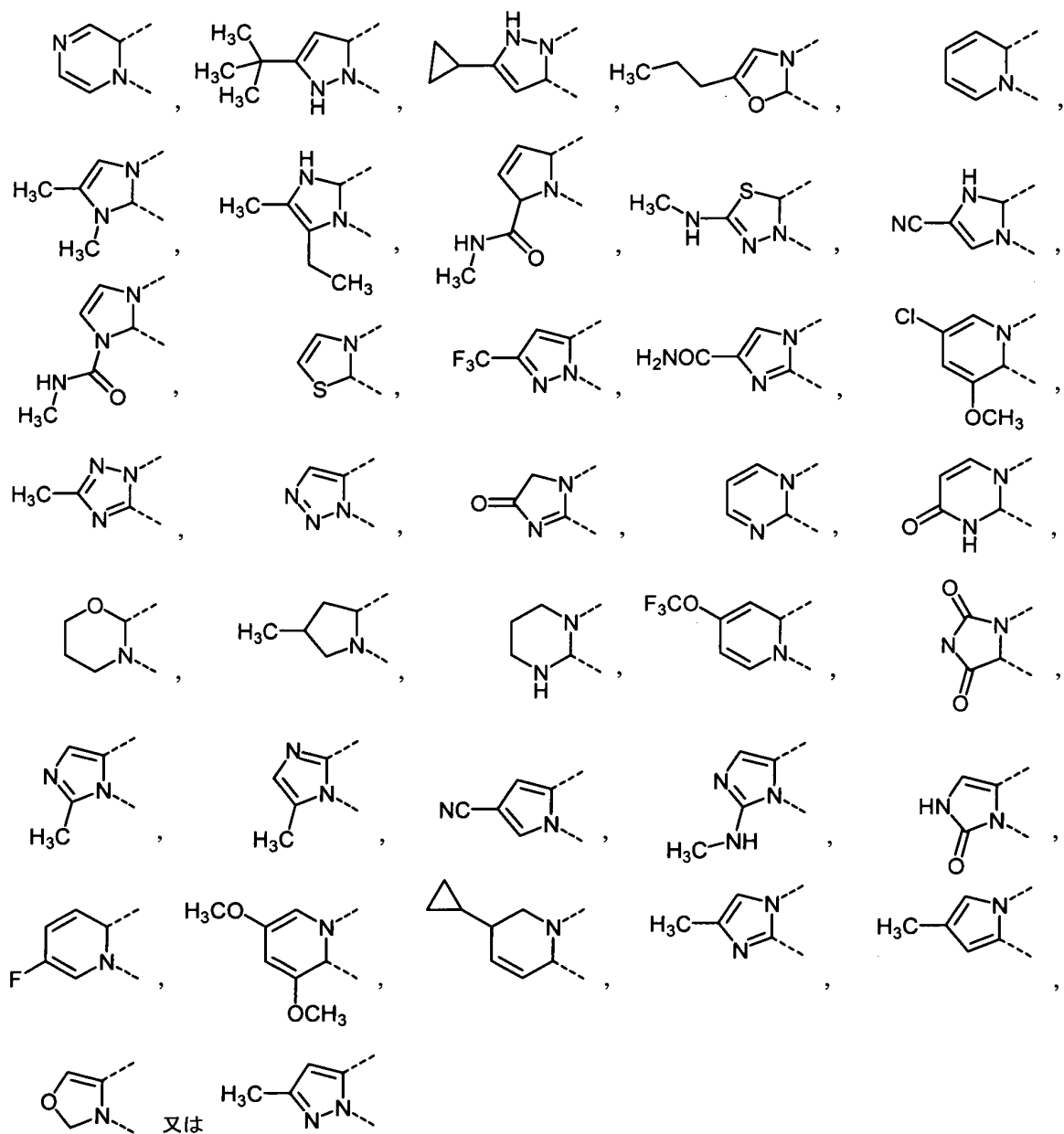
30

【0149】

例えば式 V I I 及び V I I I 中の構造 B を含めて、式 V I 中の R^3 と R^4 、又は R^4 と R^5 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環の例示的实施形態は、以下に示すとおりである。ここで、点線は、式 V I I 又は V I I I の縮合環構造中の共通の結合を形成する 2 個の炭素原子を示す。

【0150】

【化 15】

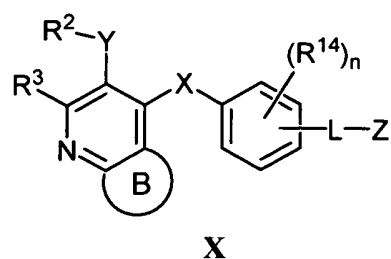


【0151】

ある実施形態においては、本発明は、式 X の化合物を提供する。

【0152】

【化 16】



式中、記号 X 、 Y 、 Z 、 L 、 R^2 、 R^3 、 R^{14} 及び添え字 n は、式 VI に関して上述したとおりであり、構造 B は、 N 、 O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アル

10

20

30

40

50

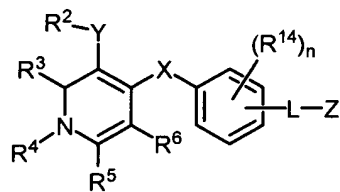
ケニル、アミノ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_8$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_8$) アルケニル、アリール又はアリール ($C_1 - C_4$) アルキルである。一部の実施形態においては、構造 B は芳香族である。別の実施形態においては、構造 B は芳香族ではない。式 X 中の構造 B の例示的实施形態は、式 I I に関して段落 [0 1 2 3] に記載のものを含む。

【 0 1 5 3 】

別の一態様においては、本発明は、式 X I の化合物を提供する。

【 0 1 5 4 】

【 化 1 7 】



XI

【 0 1 5 5 】

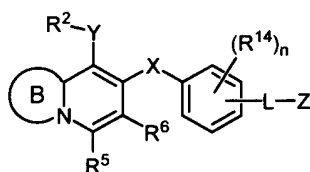
式 X I においては、記号 X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、式 V I に関して上述したとおりである。

【 0 1 5 6 】

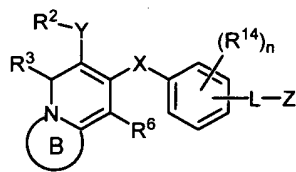
ある実施形態においては、式 X I 中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環は、式 X I I、X I I I 又は X I V の化合物であり得る。

【 0 1 5 7 】

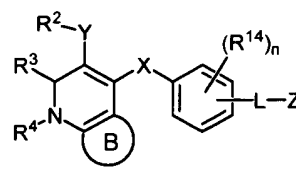
【 化 1 8 】



XII



XIII



XIV

式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、上記式 V I における意味及び基を有する。式 X I I、X I I I 及び X I V においては、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_5$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_5$) アルケニル、アミノ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_8$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_8$) アルケニル、アリール又はアリール ($C_1 - C_4$) アルキルである。

【 0 1 5 8 】

式 X I I、X I I I 又は X I V の一部の実施形態においては、環 B は芳香族である。

【 0 1 5 9 】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【 0 1 6 0 】

式 X I 中の R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環 (例え

10

20

30

40

50

ば、式XIV中の構造B)の例示的实施形態は、式IIに関して段落[0123]に記載のものを含む。

【0161】

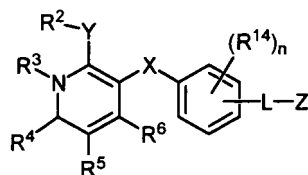
例えば式XII及びXIII中の構造Bを含めて、式XI中の R^3 と R^4 、又は R^4 と R^5 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環の例示的实施形態は、式VII又はVIIIに関して段落[0149]に記載のものを含む。

【0162】

別の一態様においては、本発明は、式XVの化合物を提供する。

【0163】

【化19】



XV

【0164】

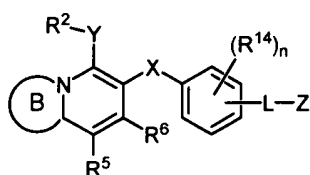
式XVにおいては、記号X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、式VIに関して上述したとおりである。

【0165】

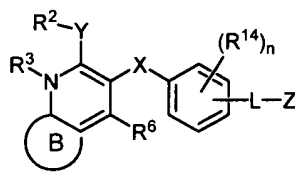
ある実施形態においては、式XV中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環は、式XVI、XVII又はXVIIIの化合物であり得る。

【0166】

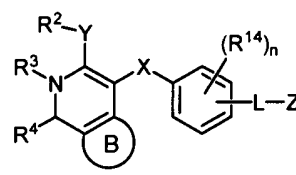
【化20】



XVI



XVII



XVIII

式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、上記式VIにおける意味及び基を有する。式XVI、XVII及びXVIIIにおいては、構造Bは、N、O及びSから選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含む縮合5又は6員環である。構造Bは、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0167】

式XVI、XVII及びXVIIIの一部の実施形態においては、環Bは芳香族である。

【0168】

ある実施形態においては、環Bは芳香族ではない。

【0169】

式XV中の R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5

10

20

30

40

50

又は6員環(例えば、式XV I I及びXV I I I中の構造B)の例示的实施形態は、式I Iに関して段落[0123]に記載のものを含む。

【0170】

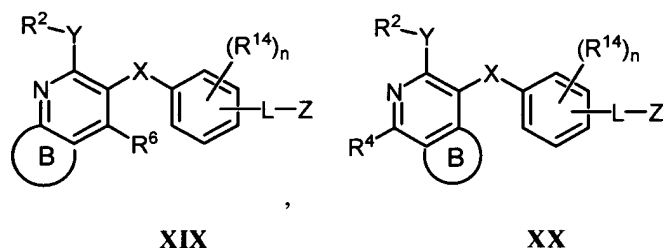
例えば式XV I I中の構造Bを含めて、式XV中の R^3 と R^4 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環の例示的实施形態は、式V I I又はV I I Iに関して段落[0149]に記載のものを含む。

【0171】

ある実施形態においては、本発明は、式X I X又はX Xの化合物を提供する。

【0172】

【化21】



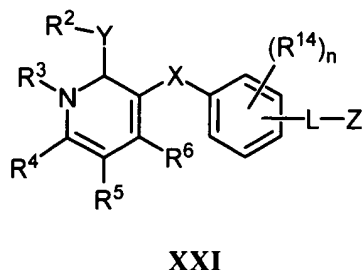
式中、記号X、Y、Z、L、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、式V Iに関して上述したとおりであり、構造Bは、N、O及びSから選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含む縮合5又は6員環である。構造Bは、ハロゲン、($C_1 - C_3$)アルキル、ハロ($C_1 - C_3$)アルキル、シクロ($C_3 - C_5$)アルキル、シクロ($C_3 - C_5$)アルケニル、アミノ($C_1 - C_3$)アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、($C_1 - C_6$)アルキル、シクロ($C_3 - C_8$)アルキル、シクロ($C_3 - C_8$)アルケニル、アリール又はアリール($C_1 - C_4$)アルキルである。一部の実施形態においては、構造Bは芳香族である。別の実施形態においては、構造Bは芳香族ではない。式X I X及びX X中の構造Bの例示的实施形態は、式I Iに関して段落[0123]に記載のものを含む。

【0173】

一部の実施形態においては、本発明は、式X X Iの化合物を提供する。

【0174】

【化22】



【0175】

式X X Iにおいては、記号X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、式V Iに関して上述したとおりである。

【0176】

ある実施形態においては、式X X I中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環は、式X X I I、X X I I I又はX X I Vの化合物であり得る。

【0177】

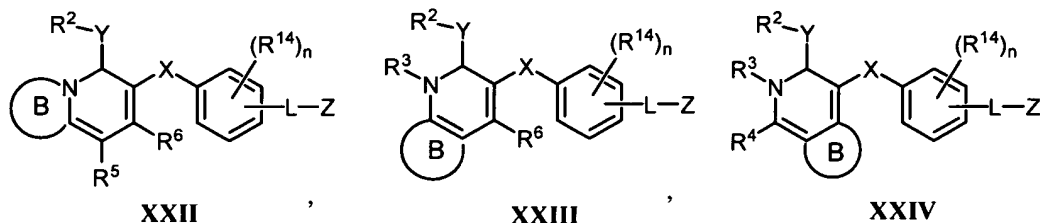
10

20

30

40

【化 2 3】



式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、上記式VIにおける意味及び基を有する。式XXII、XXIII又はXXIVにおいては、
 構造Bは、N、O及びSから選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含む縮合5又は6員環である。構造Bは、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')$ 、 $C(OR')$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

10

【0178】

式XXII、XXIII又はXXIVの一部の実施形態においては、環Bは芳香族である。

20

【0179】

ある実施形態においては、環Bは芳香族ではない。

【0180】

式XXI中の R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環（例えば、式XXIII及びXXIV中の構造B）の例示的实施形態は、式IIに関して段落[0123]に記載のものを含む。

【0181】

例えば式XXII中の構造Bを含めて、式XXI中の R^3 と R^4 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環の例示的实施形態は、式VII及びVIIIIに関して段落[0149]に記載のものを含む。

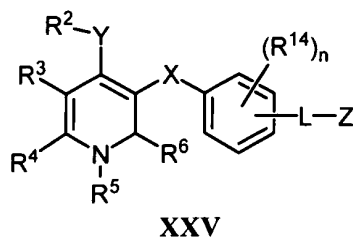
30

【0182】

ある実施形態においては、本発明は、式XXVの化合物を提供する。

【0183】

【化 2 4】



40

【0184】

式XXVにおいては、記号X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、式VIに関して上述したとおりである。

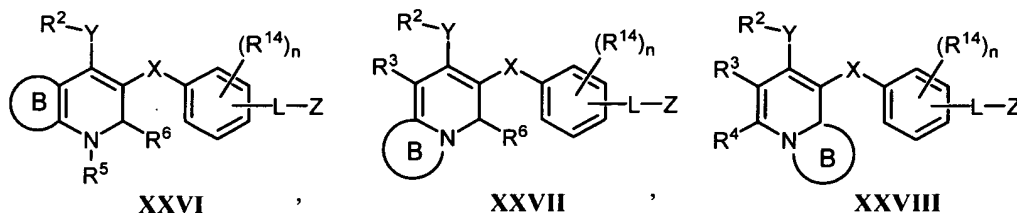
【0185】

ある実施形態においては、式XXV中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環は、式XXVII、XXVIII又はXXVIIIIの化合物であり得る。

【0186】

50

【化 2 5】



式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、上記式 VI における意味及び基を有する。式 XXVI、XXVII 又は XXVIII においては、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルケニル、アミノ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロ($C_3 - C_8$) アルキル、シクロ($C_3 - C_8$) アルケニル、アリール又はアリール($C_1 - C_4$) アルキルである。

10

【0187】

式 XXVI、XXVII 又は XXVIII の一部の実施形態においては、環 B は芳香族である。

20

【0188】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【0189】

式 XXV 中の R^3 と R^4 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環 (例えば、式 XXVI 中の構造 B) の例示的实施形態は、式 I I に関して段落 [0123] に記載のものを含む。

【0190】

例えば式 XXVII 及び XXVIII 中の構造 B を含めて、式 XXV 中の R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環の例示的实施形態は、式 VI I 又は VI I I に関して段落 [0149] に記載のものを含む。

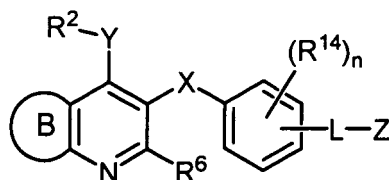
30

【0191】

ある実施形態においては、本発明は、式 XXIX の化合物を提供する。

【0192】

【化 2 6】



XXIX

40

式中、記号 X、Y、Z、L、 R^2 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、式 VI に関して上述したとおりであり、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルキル、シクロ($C_3 - C_5$) アルケニル、アミノ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、

50

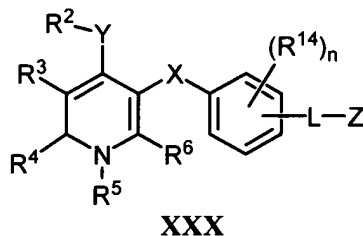
シクロ ($C_3 - C_8$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_8$) アルケニル、アリール又はアリー
 ル ($C_1 - C_4$) アルキルである。一部の実施形態においては、構造 B は芳香族である。
 別の実施形態においては、構造 B は芳香族ではない。式 XXXI 中の構造 B の例示的実施
 形態は、式 I I に関して段落 [0 1 2 3] に記載のものを含む。

【 0 1 9 3 】

別の一態様においては、本発明は、式 XXX の化合物を提供する。

【 0 1 9 4 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 9 5 】

式 XXX においては、記号 X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及
 び添え字 n は、式 V I に関して上述したとおりである。

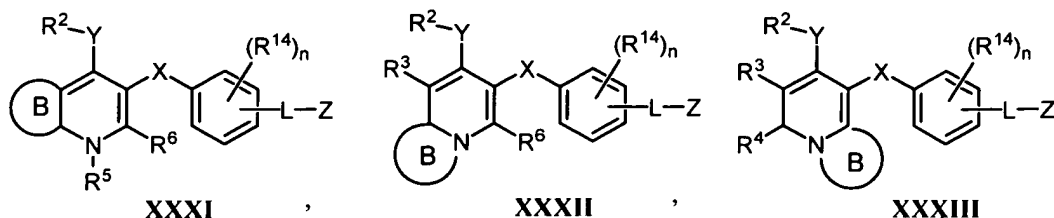
【 0 1 9 6 】

ある実施形態においては、式 XXX 中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の 1
 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環は、式 XXXI、XXXII 又は X
 XXXIII の化合物であり得る。

20

【 0 1 9 7 】

【 化 2 8 】



30

式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、上記
 式 V I における意味及び基を有する。式 XXXI、XXXII 又は XXXIII において
 は、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合
 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$)
) アルキル、シクロ ($C_3 - C_5$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_5$) アルケニル、アミノ
 ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されてい
 てもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、($C_1 - C_6$) アルキル、シクロ ($C_3 -$
 C_8) アルキル、シクロ ($C_3 - C_8$) アルケニル、アリール又はアリール ($C_1 - C_4$
) アルキルである。

40

【 0 1 9 8 】

式 XXXI、XXXII 又は XXXIII の一部の実施形態においては、環 B は芳香族
 である。

【 0 1 9 9 】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【 0 2 0 0 】

式 XXX 中の R^3 と R^4 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環 (例
 えば、式 XXXI 中の構造 B) の例示的実施形態は、式 I I に関して段落 [0 1 2 3] に
 記載のものを含む。

50

【 0 2 0 1 】

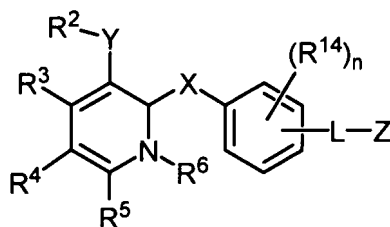
例えば式 XXXI I 及び XXXI I I 中の構造 B を含めて、式 XXX 中の R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環の例示的实施形態は、式 V I I 及び V I I I に関して段落 [0 1 4 9] に記載のものを含む。

【 0 2 0 2 】

別の一態様においては、本発明は、式 XXX I V の化合物を提供する。

【 0 2 0 3 】

【 化 2 9 】



XXXIV

10

【 0 2 0 4 】

式 XXX I V においては、記号 X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、式 V I に関して上述したとおりである。

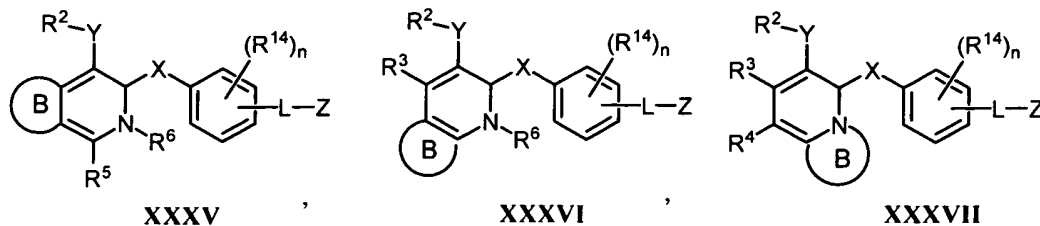
【 0 2 0 5 】

ある実施形態においては、式 XXX I V 中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環は、式 XXX V、XXX V I 又は XXX V I I の化合物であり得る。

20

【 0 2 0 6 】

【 化 3 0 】



XXXV

XXXVI

XXXVII

30

式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、上記式 V I における意味及び基を有する。式 XXX V、XXX V I 及び XXX V I I においては、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(OR')$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

40

【 0 2 0 7 】

式 XXX V、XXX V I 又は XXX V I I の一部の实施形態においては、環 B は芳香族である。

【 0 2 0 8 】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【 0 2 0 9 】

式 XXX I V 中の R^3 と R^4 、又は R^4 と R^5 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環（例えば、式 XXX V 及び XXX V I 中の構造 B）の例示的实施形態は

50

、式ⅠⅠに関して段落〔0123〕に記載のものを含む。

【0210】

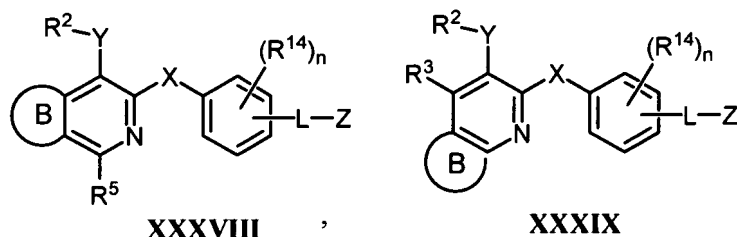
例えば式XXXVⅠⅠ中の構造Bを含めて、式XXXⅠⅤ中の R^5 と R^6 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環の例示の実施形態は、式VⅠⅠ又はVⅠⅠⅠに関して段落〔0149〕に記載のものを含む。

【0211】

ある実施形態においては、本発明は、式XXXVⅠⅠⅠ又はXXXⅠⅩの化合物を提供する。

【0212】

【化31】



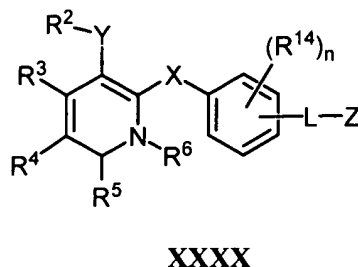
式中、記号X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{14} 及び添え字nは、式VⅠに関して上述したとおりであり、構造Bは、N、O及びSから選択される0、1、2又は3個のヘテロ原子を含む縮合5又は6員環である。構造Bは、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。一部の実施形態においては、構造Bは芳香族である。別の実施形態においては、構造Bは芳香族ではない。式XXXVⅠⅠⅠ及びXXXⅠⅩ中の構造Bの例示の実施形態は、式ⅠⅠに関して段落〔0123〕に記載のものを含む。

【0213】

別の一態様においては、本発明は、式XXXⅩの化合物を提供する。

【0214】

【化32】



【0215】

式XXXⅩにおいては、記号X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字nは、式VⅠに関して上述したとおりである。

【0216】

ある実施形態においては、式XXXⅩ中の R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、又は R^5 と R^6 の1組の隣接置換基によって形成された縮合5又は6員環は、式XXXⅩⅠ、XXXⅩⅠⅠ又はXXXⅩⅠⅠⅠの化合物であり得る。

【0217】

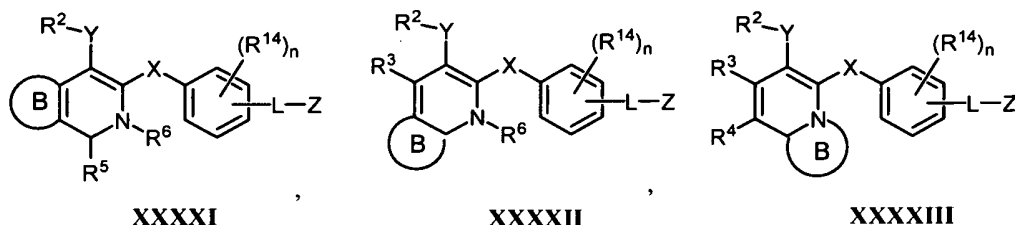
10

20

30

40

【化 3 3】



式中、X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{14} 及び添え字 n は、上記式 VI における意味及び基を有する。式 XXXXI、XXXXII 及び XXXXIII においては、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0218】

式 XXXXI、XXXXII 又は XXXXIII の一部の実施形態においては、環 B は芳香族である。

【0219】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【0220】

式 XXXX 中の R^3 と R^4 、又は R^4 と R^5 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環（例えば、式 XXXXI 又は XXXXII 中の構造 B）の例示的实施形態は、式 I I に関して段落 [0123] に記載のものを含む。

【0221】

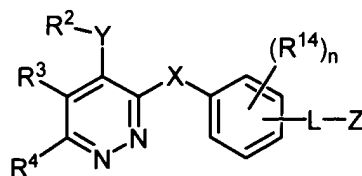
例えば式 XXXXIII 中の構造 B を含めて、式 XXXX 中の R^5 と R^6 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環の例示的实施形態は、式 VII 又は VII I に関して段落 [0149] に記載のものを含む。

【0222】

別の一態様においては、本発明は、式 XXXXIV の化合物を提供する。

【0223】

【化 3 4】



XXXXIV

【0224】

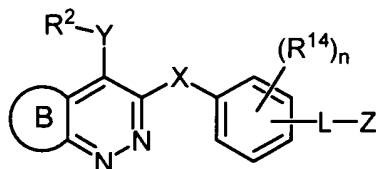
式 XXXXIV においては、記号 X、Y、Z、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{14} 及び添え字 n は、式 VI に関して上述したとおりである。

【0225】

ある実施形態においては、式 XXXXIV 中の R^3 と R^4 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環は、式 XXXXV の化合物であり得る。

【0226】

【化 3 5】



XXXXV

式中、X、Y、Z、L、 R^{14} 及び添え字 n は、上記式 VI における意味及び基を有する。式 XXXXV においては、構造 B は、N、O 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む縮合 5 又は 6 員環である。構造 B は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_5)$ アルケニル、アミノ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CN$ 、アリール又はヘテロアリールで置換されていてもよく、 R' 及び R'' は各々独立に、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_8)$ アルケニル、アリール又はアリール $(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【0227】

式 XXXXV の一部の実施形態においては、環 B は芳香族である。

【0228】

ある実施形態においては、環 B は芳香族ではない。

【0229】

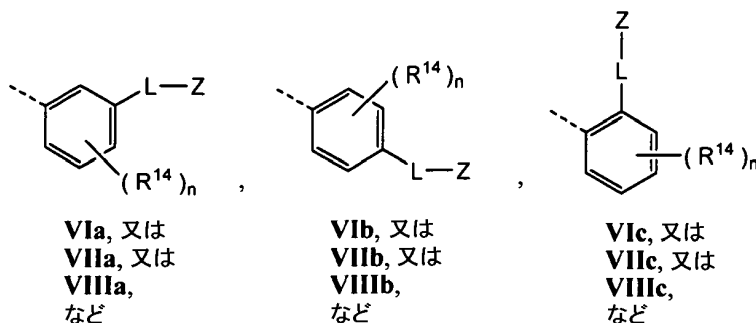
式 XXXXV 中の R^3 と R^4 の 1 組の隣接置換基によって形成された縮合 5 又は 6 員環（例えば、式 XXXXV 中の構造 B）の例示的实施形態は、式 II に関して段落 [0123] に記載のものを含む。

【0230】

当業者は、幾つかの構造異性体が式 VI から XXXXV によって表されることを理解されたい。例えば、式 VI から XXXXV の構造異性体 a、b 及び c（式中、点線は、式 VI から XXXXV 中の X との結合である。）は、

【0231】

【化 3 6】



である。

【0232】

上述したように、式 I から XXXXV のいずれか 1 つのある実施形態においては、 R^{14} 基は、L 又は L の一部と結合して、N、O 及び S から選択される 0 から 3 個のヘテロ原子を含む 5、6、7 又は 8 員縮合環を形成することができる。一部の実施形態においては、L に結合した R^{14} 基の組合せを用いて形成された縮合環は、芳香族とすることができる。別の実施形態においては、L に結合した R^{14} 基の組合せを用いて形成された縮合環は、芳香族ではない。例えば、 R^{14} 基が L と結合して、式 I から XXXXV のいずれか 1 つにおける縮合環を形成する実施形態（式中、点線は、式 I から XXXXV における X との結合を表す。）は、

10

20

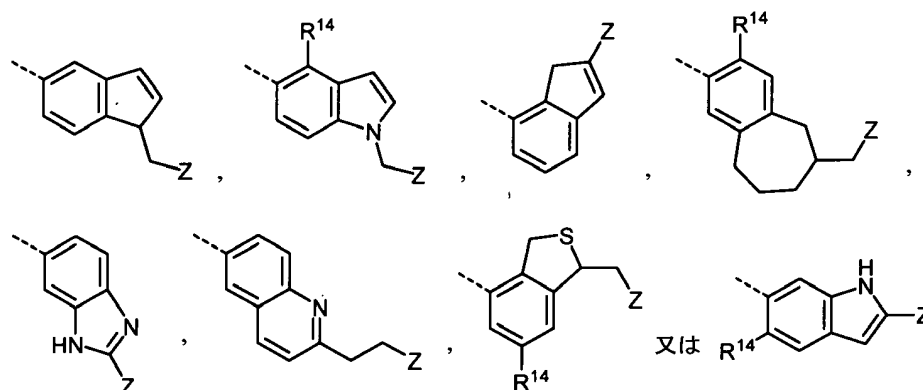
30

40

50

【 0 2 3 3 】

【 化 3 7 】



10

である。式中、Z 及び（存在する場合には）別の R^{14} 基は、上で定義したとおりである。

【 0 2 3 4 】

式 I - XXXXV の化合物は、薬学的に許容されるその塩、溶媒和化合物又はプロドラッグを含む。

【 0 2 3 5 】

本発明は、新規化合物、新規薬剤組成物及び / 又は新規使用方法を包含する。本明細書に開示する幾つかの化合物は商業供給源から入手可能であるが、薬剤組成物、又はこれらの化合物を使用する方法は、新規である。別段の記載がない限り、本発明は、新規化合物、並びに本発明の新規化合物と市販化合物の両方を含む、薬剤組成物、種々の方法（例えば、CRTH2 及び / 又は 1 種類以上の別の PGD₂ 受容体によって媒介されるある症状及び疾患を治療又は予防する方法）などを含むことを理解されたい。

20

【 0 2 3 6 】

化合物の調製

本発明の化合物は、種々の合成又は半合成技術によって調製することができる。本明細書に記載の化合物の例示的合成経路を図 1 及び下記実施例に記載する。適切な出発材料の合成は、当業者に公知若しくは明白である技術によって調製することができ、又は出発材料が市販されている場合もある。例えば、かかる材料は、その内容を各々参照によりその全体を組み入れる、米国特許出願公開第 2004/0220237 号 A1 及び国際公開第 2004/058164 号の方法によって調製することができる。当業者は、異なる出発材料及び / 又は代替試薬を使用するように合成経路を改変して、所望の変換を実施することができ、例示的条件（例えば、温度、溶媒など）に適切な調節を施すことができることを理解されたい。さらに、当業者は、ある種の化合物の調製には保護基が必要な場合があり、選択された保護基に適合した条件を知っていることを認識されたい。したがって、本明細書に記載の方法及び試薬は、すべて非限定的実施形態として示される。

30

【 0 2 3 7 】

組成物

一態様においては、本発明は、1 種類以上の本発明の化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤とを含む、薬学的用途に適切な薬剤組成物を提供する。

40

【 0 2 3 8 】

本明細書では「組成物」という用語は、指定成分を（必要な場合には指定量で）含む生成物、及び指定成分を各指定量で組み合わせて直接的又は間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。「薬学的に許容される」とは、担体又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントに無害であることを意味する。

【 0 2 3 9 】

製剤は、（本明細書では活性成分と称する）本発明の化合物の 1 つ以上の薬物動態学的性質（例えば、経口生物学的利用能、膜透過性）を改善することができる。

50

【0240】

本発明の化合物を投与するための薬剤組成物は、好都合には単位剤形とすることができ、当分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。すべての方法は、1種類以上の副成分を構成する担体と活性成分を会合させる段階を含む。一般に、薬剤組成物は、液体担体、微粉担体又はその両方と活性成分を均一かつ十分に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の剤形に成形することによって調製される。薬剤組成物には、疾患の過程又は症状に所望の効果をもたらすのに十分な量の活性目的化合物が含まれる。

【0241】

活性成分を含む薬剤組成物は、経口用途に適切な剤形、例えば、錠剤、トローチ剤、舐剤、水性若しくは油性懸濁液剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤であり得る。経口用組成物は、薬剤組成物製造分野で公知である任意の方法によって調製することができる。かかる組成物は、薬学的に優れた、口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤から選択される1種類以上の剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に適切である、他の無毒の薬学的に許容される賦形剤と混合された活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、顆粒化剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸、結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム、並びに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。錠剤は、被覆されていなくてもよく、又は公知の技術によって被覆して、消化管内での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって長時間の持続作用を得ることもできる。例えば、モノステアリン酸グリセリン、ジステアリン酸グリセリンなどの遅延物質を使用することができる。錠剤は、米国特許第4,256,108号、同4,160,452号及び同4,265,874号に記載の技術によって被覆して、放出を制御する浸透圧治療錠剤(osmotic therapeutic tablet)を形成することもできる。

【0242】

経口製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤とすることもでき、活性成分が水又は油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤とすることもできる。

【0243】

水性懸濁液剤は、水性懸濁液剤の製造に適切な賦形剤と混合された活性材料を含む。かかる賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり、分散剤又は湿潤剤は、天然リン脂質、例えば、レシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどの脂肪酸とヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、又は脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートであり得る。水性懸濁液剤は、1種類以上の防腐剤、例えば、エチル又はn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸、1種類以上の着色剤、1種類以上の香味剤、及びスクロース、サッカリンなどの1種類以上の甘味剤も含むことができる。

【0244】

油性懸濁液剤は、植物油中に、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油中に、又は流動パラフィンなどの鉱物油中に、活性成分を懸濁させることによって調剤することができる。油性懸濁液剤は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールを含むことができる。上述した甘味剤などの甘味剤、及び香味剤を添加して、口当たりの良い経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸な

どの抗酸化剤を添加することによって保存することができる。

【0245】

水を添加することによって水性懸濁液剤を調製するのに適切な分散性散剤及び顆粒剤によって、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1種類以上の防腐剤と混合された活性成分が提供される。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、上述のものによって例示される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、香味剤及び着色剤も存在し得る。

【0246】

本発明の薬剤組成物は、水中油型乳剤の形にすることもできる。油層は、植物油、例えばオリーブ油若しくは落花生油、鉱物油、例えば流動パラフィン、又はこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム、天然リン脂質、例えば、ダイズ、レシチン、及び脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレアート、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートであり得る。乳剤は、甘味剤及び香味剤も含むことができる。

【0247】

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースと一緒に処方することができる。かかる製剤は、粘滑薬、防腐剤、香味剤及び着色剤も含むことができる。

【0248】

薬剤組成物は、無菌注射用水性又は油性懸濁液剤とすることができる。この懸濁液剤は、上述の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知技術によって処方することができる。無菌注射製剤は、無毒の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒の無菌注射液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール溶液とすることもできる。使用可能な許容されるビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに、無菌不揮発性油が溶媒又は懸濁媒体として従来使用されている。この目的で、合成モノ又はジグリセリドを含めて、任意の無刺激性不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の調製に使用される。

【0249】

薬剤組成物は、薬物を直腸投与するための坐剤の形で投与することもできる。常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって、これらの組成物を調製することができる。かかる物質はカカオ脂及びポリエチレングリコールである。

【0250】

局所用には、本発明の化合物を含むクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤、懸濁液剤などを使用する。本明細書では、局所適用は、洗口剤及び含嗽剤の使用も含むものとする。

【0251】

本発明の薬剤組成物及び方法は、ぜん息、アレルギー疾患、炎症性症状及び癌、並びにそれらに付随する病態（例えば、循環器疾患）の治療に有用である本明細書に記載の他の治療有効化合物、又は他の佐剤を更に含むことができる。多くの場合、本発明の化合物及び代替薬剤を含む組成物は、投与すると相加又は相乗効果を有する。

【0252】

使用方法

別の一態様においては、本発明は、C R T H 2 及び / 又は1種類以上の別の P G D₂ 受容体に関連する疾患又は症状を有する対象に本発明の化合物又は組成物の治療有効量を投与することによって、かかる疾患又は症状を治療又は予防する方法を提供する。実施形態の1群においては、ヒト又は別の種の慢性疾患を含めた疾患及び症状は、C R T H 2 及び / 又は1種類以上の別の P G D₂ 受容体の調節物質又は拮抗物質で治療することができる。これらの疾患及び症状としては、(1) 全身アナフィラキシー及び過敏性障害、アトピー性皮膚炎、じんま疹、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、(セリアック病などを含

10

20

30

40

50

めた) 食品アレルギー、肥満細胞症などの炎症性又はアレルギー疾患、(2) クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎、腸炎などの炎症性腸疾患、(3) 血管炎、ベーチェット症候群、(4) 乾せん、並びに皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、ヒトパピローマウイルス、HIV又はRLV感染に由来するものなどのウイルス性皮膚症状、細菌、真菌及び他の寄生虫(parasital)による皮膚症状、皮膚エリテマトーデスなどの炎症性皮膚疾患、(5) アレルギー性ぜん息、アレルギー性鼻炎、中耳炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患などのぜん息及び呼吸器アレルギー疾患、(6) (リウマチ様及び乾せん性を含めた) 関節炎、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、グレーブス病、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、(7) (同種移植片拒絶及び移植片対宿主疾患を含めた) 移植片拒絶、例えば、皮膚移植片拒絶、固形臓器移植拒絶、骨髄移植拒絶、(8) 発熱、(9) 急性心不全、低血圧症、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心筋症、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、再狭窄、血栓症、血管狭窄症などの心血管障害、(10) 外傷性脳損傷、脳卒中、虚血性再灌流傷害、動脈りゅうなどの脳血管障害、(11) 乳房、皮膚、前立腺、頸部、子宮、卵巣、精巣、ぼうこう、肺、肝臓、喉頭、口腔、結腸及び胃腸管(例えば、食道、胃、すい臓)、脳、甲状腺、血液及びリンパ系の癌、(12) 線維症、結合組織病及びサルコイドーシス、(13) 勃起不全などの性器及び生殖性の症状、(14) 胃炎、潰瘍、悪心、すい炎、おう吐などの胃腸疾患、(15) アルツハイマー病などの神経障害、(16) 不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、ピックウィック症候群などの睡眠障害、(17) とう痛、(18) 腎臓障害、(19) 緑内障などの眼球障害、(20) 感染症、HIVなどのウイルス感染症、及び敗血症などの細菌感染症、(21) 炎症、(22) 潮紅、(23) 鼻詰まりなどが挙げられる。

10

20

【0253】

更に別の一態様においては、本発明は、疾患、障害などを有する対象に対象化合物又は組成物の1種類以上の治療有効量を投与することを含む、Th2細胞、好酸球、好塩基球、血小板、ランゲルハンス細胞、樹状細胞又は肥満細胞によって媒介、制御又は影響される疾患又は障害を治療又は予防する方法を提供する。

【0254】

更に別の一態様においては、本発明は、疾患、障害などを有する対象に対象化合物又は組成物の1種類以上の治療有効量を投与することを含む、PGD₂、及び13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PGD₂、15-デオキシ-^{12, 14}-PGD₂などのその代謝産物によって媒介、制御又は影響される症状又は障害を治療又は予防する方法を提供する。

30

【0255】

更に別の一態様においては、本発明は、CRTH2及び/又は1種類以上の別のPGD₂受容体の調節に応答する疾患又は障害を有する対象に対象化合物又は組成物の1種類以上の治療有効量を投与することを含む、かかる疾患又は障害を治療又は予防する方法を提供する。

【0256】

更に別の一態様においては、本発明は、CRTH2及び/又は1種類以上の別のPGD₂受容体によって媒介される疾患又は障害を有する対象に対象化合物又は組成物の1種類以上の治療有効量を投与することを含む、かかる症状又は疾患を治療又は予防する方法を提供する。

40

【0257】

更に別の一態様においては、本発明は、対象化合物又は組成物の1種類以上に細胞を接触させることを含む、CRTH2及び/又は1種類以上の別のPGD₂受容体を調節する方法を提供する。

【0258】

治療すべき疾患、及び対象の症状に応じて、本発明の化合物は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射若しくは注入、皮下注射、又は移植)、

50

吸入、経鼻、経膣、経直腸、舌下又は局所的（例えば、経皮、局部）投与経路によって投与することができ、各投与経路に適切な、従来の無毒の薬学的に許容される担体、アジュバント及びビヒクルを含む適切な単位用量製剤中に、単独で、又は一緒に、処方することができる。本発明は、活性成分が規定時間にわたって放出されるデポー製剤における本発明の化合物の投与も企図する。

【0259】

炎症性症状、免疫不全、ぜん息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾せん、アトピー性皮膚炎、発熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶、炎症性腸疾患、癌、ウイルス感染症、血栓症、線維症、潮紅、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、炎症、とう痛、結膜炎、鼻詰まり、じんま疹、又はC R T H 2 及び/又は1種類以上の別のP G D₂受容体に関連する他の症状又は障害の治療又は予防においては、適切な投与量レベルは、一般に、約0.001から100mg/kg患者体重/日であり、それを単回又は複数回投与することができる。好ましくは、投与量レベルは、約0.01から約25mg/kg/日、より好ましくは約0.05から約10mg/kg/日である。適切な投与量レベルは、約0.01から25mg/kg/日、約0.05から10mg/kg/日、又は約0.1から5mg/kg/日であり得る。この範囲内で、投与量は、0.005から0.05、0.05から0.5、又は0.5から5.0mg/kg/日であり得る。経口投与の場合には、組成物は、治療を受ける患者への投与量を症候にあわせて調節するために、活性成分の1.0から1000ミリグラム、特に活性成分の1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0ミリグラムを含む錠剤の形で好ましくは提供される。本化合物は1から4回/日、好ましくは1又は2回/日の投与計画で投与することができる。

【0260】

しかし、任意の特定の患者に対する具体的用量レベル及び投与頻度は変動し得るものであり、使用する具体的化合物の活性、この化合物の代謝安定性及び作用期間、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食餌、投与形式及び時間、排出速度、薬物組合せ、特定の症状の重篤度、並びに治療を受ける患者を含めて、多様な要因に応じて決まることを理解されたい。

【0261】

本発明の化合物は、炎症性症状、免疫不全、ぜん息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾せん、アトピー性皮膚炎、発熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶、炎症性腸疾患、癌、ウイルス感染症、血栓症、線維症、潮紅、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、炎症、とう痛、結膜炎、鼻詰まり、じんま疹及び上記病態を含めて、本発明の化合物が有用である疾患又は症状の治療、予防、抑制又は改善に有用である他の薬剤と組み合わせる又は併用することができる。

【0262】

かかる他の薬剤又は薬物は、本発明の化合物と同時に又は逐次的に、一般に使用される経路及び量で投与することができる。本発明の化合物を1種類以上の他の薬物と同時に使用するときには、本発明の化合物に加えてかかる他の薬物を含む薬剤組成物が好ましい。したがって、本発明の薬剤組成物は、本発明の化合物に加えて、1種類以上の他の活性成分又は治療薬も含む、薬剤組成物を含む。

【0263】

別々に又は同じ薬剤組成物中で投与される、本発明の化合物と組み合わせることができる他の治療薬の例としては、(a) V L A - 4拮抗物質、(b) ベクロメタゾン、メチルプレドニゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾン(prenisolone)、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルチカゾン、フルニソリド、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、及びブデソニドなどのコルチコステロイド類似体、(c

) シクロスポリン (シクロスポリン A、S A N D I M M U N E (登録商標)、N E O R A L (登録商標))、タクロリムス (F K - 5 0 6、P R O G R A F (登録商標))、ラパマイシン (シロリムス、R A P A M U N E (登録商標)) 及び他の F K - 5 0 6 型免疫抑制薬、ミコフェノラート、例えば、ミコフェノール酸モフェチル (C E L L C E P T (登録商標)) などの免疫抑制薬、(d) プロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメブラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジン (d e s c a r b o e t h o x y l o r a t a d i n e) などの抗ヒスタミン剤 (H1 - ヒスタミン拮抗物質)、(e) 2 作動物質 (例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、サルメテロール、ビトルテロール及びビルブテロール) 及び 2 作動物質 - コルチコステロイドの組合せ (例えば、サルメテロール - フルチカゾン (A D V A I R (登録商標))、フォルモテロール - ブデソニド (S Y M B I C O R T (登録商標))、テオフィリン、クロモリン、クロモリンナトリウム、ネドクロミル、アトロピン、イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエン拮抗物質 (例えば、ザフィルルカスト、モンテルカスト、モンテルカストナトリウム (S I N G U L A I R (登録商標))、ブランルカスト、イラルカスト、ボビルカスト及び S K B - 1 0 6 , 2 0 3)、ロイコトリエン生合成阻害剤 (ジロートン、B A Y - 1 0 0 5) などの非ステロイド性抗喘息薬、(f) プロピオン酸誘導体 (例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ビルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸及びチオキサプロフェン)、酢酸誘導体 (例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロズ酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナック、イソキセパク、オクスピナク (o x p i n a c)、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン及びゾメピラック)、フェナム酸誘導体 (例えば、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸及びトルフェナム酸)、ピフェニルカルボン酸誘導体 (例えば、ジフルニサル及びフルフェニサル)、オキシカム (例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカム (t e n o x i c a n))、サリチル酸塩 (例えば、アセチルサリチル酸及びスルファサラジン)、ピラゾロン (例えば、アパゾン、ベズピペリロン (b e z p i p e r y l o n)、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン及びフェニルブタゾン) などの非ステロイド性抗炎症剤 (N S A I D)、(g) セレコキシブ (C E L E B R E X (登録商標))、ロフェコキシブ (V I O X X (登録商標)) などのシクロオキシゲナーゼ 2 (C O X - 2) 阻害剤、(h) ホスホジエステラーゼタイプ IV (P D E - I V) 阻害剤、(i) 他の P G D₂ 受容体拮抗物質、特に D P 拮抗物質、(j) コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルフィン、オキシコドン、オキシモルフォン、プロボキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、ペンタゾシンなどのオピオイド鎮痛薬、(k) H M G - C o A 還元酵素阻害剤 (例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及び他のスタチン類)、胆汁酸金属イオン封鎖剤 (例えば、コレスチラミン及びコレスチポール)、(ニコチン酸又はナイアシンとしても知られる) ビタミン B₃、ビタミン B₆ (ピリドキシン)、ビタミン B₁₂ (シアノコバラミン)、フィ布林酸誘導体 (例えば、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、フェノフィブラート及びベンザフィブラート)、プロブコール、ニトログリセリンなどのコレステロール降下剤、及びコレステロール吸収阻害剤 (例えば、ベータシステロール、及びメリナミドなどのアシル C o A コレステロールアシルトランスフェラーゼ (A C A T) 阻害剤)、H M G - C o A シンターゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシンセ

10

20

30

40

50

ターゼ阻害剤、(l) 血栓溶解剤 (例えば、ストレプトキナーゼ、アルテプラナーゼ、アニ
 ストレプラナーゼ及びレテプラナーゼ)、ヘパリン、ヒルジン及びワルファリン誘導体、遮
 断薬 (例えば、アテノロール)、アドレナリン作動薬 (例えば、イソプロテレノール)
 、ACE阻害薬、血管拡張剤 (例えば、ニトロプルシドナトリウム、ニカルジピン塩酸塩
 、ニトログリセリン及びエナラプリラート (enalaprilat)) などの抗血栓薬
 、(m) インスリン及びインスリン模倣物、スルホニル尿素 (例えば、グリブリド、メグ
 リナチド (meglitinide))、ビグアナイド、例えば、メトホルミン (GLUCOPHAGE (登録商標))、
 グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース)、チアゾリジ
 ノン化合物、例えば、ロシグリタゾン (Avandia (登録商標))、トログリタゾン
 (REZULIN (登録商標))、シグリタゾン、ピオグリタゾン (ACTOS (登録商標))、
 エングリタゾンなどの抗糖尿病薬、(n) インターフェロンベータ (インターフ
 ェロン - 1 、インターフェロン - 1) 製剤、(o) オーラノフィン、アウロチオ
 グルコースなどの金化合物、(p) TNF阻害剤、例えばエタネルセプト (ENBREL
 (登録商標))、オルソクロン (OKT3)、ダクリズマブ (ZENAPAX (登録商標))、
 バシリキシマブ (SIMULECT (登録商標))、インフリキシマブ (REMICADE (登録商標))、
 D2E6 TNF抗体などの抗体療法、(q) ワセリン及び
 ラノリン、角質溶解薬、ビタミンD₃誘導体 (例えば、カルシポトリエン及びカルシボト
 リオール (DOVONE X (登録商標)))、PUVA、アントラリン (DRITHRO
 CREME (登録商標))、エトレチナート (TEGISON (登録商標))、イソトレ
 チノインなどの潤滑剤又は皮膚軟化薬、(r) インターフェロン - 1 (BETASE
 RON (登録商標))、インターフェロン - 1 (AVONE X (登録商標))、アザ
 チオプリン (IMUREK (登録商標))、Imuran (登録商標))、酢酸グラチラマ
 ー (CAPOXONE (登録商標))、グルココルチコイド (例えば、プレドニゾロン)
 、シクロホスファミドなどの多発性硬化症治療薬、(s) 5 - アミノサリチル酸及びその
 プロドラッグなどの他の化合物、(t) DNAアルキル化剤 (例えば、シクロホスファミ
 ド、イホスファミド)、代謝拮抗物質 (例えば、アザチオプリン、6 - メルカプトプリン
 、メトトレキサート、葉酸塩拮抗物質、及び5 - フルオロウラシル、ピリミジン拮抗物質)
 、微小管破壊薬 (microtubule disruptor) (例えば、ピンクリ
 スチン、ピンブラスチン、パクリタキセル、コルヒチン、ノコダゾール及びビノレルピン)
 、DNAインターカレーター (例えば、ドキシソルピシン、ダウノマイシン及びシスプラ
 チン)、ヒドロキシ尿素などのDNA合成阻害剤、DNA架橋剤、例えば、マイトマイシ
 ンC、ホルモン療法 (例えば、タモキシフェン及びフルタミド)、並びに細胞分裂阻害剤
 、例えば、イマチニブ (STI571、GLEEVEC (登録商標)) 及びリツキシマブ
 (RITUXAN (登録商標)) が挙げられるが、これらだけに限定されない。本発明の
 化合物と第2の活性成分との重量比は変動し得るものであり、各成分の有効量によって決
 まる。一般には、各々の有効量を使用する。したがって、例えば、本発明の化合物をNS
 AIDと組み合わせるときには、本発明の化合物とNSAIDの重量比は、一般に約10
 00 : 1 から約1 : 1000、好ましくは約200 : 1 から約1 : 200である。本発明
 の化合物と他の活性成分との組合せも一般に上記範囲内にあるが、各場合において各活性
 成分の有効量を使用すべきである。

【0264】

化合物の分析

更に別の一態様においては、本発明は、C R T H 2 及び / 又は1種類以上の別のP G D₂
 受容体の推定上の特異的作動物質又は拮抗物質を評価する方法を含む。したがって、本
 発明は、C R T H 2 及び / 又は1種類以上の別のP G D₂ 受容体の機能を調節する化合物
 のスクリーニングアッセイの準備及び実施におけるこれらの化合物の使用を対象とする。
 例えば、本発明の化合物は、強力な化合物の優れたスクリーニングツールであるC R T H
 2 変異体及び / 又は1種類以上の別のP G D₂ 受容体変異体に有用である。また、本発明
 の化合物は、例えば競合阻害によって、C R T H 2 及び / 又は1種類以上の別のP G D₂
 受容体への別の化合物の結合部位を設定又は決定するのに有用である。本発明の化合物は

、C R T H 2 及び / 又は 1 種類以上の別の P G D₂ 受容体の推定上の特異的調節物質の評価にも有用である。P G D₂ 受容体の特異的作動物質及び拮抗物質の徹底的な評価は、これらの受容体に対する結合親和性が高い非ペプチジル（代謝抵抗性）化合物が入手不能なために阻まれてきたことを当業者は理解されたい。本明細書に記載の化合物は、この状況において特に有用である。

【 0 2 6 5 】

ハイスループットスクリーニング

特定の化合物の存在、非存在、定量化又は他の諸性質についてのハイスループットアッセイによって、多数の治療化合物候補（調節物質化合物候補）を含むコンビナトリアルライブラリーを試験することができる。ハイスループットアッセイは、典型的には、アッセイ段階を自動化し、任意の好都合な出所からの化合物をアッセイに提供することによって、大きな化学ライブラリーをスクリーニングするように設計されており、典型的には、（例えば、ロボット操作のアッセイにおけるマイクロタイタープレート上のマイクロタイター形式で）並行して実施される。好ましいアッセイは、C R T H 2 及び / 又は 1 種類以上の別の P G D₂ 受容体の機能の増強又は阻害を検出する。

【 0 2 6 6 】

ハイスループットスクリーニングシステムは市販されている（例えば、Z y m a r k C o r p . , H o p k i n t o n M A ; A i r T e c h n i c a l I n d u s t r i e s , M e n t o r O H ; B e c k m a n I n s t r u m e n t s , I n c . , F u l l e r t o n C A ; P r e c i s i o n S y s t e m s , I n c . , N a t i c k M A などを参照されたい。）。これらのシステムは、典型的には、すべての試料及び試薬のピペット操作、液体分注、時間指定温置、及びアッセイに適切な検出器におけるマイクロプレートの最終読み取りを含めて、手順全体を自動化している。これらの設定可能なシステムは、ハイスループット及び急速な始動、並びに高度の融通性及び注文設計を提供する。かかるシステムの製造者は、種々のハイスループットシステムに詳細なプロトコルを用意している。すなわち、例えば、Z y m a r k C o r p . は、遺伝子転写、リガンド結合などの変化を検出するためのスクリーニングシステムを記載した技術報告書を提供する。

【実施例】

【 0 2 6 7 】

以下の実施例は、例示であって、本発明の範囲を限定するものではない。当業者は、変更しても本質的に類似した結果を与え得る種々の重要でないパラメータを容易に認識するはずである。

【 0 2 6 8 】

以下で使用した試薬及び溶媒は、A l d r i c h C h e m i c a l C o . (M i l w a u k e e , W i s c o n s i n , U S A) などの商業供給源から得ることができる。¹ H - N M R スペクトルを V a r i a n G e m i n i 4 0 0 M H z N M R 分光計で記録した。重要なピークを以下の順で表にする：多重度（s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；b r s、幅の広い一重線）、ヘルツ（H z）単位の結合定数（s）、及びプロトン数。電子イオン化（E I）質量スペクトルを、H e w l e t t P a c k a r d 5 9 8 9 A 質量分析計で記録した。質量分析結果を質量と電荷の比として報告し、続いて各イオンの相対存在量（括弧内）、又は最も一般的な原子同位体を含む M + H（又は、言及するように、M - H）イオンの単一の m / z 値を報告する。同位体パターンは、いずれの場合においても予想式に対応する。エレクトロスプレーイオン化（E S I）質量分析を、試料の送出に H P 1 1 0 0 H P L C を用いた H e w l e t t P a c k a r d 1 1 0 0 M S D エレクトロスプレー質量分析計で行った。通常は、分析物を 0 . 1 m g / m L でメタノールに溶解させ、1 マイクロリットルを送出溶媒によって質量分析計に注入し、1 0 0 から 1 5 0 0 ダルトンを走査した。すべての化合物は、1 % 酢酸を含む 1 : 1 アセトニトリル / 水を送出溶媒として用いたポジティブ E S I モードで分析することができた。以下の化合物は、アセトニトリル / 水中の 2 m M N H₄

OA c を送出溶媒として用いたネガティブESIモードでも分析することができた。

【0269】

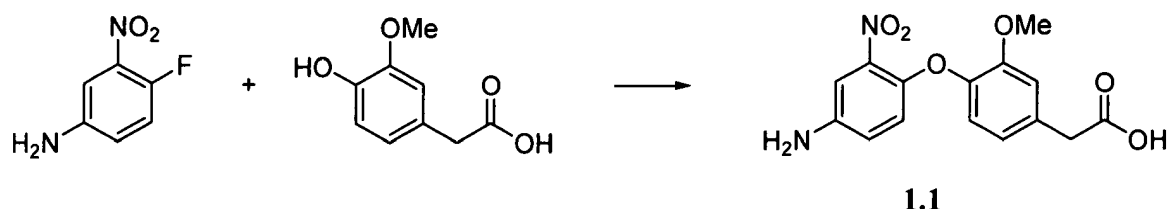
(実施例1)

この実施例は、2-(4-(4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(1)の調製を説明する。

【0270】

【化38】

スキーム 1.1



10

【0271】

2-(4-(4-(4-アミノ-2-ニトロフェノキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(1.1)。メチルスルホキシド(40 mL)中の4-フルオロ-3-ニトロアニリン(3.45 g、22.1 mmol)、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸(4.03 g、22.1 mmol)及び炭酸セシウム(18.0 g、55.3 mmol)の混合物を120 (外部温度、油浴)に終夜加熱した。16時間後、反応物(reacti on)を水に注ぎ、クエン酸を添加することによってpHを<4に調節した。水性混合物を酢酸エチルで2回抽出した。混合有機抽出物を水、次いで塩水で洗浄した。有機分離物(separati on)を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、暗褐色オイルを得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出させて単離して、オレンジ色泡状固体を得た。LC-MS ESI(neg.)m/z: 317.0(M-H). ¹H NMR(400 MHz)(CDCl₃) 7.27(d, J=8.4 Hz, 1H); 6.93(s, 1H); 6.84-6.79(m, 4H); 5.90(br s, 2H); 3.85(s, 3H); 3.63(s, 2H) ppm。

20

30

【0272】

【化39】

スキーム 1.2



40

【0273】

2-(3-メトキシ-4-(2-メチル-4-ニトロ-1H-インドル-5-イルオキシ)フェニル)酢酸(1.2)。頭上式攪拌機を装着した三口フラスコ中で反応を実施した。メチルスルホキシド(80 mL)に溶解した1.1(5.00 g、15.7 mmol)とアセトン(3.46 mL、47.1 mmol)の室温溶液に、固体カリウムtert-ブトキシド(5.29 g、47.1 mmol)を一括添加した。反応混合物は即時に濃い紫に変色し、発熱し、濃密になり、十分な攪拌を妨げた。約1時間後、反応混合物は希薄になり、混合物は容易に攪拌された。反応物を室温で終夜攪拌した。16時間後、HPLCによれば1.1は残留しておらず、反応混合物を10%塩酸水溶液(75 mL)に注

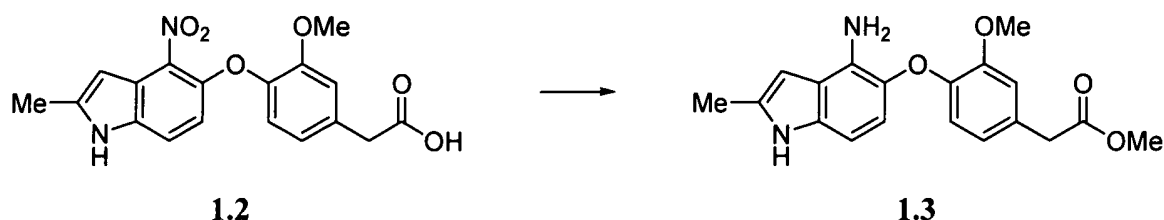
50

いだ。メチルスルホキシド/水混合物を追加の水(200 mL)で希釈し、希釈物を2/1ジエチルエーテル/ジクロロメタン(v/v)(3×200 mL)で抽出した。混合有機抽出物をセライトパッドに通してろ過し、次いで水(2×250 mL)及び塩水(100 mL)で洗浄した。有機分離物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、濃いオレンジ色のオイルを得た。オイルを酢酸エチルに懸濁させると、オレンジ色の固体が沈殿し、それをろ過によって収集した。この固体は、LC-MS、HPLC及び¹H NMRによって所望の生成物1.2と特定された(下記データ)。追加の生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出させてろ液から単離し、1.2の位置異性体を含むオレンジ色の固体(9.1)を得た。LC-MS ESI(neg.) m/z: 355.1 (M-H)
¹H NMR(400 MHz)(d₆-DMSO) 12.35(br s, 1H); 11.64(s, 1H); 7.53(dd, J=0.6 & 8.7 Hz, 1H); 7.06(d, J=1.4 Hz, 1H); 6.84(d, J=8.1 Hz, 1H); 6.81(dd, J=1.6 & 8.1 Hz, 1H); 6.60(d, J=8.7, 1H); 6.49(s, 1H); 3.75(s, 3H); 3.57(s, 2H); 2.45(s, 3H) ppm。

【0274】

【化40】

スキーム 1.3



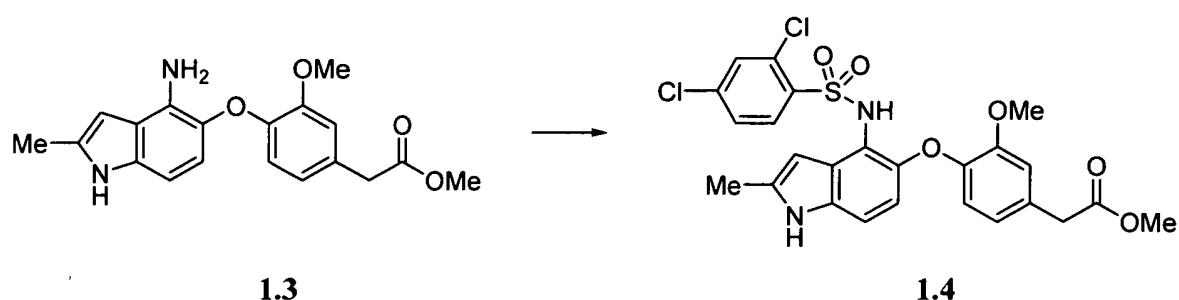
【0275】

メチル2-(4-(4-アミノ-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)アセタート(1.3)。メタノール(10 mL)に溶解した1.2(1.00 g、2.81 mmol)と塩化スズ二水合物(5.07 g、22.5 mmol)の溶液を65(外部温度、油浴)に終夜加熱した。反応溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、生成した二相をセライトパッドに通し、水及び酢酸エチルでリンスした。ろ液を分離させ、有機層を水及び塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、黄緑色泡状固体を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出させて単離して、黄色泡状固体を得た。LC-MS ESI(pos.) m/z: 341.2 (M+H)。

【0276】

【化41】

スキーム 1.4



【0277】

10

20

30

40

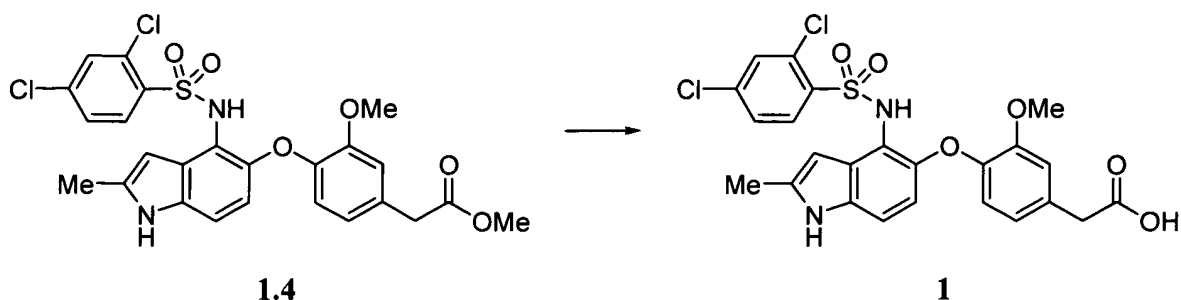
50

メチル 2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (1 . 4) 。 ピリジン (1 4 m L) に溶解した 1 . 3 (2 . 2 2 g 、 6 . 5 2 m m o l) の室温溶液に 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (1 . 7 6 g 、 7 . 1 7 m m o l) を添加した。生成した赤色溶液を室温で 3 0 分間撹拌した。その後、LC - MS によれば 1 . 3 は残留していなかった。反応溶液をロータリーエバポレーターで減圧濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に分配した。有機分離物を水、次いで塩水で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムと一緒に撹拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、オレンジ色のオイルを得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル / ヘキサン勾配で溶出させて単離して、淡黄色固体を得た。LC - MS ESI (pos .) m / z : 5 4 9 . 0 (1 0 0 %) 、 5 5 1 . 0 (6 8 %) 、 5 5 0 . 0 (2 8 %) (M + H) 。

【 0 2 7 8 】

【 化 4 2 】

スキーム 1.5



【 0 2 7 9 】

2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (1) 。 メタノール (5 m L) と水 (5 m L) の混合物に溶解した 1 . 4 (1 . 0 0 g 、 1 . 8 2 m m o l) の室温溶液に水酸化リチウム (1 9 0 m g 、 7 . 9 0 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで 1 N 塩酸水溶液に注いだ。水性混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機抽出物を水次いで塩水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムと一緒に撹拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、黄色固体を得た。生成物をセミ分取逆相 HPLC によって単離して、無色固体を得た。LC - MS ESI (neg .) m / z : 5 3 3 . 0 (M - H) 。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z) (d₆ - DMSO) 1 2 . 3 0 (b r s , 1 H) ; 1 0 . 9 5 (s , 1 H) ; 9 . 7 3 (s , 1 H) ; 7 . 6 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) ; 7 . 5 2 (d , J = 2 H z , 1 H) ; 7 . 3 0 (d d , J = 2 . 0 & 8 . 5 H z , 1 H) ; 7 . 0 9 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 6 . 8 7 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) ; 6 . 5 7 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) ; 6 . 3 1 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 6 . 2 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) ; 6 . 1 3 (s , 1 H) ; 3 . 6 9 (s , 3 H) ; 3 . 5 0 (s , 2 H) ; 2 . 3 7 (s , 3 H) p p m 。

【 0 2 8 0 】

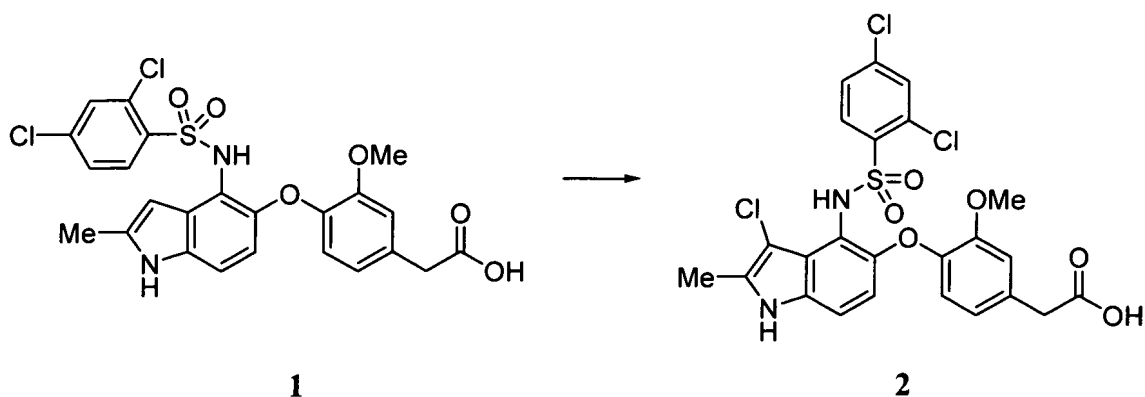
(実施例 2)

この実施例は、2 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2) の調製を説明する。

【 0 2 8 1 】

【化 4 3】

スキーム 2



10

【0282】

2 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2) 。 N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) に溶解した 1 (14 m g 、 0 . 026 m m o l) と N - クロロスクシンイミド (4 m g 、 0 . 029 m m o l) の室温溶液を 40 分間撹拌した。その後、HPLC によれば 1 は残留していなかった。反応物を酢酸エチルと 10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液に分配した。有機分離物を水次いで塩水で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムと一緒に撹拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、無色固体を得た。生成物をセミ分取逆相 HPLC によって単離して、無色固体を得た。LC-MS ESI (neg.) m/z : 567.1 (M-H) . ¹H NMR (400 MHz) d₆-DMSO) 11.41 (s, 1H) ; 9.66 (br s, 1H) ; 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 7.52 (s, 1H) ; 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 6.86 (s, 1H) ; 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 3.66 (s, 3H) ; 3.51 (s, 2H) ; 2.38 (s, 3H) ppm.

20

【0283】

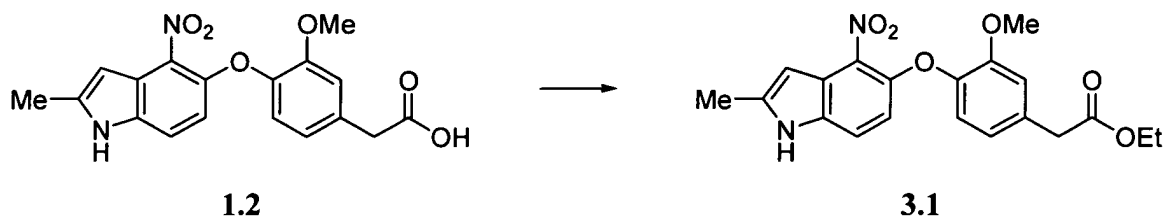
(実施例 3)

この実施例は、2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (3) の調製を説明する。

【0284】

【化 4 4】

スキーム 3.1



40

【0285】

エチル 2 - (3 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (3 . 1) 。 数滴の濃硫酸を含むエタノール (20 m L) 中の 1 . 2 (1 . 65 g 、 4 . 63 m m o l) の溶液を終夜加熱還流させた。16 時間後、HPLC によれば 1 . 2 は残留しておらず、エタノールをロータリーエバポレーターによって減圧除去した。濃縮物を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に分配した

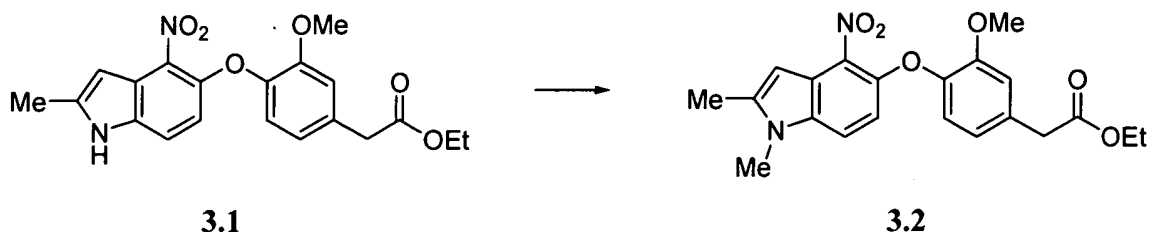
50

。分離された有機層を水次いで塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、暗色オイルを得た。残留物を酢酸エチルを用いてすりつぶすことによって所望の生成物を単離して、所望の生成物をオレンジ色の固体として得た。すりつぶして得られたろ液をシリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出させて分離して、追加の生成物を得た。LC-MS ESI (pos.) m/z: 385.0 (M+H)。

【0286】

【化45】

スキーム3.2



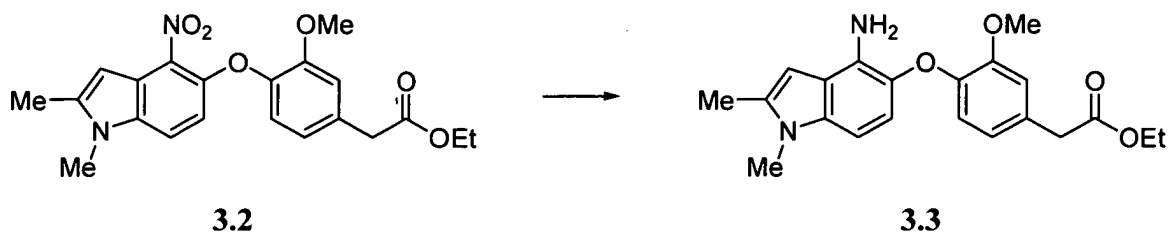
【0287】

エチル 2 - (4 - (1 , 2 - ジメチル - 4 - ニトロ - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (3 . 2) 。 N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解した 3 . 1 (38 mg 、 0 . 099 mmol) とヨードメタン (6 . 8 μL 、 0 . 11 mmol) の室温溶液に炭酸セシウム (35 mg 、 0 . 11 mmol) を添加した。生成した濃赤色溶液を室温で終夜攪拌した。19 時間後、色は消失して薄桃色になり、HPLC によれば 3 . 1 は残留していなかった。数滴の 20 % クエン酸水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルと水に分配した。分離された水層を酢酸エチルによって再度抽出した。混合有機抽出物を水で 2 回、次いで塩水で洗浄した。有機分離物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、黄色固体を得た。生成物を更に精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 7 . 35 (d 、 J = 8 . 8 Hz 、 1 H) ; 6 . 95 (s 、 1 H) ; 6 . 83 - 6 . 76 (m 、 3 H) ; 6 . 71 (s 、 1 H) ; 4 . 16 (q 、 J = 9 . 6 Hz 、 2 H) ; 3 . 88 (s 、 3 H) ; 3 . 70 (s 、 3 H) ; 2 . 48 (s 、 3 H) ; 1 . 27 (t 、 J = 9 . 6 Hz 、 3 H) ppm。

【0288】

【化46】

スキーム3.3



【0289】

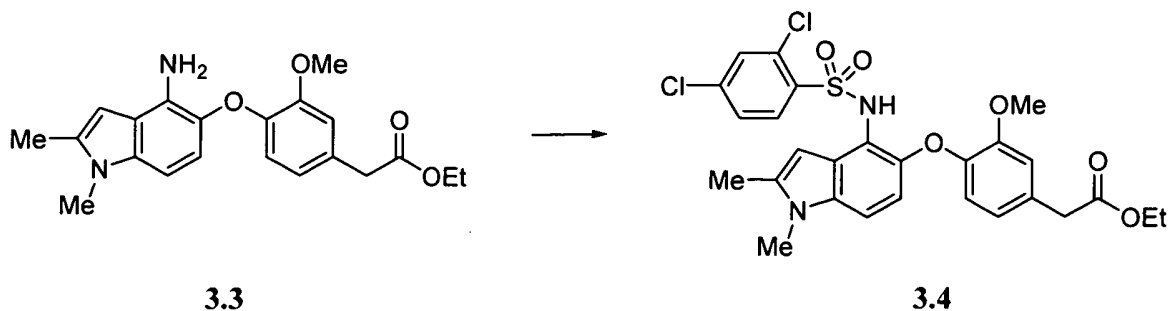
エチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (3 . 3) 。酢酸エチル (5 mL) に溶解した 3 . 2 (35 mg 、 0 . 088 mmol) と塩化スズ二水和物 (159 mg 、 0 . 70 mmol) の溶液を 80 °C に終夜加熱した。18 時間後、HPLC によれば 3 . 2 は残留しておらず、反応物を 5 % 塩酸水溶液に注いだ。生成した乳濁液をセライトパッドに通してろ過して微細な固体 (fine solids) を除去し、固体を酢酸エチル及び水でリンスした。二相のろ液を分離させ、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、水及び塩水で洗浄した。有機分離物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエ

バポレーターによって減圧濃縮して、暗褐色泡状固体を得た。

【 0 2 9 0 】

【 化 4 7 】

スキーム 3.4



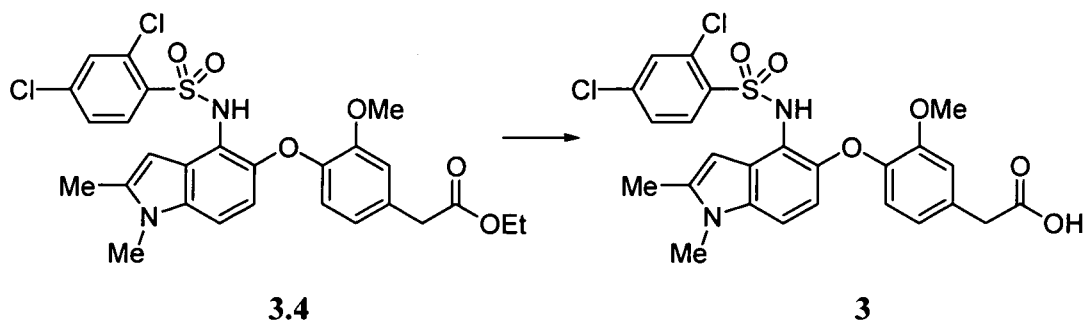
【 0 2 9 1 】

エチル 2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (3 . 4) 。ピリジン (2 m L) に溶解した 3 . 3 (2 9 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) の室温溶液に 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (2 1 m g 、 0 . 0 8 7 m m o l) を添加した。生成した赤色溶液を室温で 2 時間撹拌した。その後、H P L C によれば 3 . 3 は残留していなかった。反応溶液をロータリーエバポレーターで減圧濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に分配した。有機分離物を水、次いで塩水で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムと一緒に撹拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、オレンジ色のオイルを得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル / ヘキサン勾配で溶出させて単離して、淡黄色オイルを得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z) (C D C l ₃) 7 . 7 1 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) ; 7 . 4 8 (s 、 1 H) ; 7 . 0 4 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H) ; 6 . 8 8 (d 、 J = 1 . 8 H z 、 1 H) ; 6 . 7 0 (s 、 1 H) ; 6 . 5 9 (d 、 J = 8 . 7 H z 、 1 H) ; 6 . 5 3 (d 、 J = 6 . 4 H z 、 1 H) ; 6 . 5 2 (d 、 J = 1 . 8 H z 、 1 H) ; 6 . 1 6 (d 、 J = 8 . 2 H z 、 1 H) ; 4 . 1 9 (q 、 J = 7 . 1 H z 、 2 H) ; 3 . 8 6 (s 、 3 H) ; 3 . 6 4 (s 、 3 H) ; 3 . 5 9 (s 、 2 H) ; 2 . 4 8 (s 、 3 H) p p m .

【 0 2 9 2 】

【 化 4 8 】

スキーム 3.5



【 0 2 9 3 】

2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (3) 。テトラヒドロフラン (2 m L) とメタノール (1 m L) の混合物に溶解した 3 . 4 (2 5 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l) の室温溶液に、水 (1 m L) に溶解した水酸化リチウム (5 0 m g 、 2 . 1 m m o l) の溶液を添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌し、次いで 1 N 塩酸水溶液に注いだ。水性混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機抽出物を水次いで塩水で 2 回

洗浄し、硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、無色固体を得た。LC-MS ESI (neg.) m/z : 547.0 (M-H). ^1H NMR (400 MHz) (d_6 -DMSO) 12.30 (br s, 1H); 9.80 (br s, 1H); 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.31 (dd, J = 2.4 & 8.8 Hz, 1H); 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 6.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.23 (dd, J = 3.6 & 3.6 Hz, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 3.52 (s, 2H); 2.41 (s, 3H) ppm.

【0294】

10

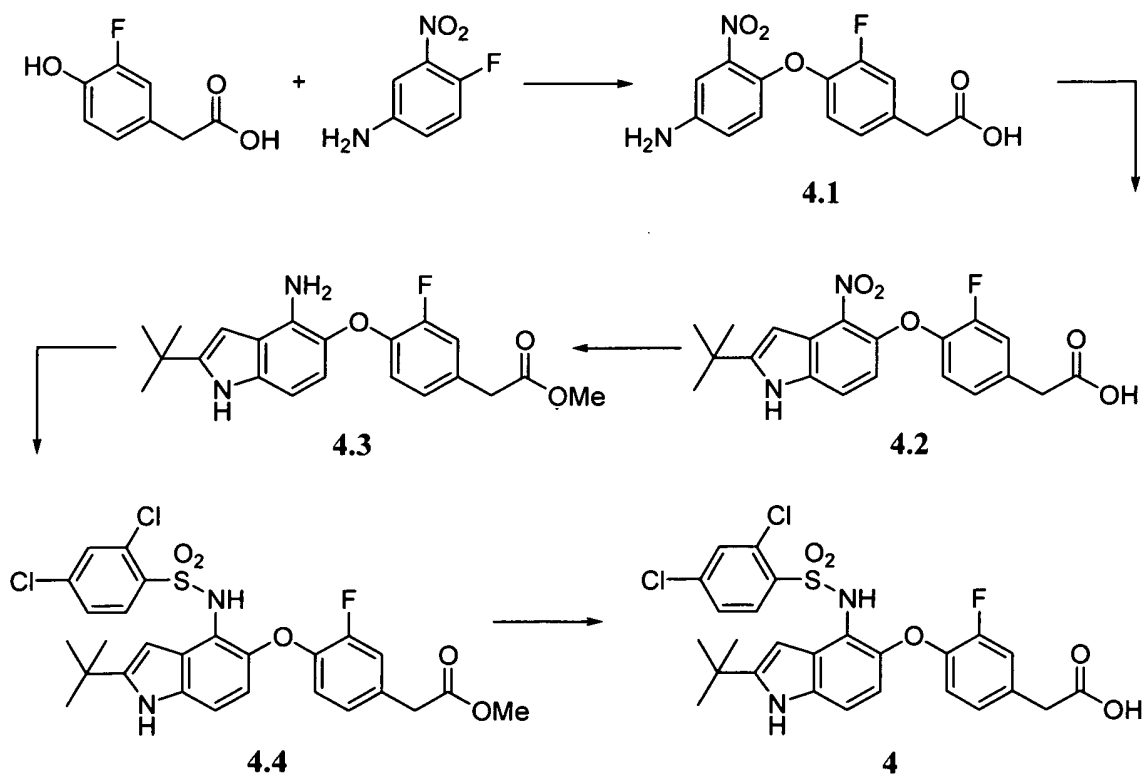
(実施例4)

この実施例は、2-(4-(2-tert-ブチル-4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸(4)の調製を説明する。

【0295】

【化49】

スキーム4



20

30

【0296】

2-(4-(2-tert-ブチル-4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸(4)。標記化合物を実施例1の手順に従って調製した。LC-MS ESI (pos.) m/z : 565.0 (M+H). ^1H NMR (500 MHz) (MeOD- d_4) 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.21 (d, J = 1.9, 1H); 7.10 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H); 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.95 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H); 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.26 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H); 6.18 (s, 1H); 3.45 (s, 2H); 1.29 (s, 9H)。

40

【0297】

(実施例5)

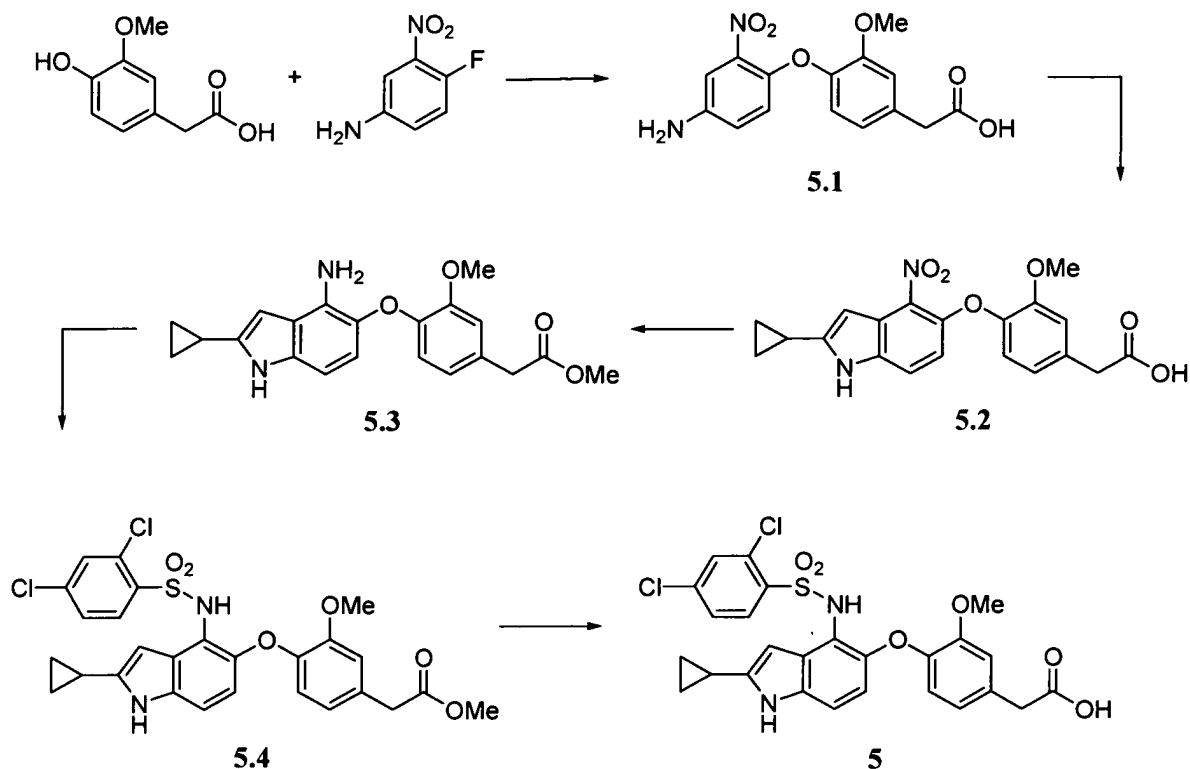
50

この実施例は、2 - (4 - (2 - シクロプロピル - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (5) の調製を説明する。

【 0 2 9 8 】

【 化 5 0 】

スキーム 5



【 0 2 9 9 】

2 - (4 - (2 - シクロプロピル - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (5)。標記化合物を実施例 1 の手順に従って調製した。LC - MS ESI (pos .) m / z : 561 . 0 (M + H) . ¹ H NMR (500 MHz) (MeOD - d₄) 7 . 67 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) ; 7 . 29 (d , J = 2 . 0 , 1 H) ; 7 . 20 (dd , J = 8 . 5 , 2 . 0 Hz , 1 H) ; 7 . 08 (d , J = 8 . 6 , 1 H) ; 6 . 94 (d , J = 1 . 7 , 1 H) ; 6 . 60 (dd , J = 8 . 2 , 1 . 7 Hz , 1 H) ; 6 . 43 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) ; 6 . 30 (s , 1 H) ; 6 . 24 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) ; 3 . 81 (s , 3 H) ; 3 . 57 (s , 2 H) ; 2 . 06 - 2 . 01 (m , 1 H) ; 1 . 05 - 1 . 01 (m , 2 H) ; 0 . 85 - 0 . 81 (m , 2 H)。

【 0 3 0 0 】

(実施例 6)

この実施例は、2 - (6 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) ベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸 (6) の調製を説明する。

【 0 3 0 1 】

10

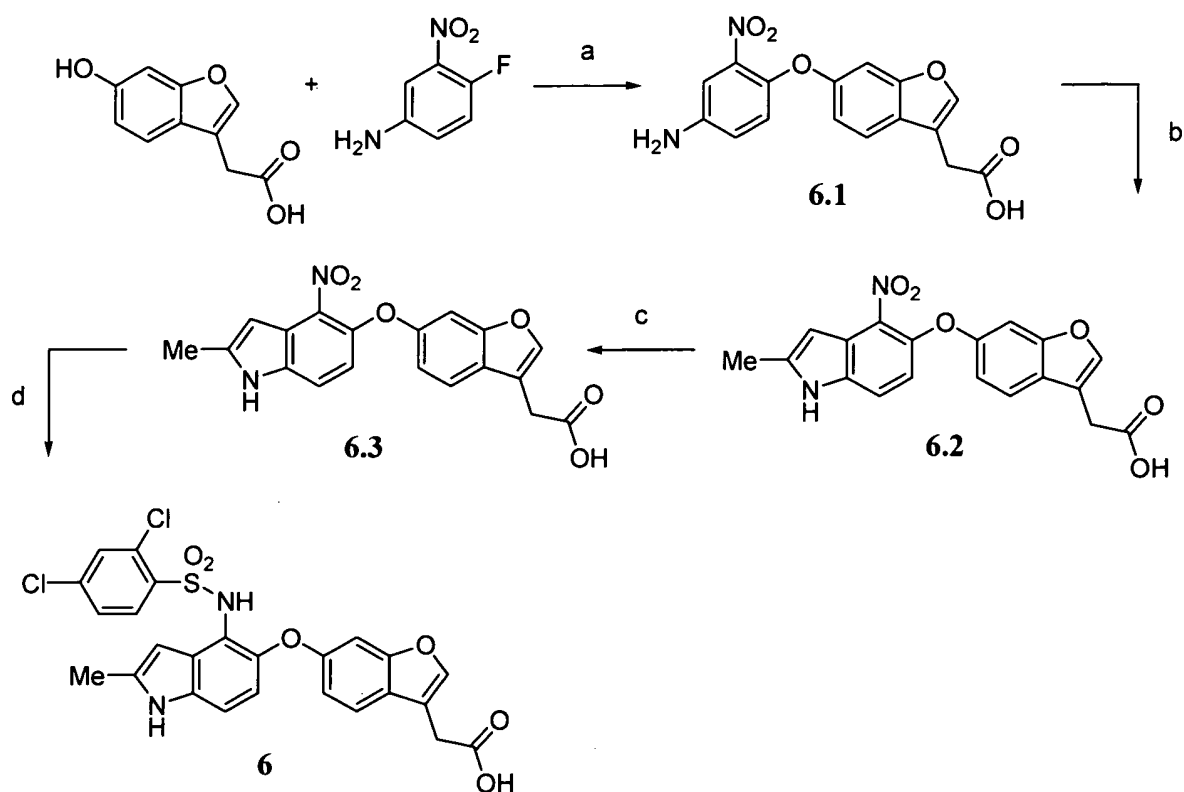
20

30

40

【化 5 1】

スキーム 6



【 0 3 0 2 】

2 - (6 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) ベンゾフラン - 3 - イル) 酢酸 (6) 。 標記化合物を実施例 1 の手順に従って調製した。LC - MS ESI (pos .) m / z : 563 . 0 (M + H) . ¹ H NMR (500 MHz) (DMSO - d₆) 12 . 47 (br s , 1 H) ; 10 . 99 (s , 1 H) ; 9 . 87 (s , 1 H) ; 7 . 78 (s , 1 H) ; 7 . 66 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) ; 7 . 38 - 7 . 36 (m , 2 H) ; 7 . 29 (dd , J = 8 . 5 , 1 . 4 Hz , 1 H) ; 7 . 17 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) ; 6 . 53 - 6 . 49 (m , 3 H) ; 6 . 18 (s , 1 H) ; 3 . 65 (s , 2 H) , 2 . 39 (s , 3 H)

【 0 3 0 3 】

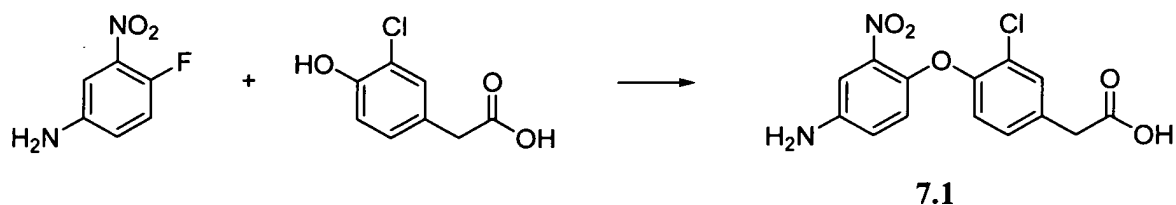
(実施例 7)

この実施例は、2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - プロピル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (7) の調製を説明する。

【 0 3 0 4 】

【化 5 2】

スキーム 7.1



【 0 3 0 5 】

10

20

30

40

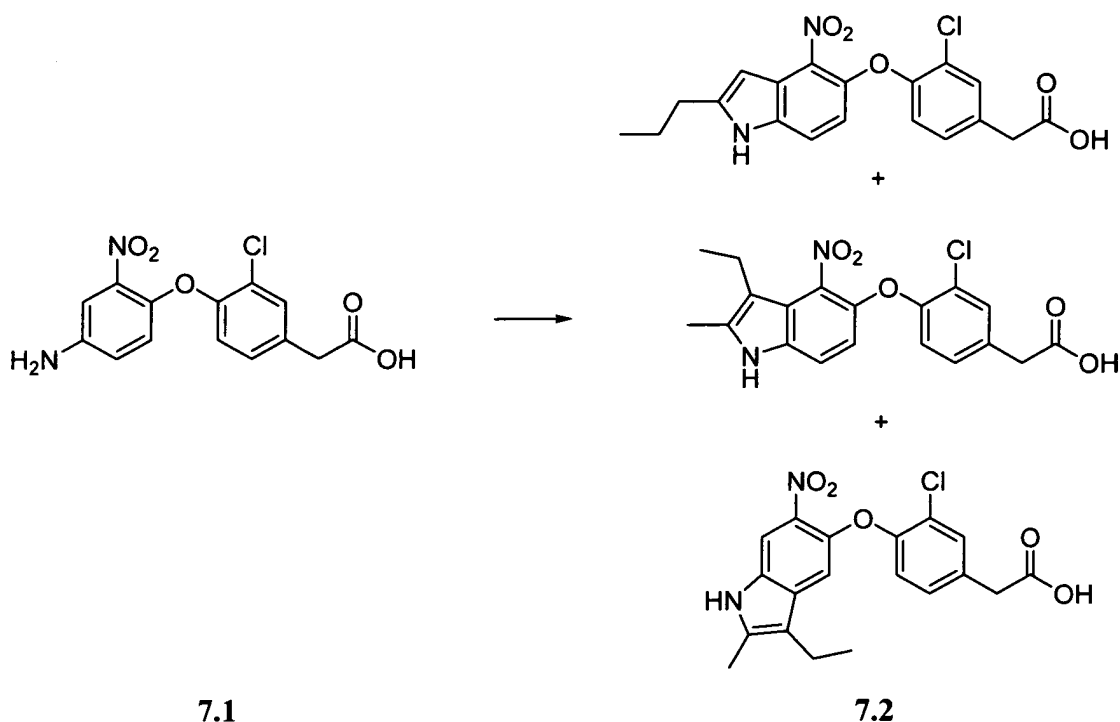
50

2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - ニトロフェノキシ) - 3 - クロロフェニル) 酢酸 (7 . 1) 。メチルスルホキシド (1 0 0 m L) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロアニリン (8 . 3 7 g 、 5 3 . 6 m m o l) 、 3 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル酢酸 (1 0 . 0 g 、 5 3 . 6 m m o l) 及び炭酸セシウム (4 3 . 7 g 、 1 3 4 m m o l) の混合物を 8 0 (外部温度、油浴) に終夜加熱した。16 時間後、反応物を水に注ぎ、1 N 塩酸を添加することによって pH を < 4 に調節した。水性混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機抽出物を水、次いで塩水で洗浄した。有機分離物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、暗褐色オイルを得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって酢酸エチル / ヘキサン勾配で溶出させて単離して、オレンジ色泡状固体を得た。LC - MS ESI (pos .) m / z : 3 2 3 . 0 (M + H) 。

【 0 3 0 6 】

【 化 5 3 】

スキーム 7.2



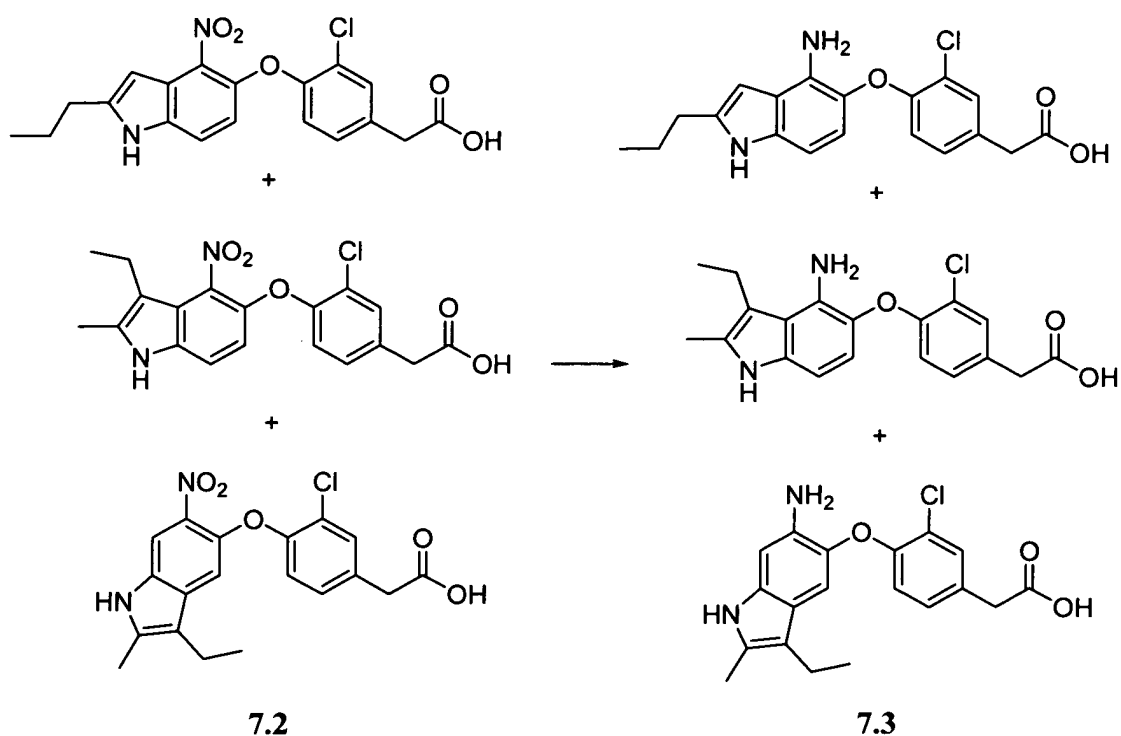
【 0 3 0 7 】

2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - ニトロ - 2 - プロピル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸、2 - (3 - クロロ - 4 - (3 - エチル - 2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸及び 2 - (3 - クロロ - 4 - (3 - エチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (7 . 2) 。メチルスルホキシド (1 0 m L) に溶解した 7 . 1 (1 . 5 0 g 、 4 . 6 5 m m o l) と 2 - ペンタノン (1 . 4 9 m L 、 1 3 . 9 m m o l) の室温溶液に固体カリウム tert - ブトキシド (1 . 5 6 g 、 1 3 . 9 m m o l) を一括添加した。反応混合物は即時に濃い紫に変色し、発熱した。1 時間後、HPLC によれば 7 . 1 は残留しておらず、反応混合物を水に注いだ。溶液を固体クエン酸によって pH < 4 に酸性化し、続いて酢酸エチル (v / v) (3 × 2 0 0 m L) で 3 回抽出した。混合有機抽出物を水 (2 × 2 5 0 m L) 及び塩水 (1 0 0 m L) で洗浄した。有機分離物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、生成物混合物を濃いオレンジ色のオイルとして得た。シリカゲルクロマトグラフィーによってメタノール / ジクロロメタン勾配で溶出させて、全 3 種類の位置異性体を含む褐色固体を得た。LC - MS ESI (pos .) m / z : 3 8 9 . 0 (M + H) 。

【 0 3 0 8 】

【 化 5 4 】

スキーム 7.3



10

20

【 0 3 0 9 】

2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - プロピル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) 酢酸、2 - (4 - (4 - アミノ - 3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) 酢酸及び 2 - (4 - (6 - アミノ - 3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) 酢酸 (7 . 3) 。酢酸エチル (1 0 m L) に溶解した位置異性体 7 . 2 (1 . 3 0 g 、 3 . 3 4 m m o l) と塩化スズ二水和物 3 . 0 2 g 、 1 3 . 4 m m o l) の混合物の溶液を、蓋をしたバイアル中で 9 0 (外部温度、油浴) に終夜加熱した。反応溶液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、生成した二相をセライトパッドに通し、水及び酢酸エチルでリンスした。ろ液を 1 N 塩酸溶液によって pH < 4 に酸性化し、有機層を分離し、水及び塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮した。位置異性体をセミ分取逆相 H P L C によって単離して、位置異性体 A を褐色固体として、位置異性体 B を褐色固体として、位置異性体 C を褐色固体として得た。LC - MS ESI (pos .) m / z : 3 5 9 . 0 (M + H) 。

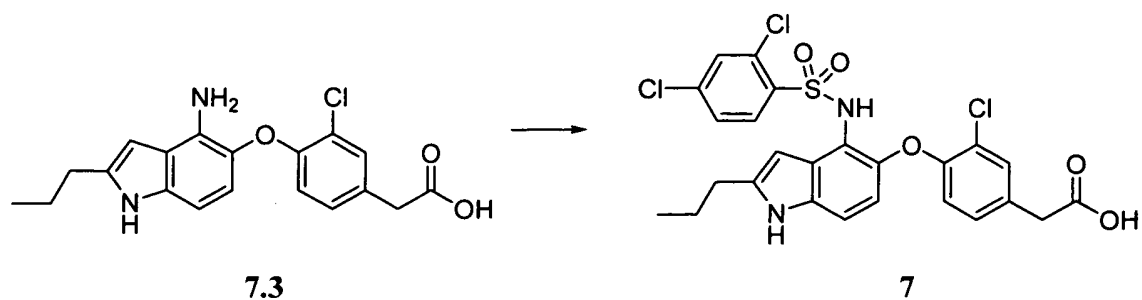
30

【 0 3 1 0 】

【 化 5 5 】

40

スキーム 7.4



50

【0311】

2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - プロピル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (7) 。ピリジン (1 m L) に溶解した 7 . 3 位置異性体 A (31 m g 、 86 . 4 μ m o l) の室温溶液に 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (23 m g 、 95 . 0 μ m o l) を添加した。生成した赤色溶液を室温で 30 分間攪拌した。その後、LC - MS によれば 7 . 3 位置異性体 A は残留していなかった。反応溶液をロータリーエバポレーターで減圧濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと水に分配した。1 N 塩酸溶液で酸性化され、続いて酢酸エチルで 2 回抽出された水性混合物。有機分離物を塩水で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、生成物混合物をオレンジ色のオイルとして得た。生成物をセミ分取逆相 H P L C によって単離して、G を無色固体として得た。LC - MS E S I (p o s .) m / z : 569 . 0 (M + H) . ¹ H N M R (500 M H z) (M e O D - d ₄) 7 . 67 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) ; 7 . 33 - 7 . 31 (m , 2 H) ; 7 . 17 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) ; 6 . 91 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 6 . 47 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 6 . 39 (s , 1 H) ; 6 . 29 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) ; 3 . 54 (s , 2 H) ; 2 . 77 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) ; 1 . 82 - 1 . 76 (m , 2 H) ; 1 . 05 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) 。

【0312】

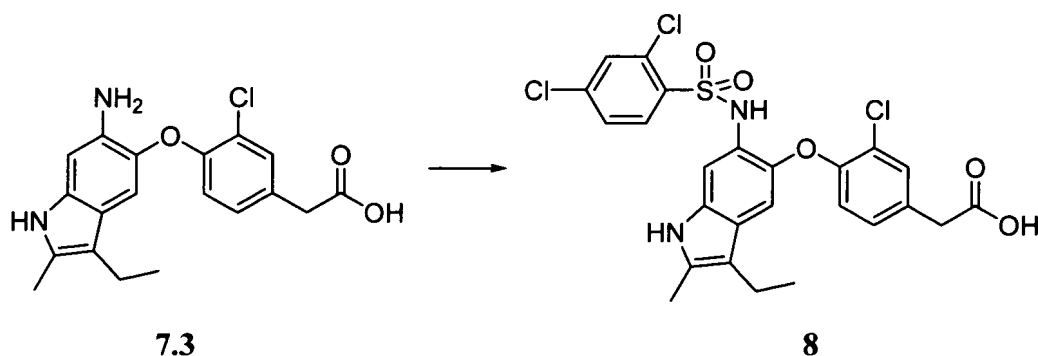
(実施例 8)

この実施例は、2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (8) の調製を説明する。

【0313】

【化 56】

スキーム 8



【0314】

2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 3 - エチル - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (8) 。実施例 7 の手順に従って調製し、ピリジン (1 m L) に溶解させた 7 . 3 位置異性体 B (50 m g 、 139 μ m o l) の室温溶液に、2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (38 m g 、 153 μ m o l) を添加した。生成した赤色溶液を室温で 30 分間攪拌した。その後、LC - MS によれば 7 . 3 位置異性体 B は残留していなかった。反応溶液をロータリーエバポレーターで減圧濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと水に分配した。1 N 塩酸溶液で酸性化され、続いて酢酸エチルで 2 回抽出された水性混合物。有機分離物を塩水で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、オレンジ色のオイルを得た。生成物をセミ分取逆相 H P L C によって単離して、8 を無色固体として得た。LC - MS E S I (p o s .) m / z : 569 . 0 (M + H) . ¹ H N M R (500 M H z) (M e O D - d ₄) 7 . 67 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) ; 7 . 33 - 7 . 31 (m , 2 H) ; 7 . 17 (d , J = 8

. 6 H z , 2 H) ; 6 . 9 1 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 6 . 4 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 6 . 3 9 (s , 1 H) ; 6 . 2 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) ; 3 . 5 4 (s , 2 H) ; 2 . 7 7 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) ; 1 . 8 2 - 1 . 7 6 (m , 2 H) ; 1 . 0 5 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) .

【 0 3 1 5 】

(実施例 9)

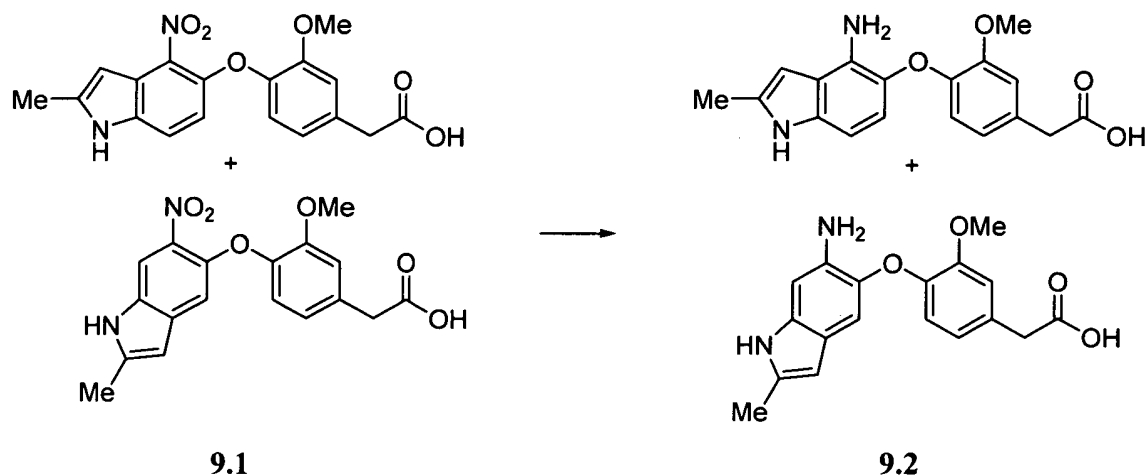
この実施例は、2 - (4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (9) の調製を説明する。

【 0 3 1 6 】

【 化 5 7 】

10

スキーム 9.1



20

【 0 3 1 7 】

メチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸及びメチル 2 - (4 - (6 - アミノ - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (9 . 2) 。 酢酸エチル (2 0 m L) に溶解した 9 . 1 (0 . 8 0 g 、 2 . 2 5 m m o l) と塩化スズ二水和物 (4 . 0 5 g 、 1 7 . 9 m m o l) の溶液を、蓋をしたバイアル中で 9 0 (外部温度、油浴) に終夜加熱した。反応溶液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、生成した二相をセライトパッドに通し、水及び酢酸エチルでリンスした。ろ液を 1 N 塩酸溶液によって pH < 4 に酸性化し、有機層を分離し、水及び塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮した。エチルエステル化生成物と酸生成物の混合物を、両方の位置異性体について加水分解した：メタノール (1 m L) と水 (1 m L) に溶解した残留物溶液に水酸化リチウム (0 . 2 3 g 、 5 . 6 3 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 1 N 塩酸水溶液に注いだ。水性混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。混合有機抽出物を水次いで塩水で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、黄色固体を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによってメタノール / ジクロロメタン勾配で溶出させて単離して、黄色固体を得た。両方の位置異性体を得、次の段階に混合物として移された (carried through) 。 LC - MS ESI (pos .) m / z : 3 2 7 . 1 (M + H) 。

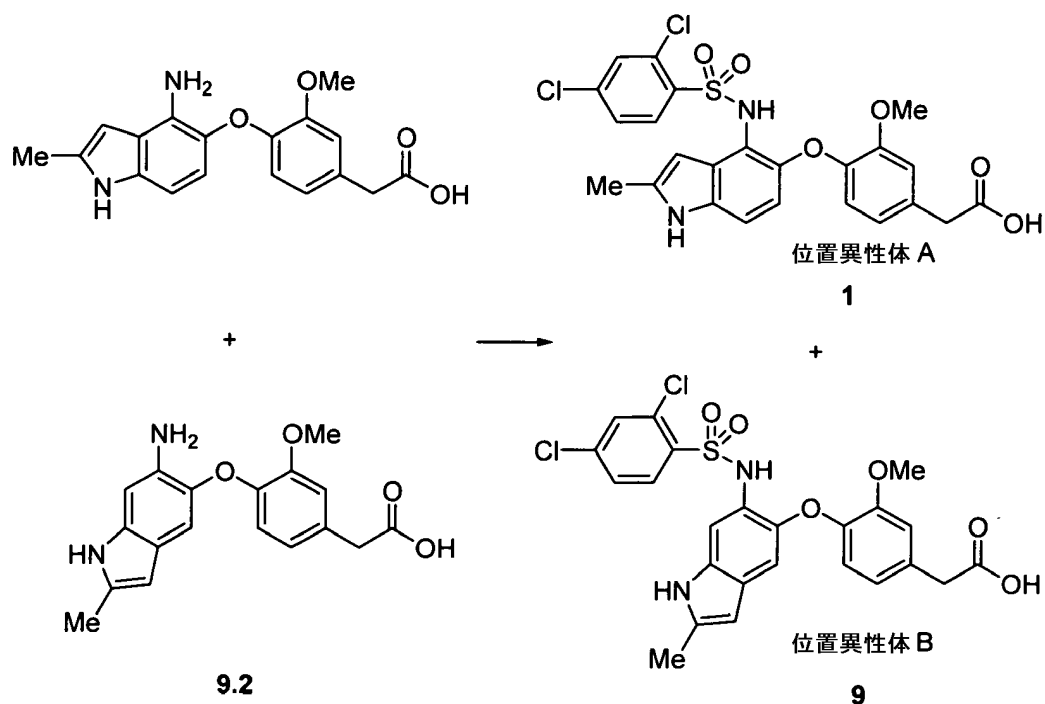
30

40

【 0 3 1 8 】

【化 5 8】

スキーム 9.2



【0319】

2-(4-(4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸 (1) 及び 2-(4-(6-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸 (9)。ピリジン (5 mL) に溶解した 9.2 (419 mg, 1.28 mmol) の室温溶液に 2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (347 mg, 1.41 mmol) を添加した。生成した赤色溶液を室温で 30 分間攪拌した。その後、LC-MS によれば 9.2 は残留していなかった。反応溶液をロータリーエバポレーターで減圧濃縮し、濃縮物を酢酸エチルと水に分配した。1 N 塩酸溶液で酸性化され、続いて酢酸エチルで 2 回抽出された水性混合物。有機分離物を塩水で洗浄した。混合有機抽出物を硫酸マグネシウムと一緒に攪拌し、ろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターによって減圧濃縮して、オレンジ色のオイルを得た。位置異性体の混合物をセミ分取逆相 HPLC によって分離して、位置異性体 A (1) を無色固体として、位置異性体 B (9) を無色固体として得た。LC-MS ESI (pos.) m/z: 535.0 (M+H). ¹H NMR (500 MHz) (MeOD-d₄) 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7.20 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H); 6.94 (s, 1H); 6.70 (s, 2H); 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.11 (s, 1H); 6.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 3.66 (s, 3H); 3.47 (s, 2H); 2.25 (s, 3H)。

【0320】

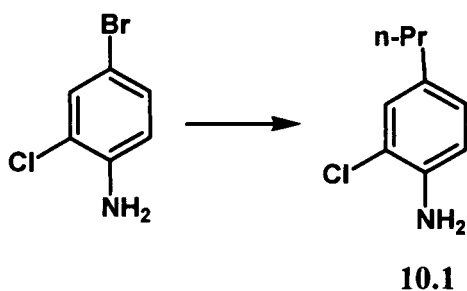
(実施例 10)

この実施例は、2-(4-(4-(2-クロロ-4-プロピルフェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸 (10) の調製を説明する。

【0321】

【化59】

スキーム10.1



10

【0322】

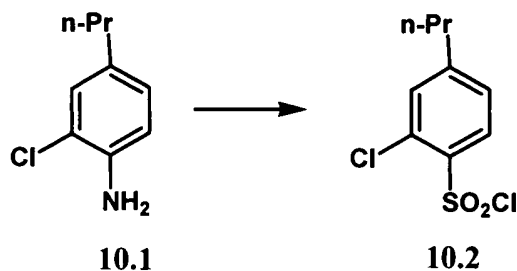
10.1 0 の THF (20 mL) 中の B - MeO - 9 - BBN (1.0 M ヘキサン溶液、2.2 mol) の溶液に臭化 n - プロピルマグネシウム (2.0 M エーテル溶液、10.5 mL) を添加した。10 分後、溶媒を蒸発させ、残留物に NMP (60 mL)、Pd(dppf)Cl₂ (1.0 mmol)、4 - ブロモ - 2 - クロロアニリン (20 mmol) 及び炭酸ナトリウム水溶液 (1.0 M、30 mL) を添加した。次いで、反応物を 95 で終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (20 × 3 mL) 及び飽和塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 100% DCM ヘキサン溶液の緩慢な勾配) によって 10.1 を得た。MS - ESI (pos.) m/z : 170 (M + H)。

20

【0323】

【化60】

スキーム10.2



30

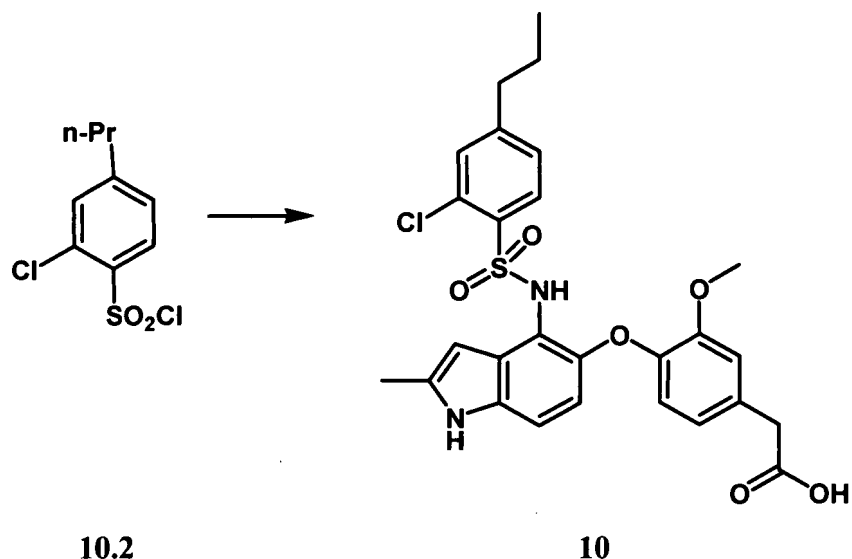
【0324】

10.2. 化合物 10.2 を下記実施例 29 の手順に従って調製した。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 8.06 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.31 (d, 1H); 2.70 (t, 2H); 1.72 (h, 12H); 1.00 (t, 3H)。

【0325】

【化 6 1】

スキーム10.3



10

【0326】

2 - (4 - (4 - (2 - クロロ - 4 - プロピルフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (10)。1 . 3 (32 mg、0 . 10 mmol) の溶液をピリジン (0 . 5 mL) に溶解させ、それに 10 . 2 (50 mg) を添加し、反応物を終夜撹拌した。次いで、反応物を風乾し (blow n d r y)、それに THF (1 mL) 及び LiOH 水溶液 (3 . 0 M、0 . 2 mL) を添加した。さらに 2 時間後、反応混合物に窒素を吹きつけてほぼ乾燥させ、DMSO (3 mL) 及び TFA (0 . 1 mL) で処理した。生成した均一溶液の逆相 HPLC によって 10 を得た。LC - MS ESI (neg .) m / z : 543 . 1 (M - H) . ¹H NMR (400 MHz) (dms o - d₆) 10 . 88 (s , 1 H) ; 9 . 45 (s , 1 H) ; 7 . 61 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) ; 7 . 29 (s , 1 H) , 7 . 08 (dd , J = 1 . 6 , 8 . 1 Hz , 1 H) ; 7 . 05 (d , J = 8 . 9 Hz , 1 H) ; 6 . 90 (s , 1 H) ; 6 . 60 (dd , J = 1 . 6 , 8 . 2 Hz , 1 H) ; 6 . 28 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) ; 5 . 95 (s , 1 H) ; 3 . 70 (s , 3 H) ; 3 . 50 (s , 2 H) ; 2 . 54 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) ; 2 . 32 (s , 3 H) ; 1 . 55 (h , J = 7 . 5 Hz , 2 H) , 0 . 86 (t , J = 7 . 5 Hz , 3 H)。

20

30

【0327】

(実施例 11)

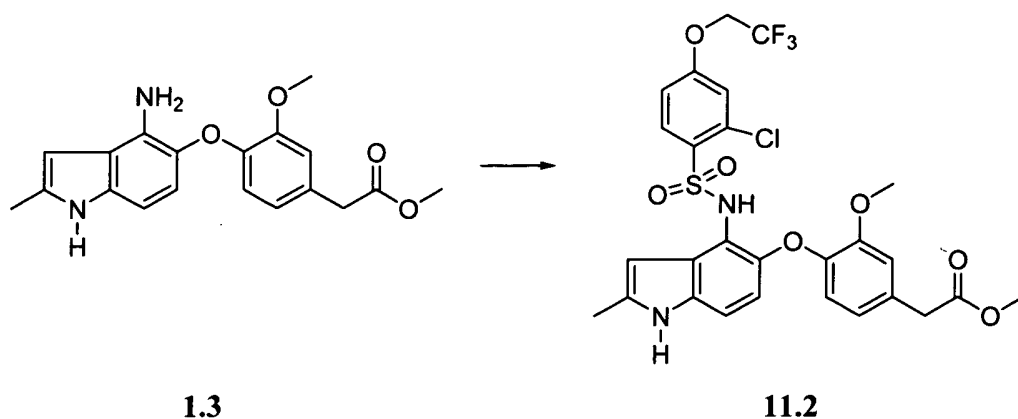
この実施例は、2 - (4 - ((4 - (2 - クロロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イル) メチル) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (11) の調製を説明する。

【0328】

40

【化62】

スキーム11.1



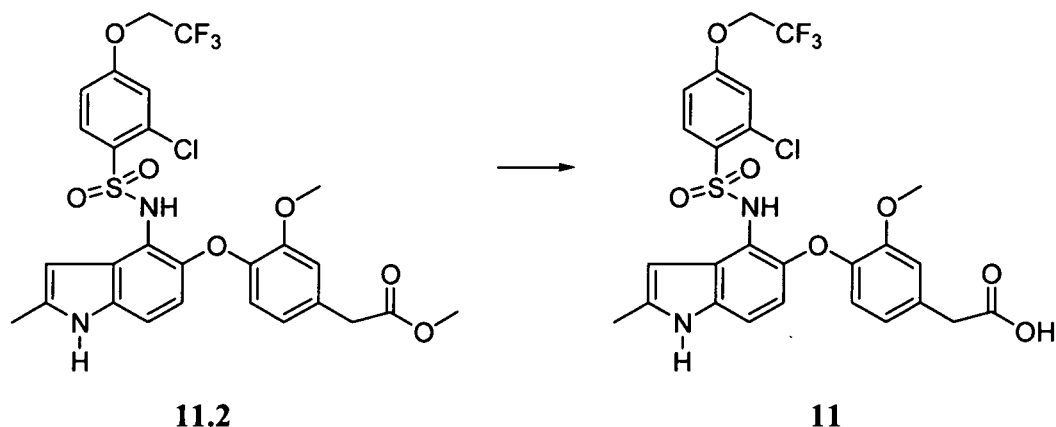
【0329】

メチル2-(4-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-インドル-5-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)アセタート(11.2)。無水ピリジン(1mol)中のメチル2-(4-(4-アミノ-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)メチル)-3-メトキシフェニル)アセタート1.3(30mg、0.088mmol)を2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド(28.13mg、0.0968mmol)で処理した。2時間攪拌後、反応物を酢酸エチル(5mL)で希釈し、1N HCl(2x)、水(1x)、飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。残留物を更に精製せずにすぐに使用した。

【0330】

【化63】

スキーム11.2



【0331】

2-(4-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-インドル-5-イル)メチル)-3-メトキシフェニル)酢酸(11)。酢酸メチル(32mg、52mmol)を溶媒混合物1.5mL(THF:MeOH:H₂O=2:2:1)に溶解させた。LiOH(11mg、261mmol)を溶液に添加した。1時間攪拌後、反応混合物をHPLCを用いたクロマトグラフィー法によって分離した。酢酸誘導体11を褐色固体として得た。LC-MS ESI(pos.)m/z:599.0(M+H).¹H NMR(400MHz)(CD₃Cl₃)&7.87(b,1H);7.77(d,J=8.8Hz,1H);7.54(s,1H);7.03(d,J=8.8Hz,1H);6.84(d,J=1.8Hz,1H);6.75(d,J=2.5Hz,1H);6.68(s,1H),6.59(

d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H)。

【0332】

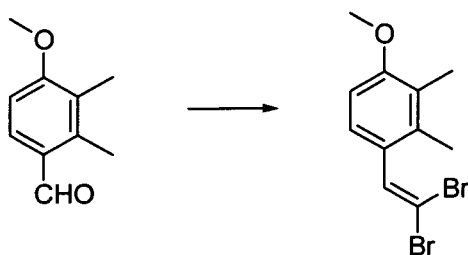
(実施例12)

この実施例は、調製物2-(4-(4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)酢酸(12)を説明する。

【0333】

【化64】

スキーム12.1



12.1

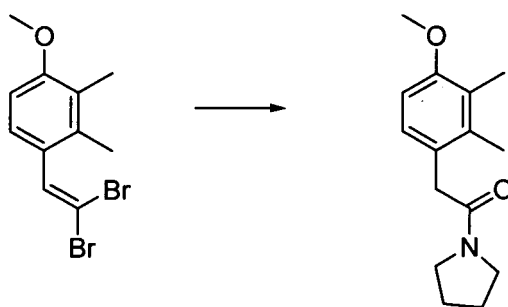
【0334】

1-(2,2-ジブロモビニル)-4-メトキシ-2,3-ジメチルベンゼン(12.1)。N₂雰囲気下で、2,3-ジメチル(dimethyl)アニスアルデヒド(3.0g、18.3mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解させ、0℃に冷却した。四臭化炭素(9.10g、27.4mmol)を添加し、続いてジクロロメタン(100mL)中のトリフェニルホスフィン(14.4g、54.9mmol)を滴下した。反応物を1.5時間で0℃で撹拌した。反応物を減圧濃縮し、生成した残留物をヘキサンとクロロホルム(4:1)の混合物に懸濁させた。固体をろ過除去し、廃棄した。ろ液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上をヘキサン中の0%から40%酢酸エチルで溶出させて分離して、所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz)(CDCl₃) 7.44(s, 1H); 7.19(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H); 6.72(d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H)、3.82(s, 3H); 2.17(s, 3H); 2.16(s, 3H)。

【0335】

【化65】

スキーム12.2



12.1

12.2

【0336】

2-(4-メトキシ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン(12.2)。N₂雰囲気下で、1-(2,2-ジブロモビニル)-4-メトキシ-2,3-ジメチルベンゼンをDMF(43mL)と水(14mL)の混合物に溶解させた。ピロリジン(5.67mL、68mmol)を添加し、反応物を80℃に20時間加

10

20

30

40

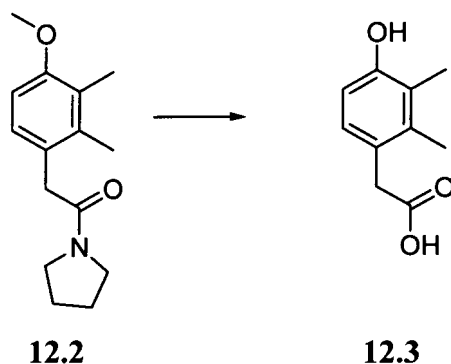
50

熱した。反応物を Et_2O 及び水で希釈した。層を分離させ、有機層を 0.25 M HCl (aq) 及び塩水で洗浄した。有機抽出物を脱水し (Na_2SO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0% から 100% 酢酸エチルで溶出させて、標記化合物を得た。LC-MS ESI (pos.) $m/z: 248.2 (M+H)$ 。

【0337】

【化66】

スキーム 12.3



10

【0338】

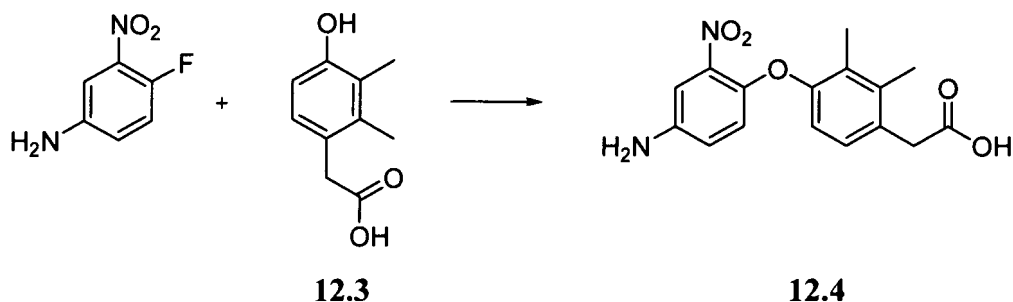
2-(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)酢酸 (12.3)。2-(4-メトキシ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノンに $48\% \text{ HBr (aq)}$ (15 mL) と酢酸 (15 mL) の混合物に懸濁させ、反応物を 24 時間加熱還流させた。反応物を氷上に注ぎ、 1 N NaOH を用いて $\text{pH } 4$ にした。酢酸エチルを添加し、層を分離させた。有機層を脱水し (Na_2SO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をジオキサン (100 mL) に取り、 1 N HCl (15 mL) を添加した。反応物を 4 日間加熱還流させた。酢酸エチル及び 1 N HCl を添加した。層を分離させ、水層を追加の酢酸エチルで洗浄した。有機層 (organics) を混合し、脱水し (Na_2SO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の 0% から 7% メタノールで溶出させて、標記化合物を得た。LC-MS ESI (neg.) $m/z: 179.2 (M-H)$ 。

20

【0339】

【化67】

スキーム 12.4



40

【0340】

2-(4-(4-アミノ-2-ニトロフェノキシ)-2,3-ジメチルフェニル)酢酸 (12.4)。 N_2 雰囲気下で、2-(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルフェニル)酢酸 (0.780 g , 4.33 mmol) を DMSO (29 mL) に溶解させた。炭酸セシウム (3.53 g , 10.8 mmol) を添加し、反応物を室温で 5 分間攪拌した。4-フルオロ-3-ニトロアニリン (0.678 g , 4.33 mmol) を添加し、反応物を 80°C に 2.25 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水で希釈した。クエン酸を pH

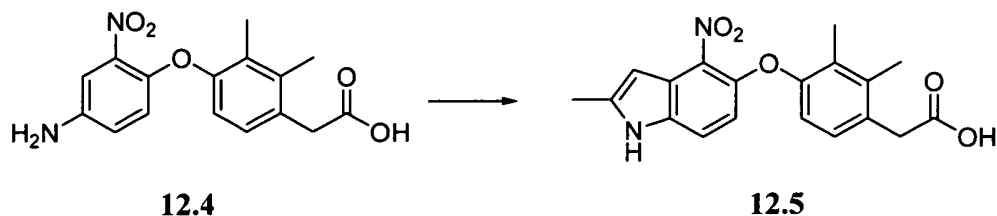
50

4まで添加し、反応物を酢酸エチルで抽出した。層を分離させ、水層を追加の酢酸エチルで洗浄した。有機層を混合し、脱水し(Na_2SO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の0%から8%メタノールで溶出させて、標記化合物を得た。LC-MS ESI(pos.) m/z : 317.2 ($M+H$)。

【0341】

【化68】

スキーム 12.5



10

【0342】

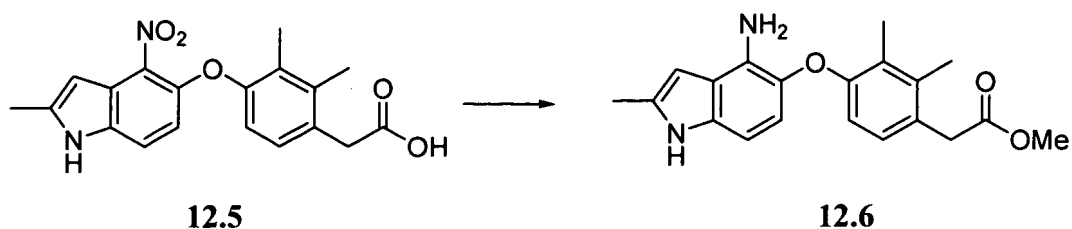
2-(2,3-ジメチル-4-(2-メチル-4-ニトロ-1H-インドル-5-イルオキシ)フェニル)酢酸(12.5)。N₂雰囲気下で、2-(4-(4-アミノ-2-ニトロフェノキシ)-2,3-ジメチルフェニル)酢酸(0.723g、2.29mmol)をDMSO(18mL)に溶解させ、アセトン(0.503mL、6.86mmol)を添加した。反応物をカリウムtert-ブトキシド(0.770g、6.86mmol)で処理し、室温で1.5時間撹拌した。反応物を水で希釈し、クエン酸をpH4まで添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。水層を追加の酢酸エチルで洗浄した。有機層を混合し、脱水し(Na_2SO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の0%から9%メタノールで溶出させて、標記化合物を得た。LC-MS ESI(neg.) m/z : 353.2 ($M-H$)。

20

【0343】

【化69】

スキーム 12.6



30

【0344】

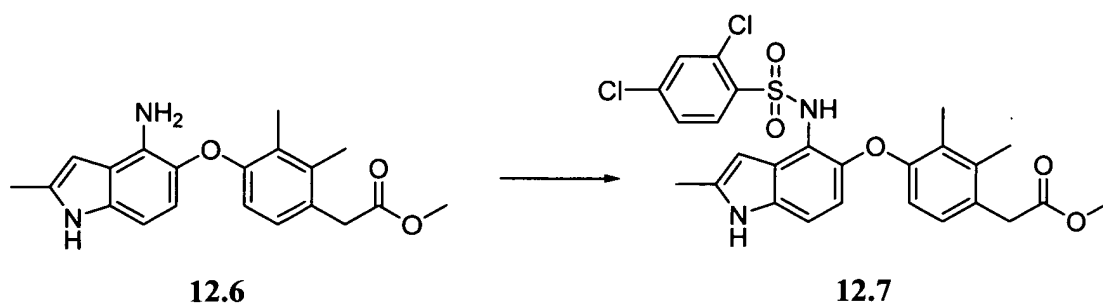
メチル2-(4-(4-アミノ-2-メチル-1H-インドル-5-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)アセタート(12.6)。N₂雰囲気下で、2-(2,3-ジメチル-4-(2-メチル-4-ニトロ-1H-インドル-5-イルオキシ)フェニル)酢酸(0.335g、0.946mmol)をメタノールに懸濁させ、塩化スズ二水和物(1.71g、7.57mmol)を添加した。反応物を60℃に16時間加熱した。反応物を酢酸エチル及び10%NaHCO₃(aq)で希釈した。層を分離させ、有機層を水(3×)で洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の20%から80%酢酸エチルで溶出させて、標記化合物を得た。LC-MS ESI(pos.) m/z : 339.2 ($M+H$)。

40

【0345】

【化 7 0】

スキーム 12.7



10

【 0 3 4 6】

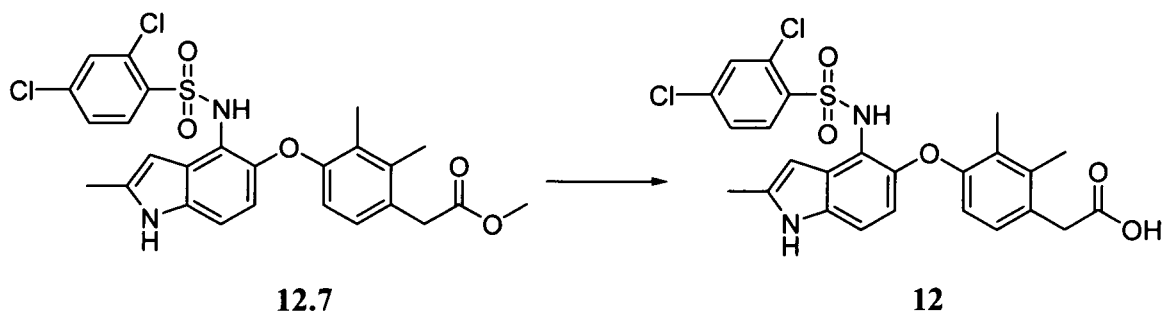
メチル 2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジメチルフェニル) アセタート (1 2 . 7) 。 N_2 雰囲気下で、メチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジメチルフェニル) アセタート (0 . 1 1 4 g 、 0 . 3 3 7 m m o l) をジクロロメタン (1 . 2 m L) に溶解させ、ピリジンを添加し (0 . 0 2 7 m L 、 0 . 3 3 7 m m o l) 、続いて 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (0 . 8 3 g 、 0 . 3 3 7 m m o l) を添加した。反応物を室温で 7 2 時間撹拌した。反応物を酢酸エチル及び飽和 NH_4Cl (a q) で希釈した。層を分離させ、有機層を脱水し (Na_2SO_4) 、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 2 0 % から 6 0 % 酢酸エチルで溶出させて、標記化合物を得た。LC - MS ESI (p o s .) m/z : 5 4 7 . 2 (M + H) 。

20

【 0 3 4 7】

【化 7 1】

スキーム 12.8



30

【 0 3 4 8】

2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジメチルフェニル) 酢酸 (1 2) 。 N_2 雰囲気下で、メチル 2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 2 , 3 - ジメチルフェニル) アセタート (0 . 1 9 4 g 、 0 . 3 5 4 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 . 5 m L) に溶解させ、1 N $LiOH$ (a q) を添加した。反応物を室温で 2 . 5 時間撹拌した。反応物を水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離させ、水層をクエン酸で pH 4 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を脱水し (Na_2SO_4) 、ろ過し、減圧濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の 0 % から 8 % メタノールで溶出させて、標記化合物を得た。LC - MS ESI (n e g .) m/z : 5 3 1 . 1 (M - H) 。 1H NMR (4 0 0 M H z) ($DMSO-d_6$) 1 0 . 9 4 (s , 1 H) ; 9 . 7 5 (s , 1 H) ; 7 . 5 3 (d , $J = 8 . 5 H z$, 1 H) ; 7 . 4 8 (d , $J = 2 . 0 H z$, 1 H) ; 7 . 2 0 (dd , $J = 8 . 5 H z$ and $2 . 0 H z$, 1 H) ; 7 . 0 7 (d , $J = 8 . 6 H z$, 1 H) ; 6 . 7 2 (d , $J = 8 . 4 H z$, 1 H) ; 6 . 2 7 (

40

50

d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.13 (s, 1H); 5.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.50 (s, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.09 (s, 3H); 1.92 (s, 3H)。

【0349】

(実施例13)

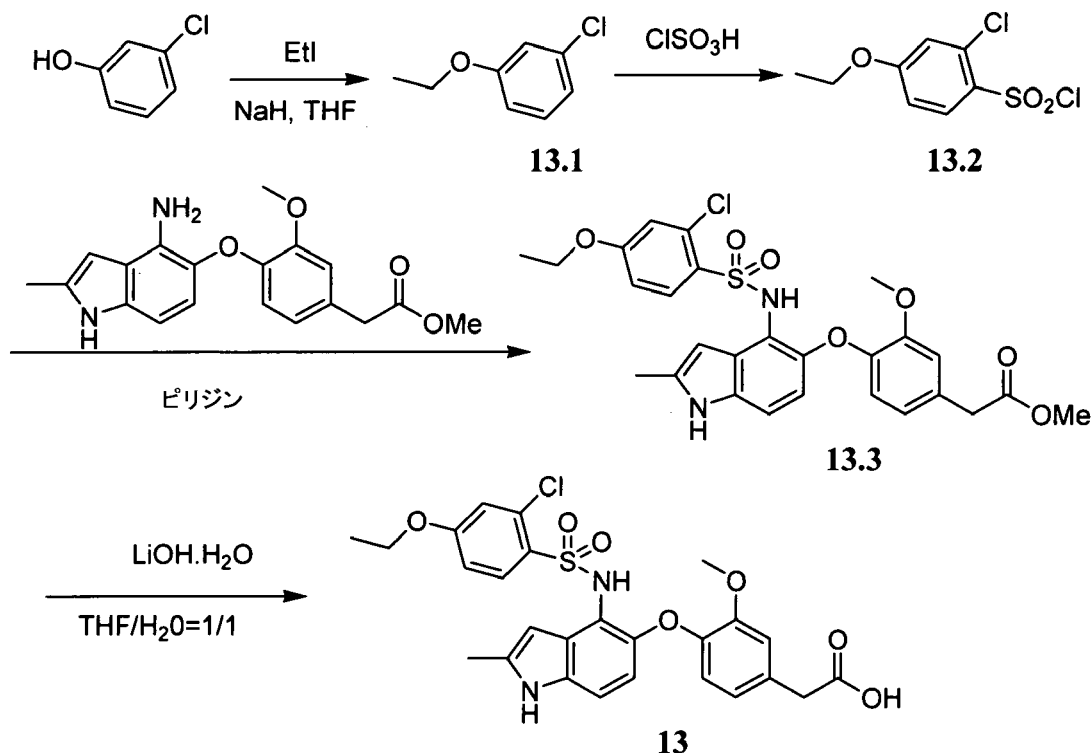
この実施例は、2-(4-(2-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(13)の調製を説明する。

【0350】

【化72】

10

スキーム13



20

30

【0351】

1-クロロ-3-エトキシベンゼン(13.1)。THF(20 mL)中の60% NaH(0.373 g、9.34 mmol)の溶液に、フェノール(1 g、7.78 mmol)を室温で滴下した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いでヨウ化エチル(1.27 g、8.17 mmol)を添加した。溶液を終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。混合有機層を水、飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、減圧濃縮して、13.1を無色オイルとして得た。

【0352】

40

1-クロロ-3-エトキシベンゼン(13.2)。0 のCHCl₃(30 mL)中の13.1(2.32 g、14.82 mmol)の溶液に、ClSO₃H(4.32 g、37.04 mmol)を滴下した。混合物を終夜徐々に室温に戻した。溶液を氷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。混合有機層を水、飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、減圧濃縮して、13.2を白色固体として得た。

【0353】

2-(4-(2-シアノ-4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(13)。標記化合物を実施例1に記載の方法によって13.2から合成した(スキーム1.4及び1.5参照)。MS ESI(pos.) m/z: 545.1 (M+1) + ¹H NMR(400 MHz)

50

(CDCl₃) 7.92 (s, 1H); 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.0 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.68 (s, 1H); 6.66 (m, 2H); 6.25 (d, J = 8 Hz, 1H); 3.95 (q, J = 7.3 Hz, 2H); 3.81 (s, 3H); 3.61 (s, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0354】

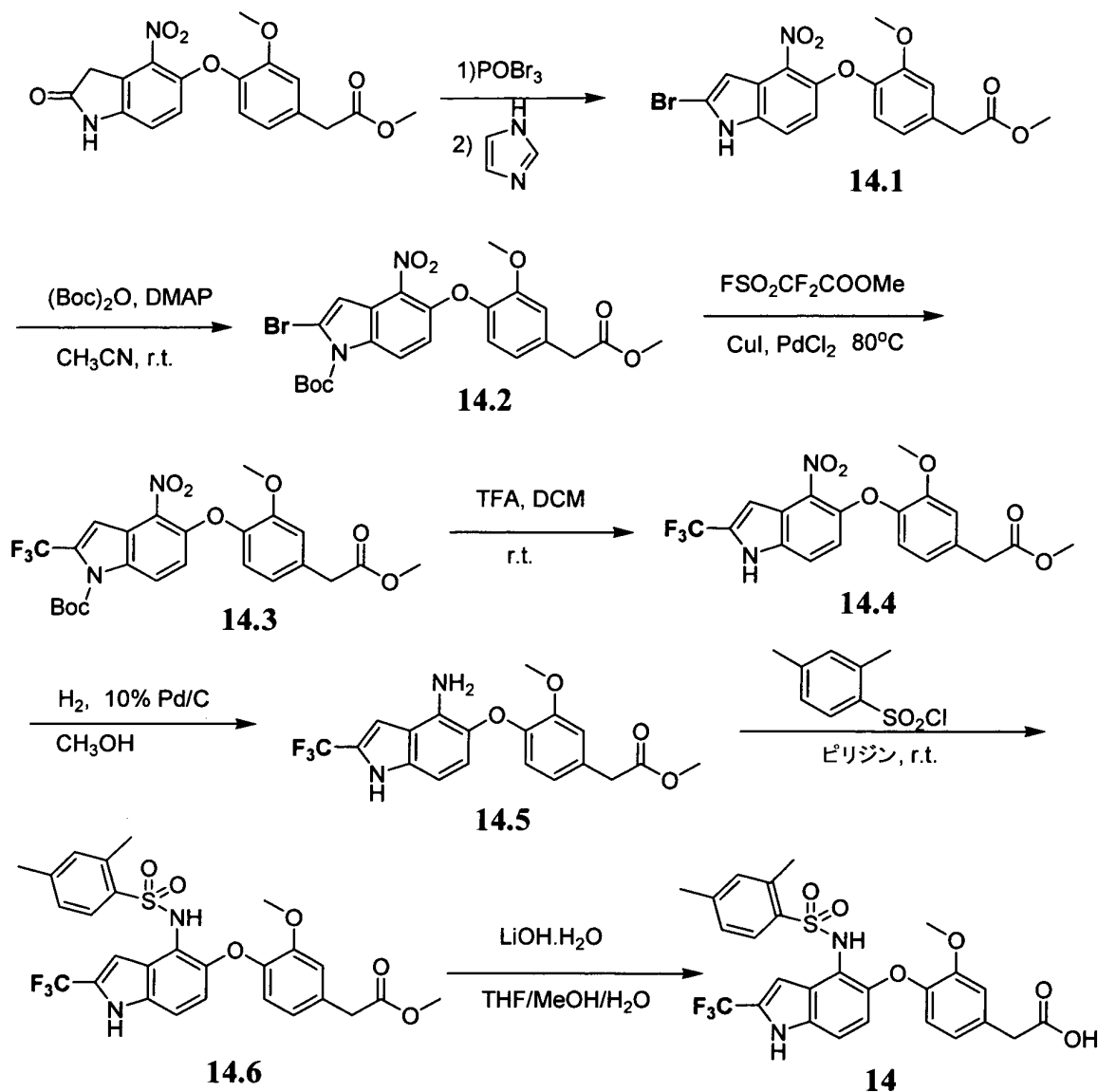
(実施例14)

この実施例は、2-(4-(4-(2,4-ジメチルフェニルスルホンアミド)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(14)の調製を説明する。

【0355】

【化73】

スキーム14



【0356】

メチル 2-(4-(2-プロモ-4-ニトロ-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)アセタート(14.1)。DCE(10 mL)中のメチル 2-(3-メトキシ-4-(4-ニトロ-2-オキシインドリン-5-イルオキシ)フェニル)アセタート(0.177 g, 0.476 mmol)の溶液に、ホスホリルトリブロミド(0.273 g, 0.952 mmol)を室温で滴下した。混合物を90 で1時間加熱し、

10

20

30

40

50

次いでイミダゾール (0.049 g、0.714 mmol) を添加し、更に2時間加熱した。反応物を氷でクエンチし、pHを8に調節し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。MS ESI (pos.) m/z : 435.1 (M+H)⁺。

【0357】

tert - ブチル 2 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) フェノキシ) - 4 - ニトロ - 1H - インドール - 1 - カルボキシラート (14.2)。CH₃CN (10 mL) 中の14.1 (0.155 g、0.356 mmol) の溶液をジ - tert - ブチルジカルボナート (0.082 g、0.374 mmol) 及び DMAP (0.002 g、0.018 mmol) で室温で終夜処理した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を1N HCl、水及び飽和塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。MS ESI (pos.) m/z : 535.1 (M+H)⁺。

【0358】

tert - ブチル 5 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) フェノキシ) - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシラート (14.3)。脱気したDMF (8 mL) に14.2 (0.085 g、0.158 mmol)、メチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) アセタート (0.303 g、1.58 mmol)、PdCl₂ (0.011 g、0.063 mmol)、続いてCuI (0.12 g、0.63 mmol) を添加した。混合物を80 で1時間加熱し、次いで酢酸エチルで希釈した。有機層を水及び飽和塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって分離した。化合物14.3を白色固体として得た。MS ESI (pos.) m/z : 525.2 (M+H)⁺。

【0359】

tert - ブチル 5 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) フェノキシ) - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 1 - カルボキシラート (14.4)。DCM (2 mL) 中の14.3 (0.028 g、0.053 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。MS ESI (pos.) m/z : 425.1 (M+H)⁺。

【0360】

メチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (14.5)。メタノール (2 mL) 中の14.4 (0.020 g、0.047 mmol) の溶液に10% Pd/C (0.006 g、0.005 mmol) を添加した。混合物を水素下で室温で1時間撹拌した。ろ過後に溶媒を除去して残留物を得た。MS ESI (pos.) m/z : 395.1 (M+H)⁺。

【0361】

メチル 2 - (4 - (4 - (2, 4 - ジメチルフェニルスルホンアミド) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (14.6)。ピリジン (0.5 mL) 中の14.5 (0.018 g、0.046 mmol) とアリアルスルホニルクロリド (0.010 g、0.048 mmol) の混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去して残留物を得た。MS ESI (pos.) m/z : 563.2 (M+H)⁺。

【0362】

2 - (4 - (4 - (2, 4 - ジメチルフェニルスルホンアミド) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (14)。THF/CH₃OH/H₂O (0.5 mL、比 = 2/2/1) の混合物中の14.6 (0.020 g、0.047 mmol) の溶液にLiOH・H₂O (0.010 g、0.220 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。溶液をHPLCを用いてクロ

マトグラフィー法によって分離して14を白色固体として得た。MS ESI (pos.) m/z : 549.2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 8.32 (s, 1H); 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.11 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); 6.86 (m, 3H); 6.71 (d, $J=9.2$ Hz, 1H); 6.64 (d, $J=8$ Hz, 1H); 6.34 (d, $J=8$ Hz, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 2.53 (s, 3H); 2.33 (s, 3H)。

【0363】

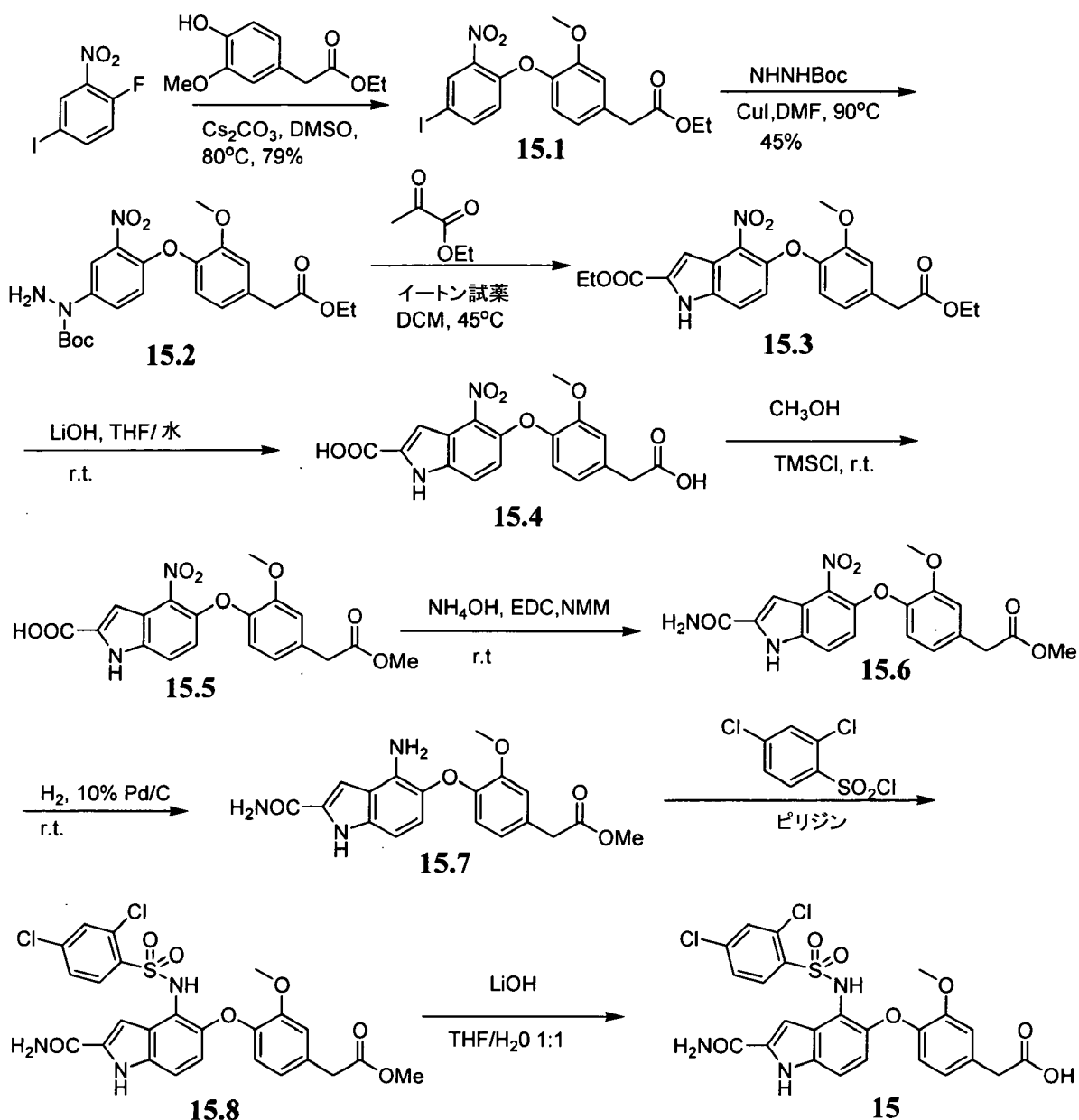
(実施例15)

本実施例は、2-(4-(2-カルバモイル-4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(15)の調製を示す。

【0364】

【化74】

スキーム15



【0365】

エチル 2-(4-(4-ヨード-2-ニトロフェノキシ)-3-メトキシフェニル)ア

10

20

30

40

50

セタート(15.1)。DMSO(100 mL)中の、1-フルオロ-4-ヨード-2-ニトロベンゼン(9.13 g、34.20 mmol)及びエチル2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)アセタート(7.19 g、34.20 mmol)の溶液に、CsCO₃(12.26 g、37.62 mmol)を室温で添加した。混合物を100 で2時間加熱した。反応を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、白色固体を得た。さらなる精製なしに、残留物を使用した。MS ESI(pos.) m/z: 458.0 [M+H]⁺。

【0366】

エチル2-(4-(4-ヨード-2-ニトロ-4-(1-tert-ブチルカルボキシルフェノキシ)-3-メトキシフェニル)アセタート(15.2)。オーブンで乾燥された瓶に、15.1(2 g、4.51 mmol)、tert-ブチルカルバザート(0.72 g、5.42 mmol)、CuI(0.064 g、0.34 mmol)及びCs₂CO₃(2.06 g、6.31 mmol)を加えた。瓶を空にし、窒素を充填し直した。無水DMF(20 mL)を添加し、混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、65 で1時間加熱した。反応を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。さらなる精製なしに、残留物を使用した。MS ESI(pos.) m/z: 479.2 (M+18)⁺。

【0367】

エチル5-(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-メトキシフェノキシ)-4-ニトロ-1H-インドル-2-カルボキシレート(15.3)。DCM(20 mL)中の、15.2(1.71 g、3.71 mmol)及び2-オキソプロパン酸エチル(0.45 g、3.89 mmol)の溶液に、イートン試薬(5.5 mL)を室温で滴加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、45 で5時間加熱した。反応を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィーによって、黄色固体として15.3が得られた。MS ESI(pos.) m/z: 443.2 (M+1)⁺。

【0368】

5-(4-(カルボキシメチル)-2-メトキシフェノキシ)-4-ニトロ-1H-インドル-2-カルボン酸(15.4)。THF/CH₃OH/H₂O(10 mL、比=2/2/1)の混合物中の15.3(0.62 g、1.40 mmol)の溶液に、LiOH・H₂O(1.17 g、2.8 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。pH=2になるように、1NHClで反応を中和し、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。さらなる精製なしに、残留物を使用した。MS ESI(pos.) m/z: 387.1 (M+H)⁺。

【0369】

5-(2-メトキシ-4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)-4-ニトロ-1H-インドル-2-カルボン酸(15.5)。CH₃OH(10 mL)中の15.4(0.37 g、0.96 mmol)の溶液に、TMSCl(0.1 g、0.92 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去して残留物を得、さらなる精製なしに使用した。MS ESI(pos.) m/z: 401.0 (M+H)⁺。

【0370】

メチル2-(4-(2-カルバモイル-4-ニトロ-1H-インドル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)アセタート(15.6)。15.5(0.383 g、0.959 mmol)、EDC(0.552 g、2.877 mmol)及びHOBt(0.324 g、2.40 mmol)の混合物を室温で10分間攪拌した後、この溶液に、28%水酸化アンモニウム(0.60 g、4.795 mmol)を添加し、さらに2時間攪拌した。反応を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として0.6を得た。MS ESI(pos.) m/z: 400.1 (M+1)⁺。

【0371】

2 - (4 - (2 - カルバモイル - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (15) 。実施例 14 に記載されている方法 (14 . 4 から 14) に従って、15 . 6 から表題化合物を合成した。MS ESI (pos .) m/z : 564 . 1 ($M+1$) $^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) 9 . 4 (s , 1 H) ; 7 . 69 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 40 (s , 1 H) ; 7 . 22 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 12 (m , 2 H) ; 6 . 91 (s , 1 H) ; 6 . 73 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 6 . 58 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 6 . 20 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 3 . 82 (s , 3 H) ; 3 . 64 (s , 2 H) 。

10

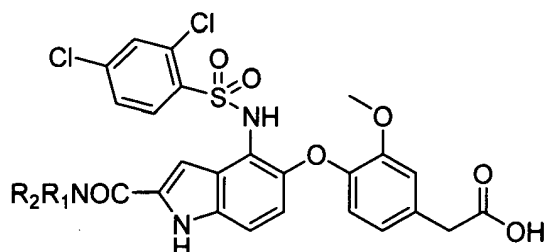
【0372】

(実施例 16 及び 17)

実施例 15 に記載されている方法に従って、 NH_4OH の代わりに、それぞれ、メチルアミン及びジメチルアミンを用いて、化合物 15 . 5 から実施例 16 及び 17 を調製した。

【0373】

【化76】



20

【0374】

【表1】

化合物	R^1	R^2
16	H	Me
17	Me	Me

30

【0375】

化合物 16 . MS ESI (pos .) m/z : 578 . 0 ($M+1$) $^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (MeOD) 7 . 68 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 37 (s , 1 H) ; 7 . 28 (m , 2 H) ; 7 . 20 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 6 . 95 (s , 1 H) ; 6 . 63 (m , 2 H) ; 6 . 21 (d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) ; 3 . 78 (s , 3 H) ; 3 . 59 (s , 2 H) ; 2 . 97 (s , 3 H) 。

【0376】

化合物 17 . MS ESI (pos .) m/z : 592 . 0 ($M+1$) $^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CD_3CN) 9 . 84 (s , 1 H) ; 7 . 68 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 40 (s , 1 H) ; 7 . 22 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 26 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7 . 00 (s , 1 H) ; 6 . 95 (s , 1 H) ; 6 . 65 (m , 2 H) ; 6 . 41 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 3 . 74 (s , 3 H) ; 3 . 60 (s , 2 H) ; 3 . 18 (s , 6 H) 。

40

【0377】

(実施例 18)

本実施例は、2 - (4 - (2 - シアノ - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (18) の調製

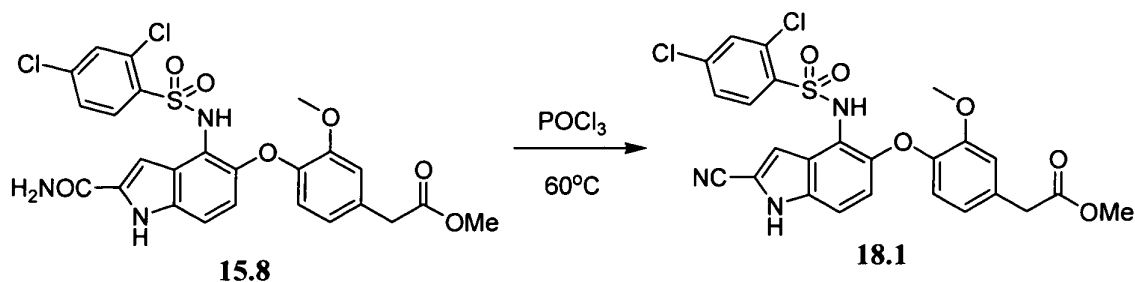
50

を示す。

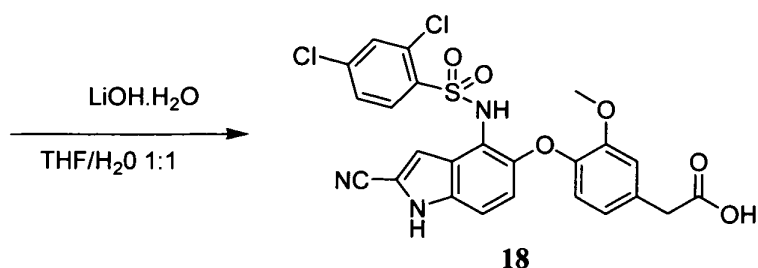
【0378】

【化77】

スキーム18



10



20

【0379】

メチル 2 - (4 - (2 - シアノ - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニルアセタート (18 . 1) 。 15 . 8 (0 . 031 g , 0 . 054 mmol) 及び POCl_3 (0 . 5 mL) の混合物を 60 で 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 、水、飽和塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として 18 . 1 を得た。MS ESI (pos .) m/z : 560 . 1 ($M + 1$)⁺。

【0380】

2 - (4 - (2 - シアノ - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (18) 。実施例 14 に記載されている方法 (14 . 6 から 14) に従って、18 . 1 から表題化合物を合成した。MS ESI (pos .) m/z : 546 . 0 ($M + 1$)⁺。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) 8 . 86 (s , 1 H) ; 7 . 67 (m , 3 H) ; 7 . 16 (m , 2 H) ; 6 . 89 (s , 1 H) ; 6 . 78 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) ; 6 . 63 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 6 . 25 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 3 . 81 (s , 3 H) ; 3 . 61 (s , 2 H)。

30

【0381】

(実施例 19)

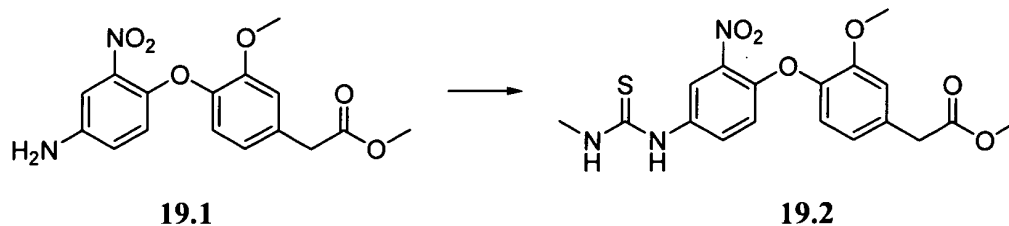
本実施例は、2 - (2 - クロロ - 4 - (7 - (2 , 4 - ジメチルフェニルスルホンアミド) - 2 - (メチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 5 - メトキシフェニル) 酢酸 (19) の調製を示す。

40

【0382】

【化 7 8】

スキーム 19.1



【0383】

10

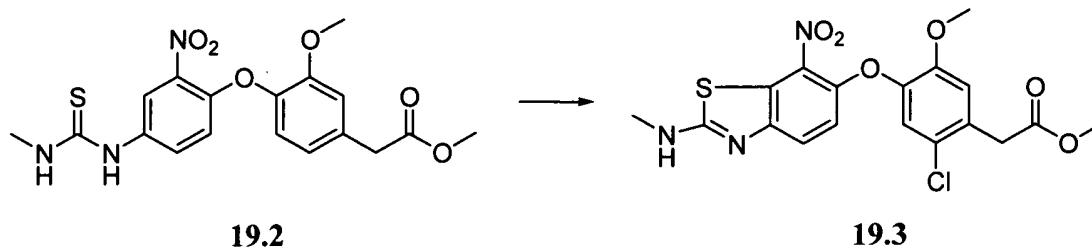
メチル 2 - (4 - (2 - アミノ - 4 - (3 - メチルチオウレイド) フェノキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (19 . 2) 。化合物 19 . 1 (1 . 5 g 、 4 . 7 m o l) をエタノール (20 m L) 中に溶解し、イソチオシアナート - メタン (1 . 35 g 、 18 . 5 m m o l) を添加した。100 で 2 時間、反応混合物を撹拌した。減圧下で、反応混合物を濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン溶出液中の 60 % 酢酸エチルによって、19 . 2 を得た。LC - MS ESI (pos .) m / z : 406 . 1 (M + H) 。

【0384】

【化 7 9】

スキーム 19.2

20



【0385】

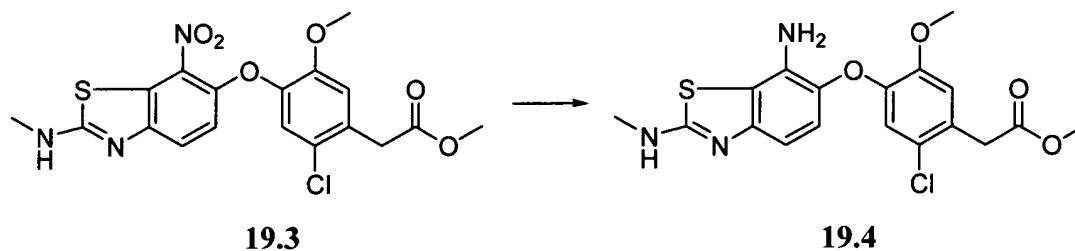
30

メチル 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (2 - (メチルアミノ) - 7 - ニトロベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) フェニル) アセタート (19 . 3) 。化合物 19 . 2 (400 m g 、 0 . 988 m m o l) を CH_2Cl_2 10 m L 中に溶解した。二塩化スルフリル (373 m g 、 2 . 5 m m o l) を滴加した。1 時間後、減圧下で、反応混合物を濃縮した。残留物の HPLC によって、19 . 3 を得た。

【0386】

【化 8 0】

スキーム 19.3



【0387】

40

メチル 2 - (4 - (7 - アミノ - 2 - (メチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) アセタート (19 . 4) 。酢酸エチル (3 m L) 及びメタノール (1 m L) の混合物中に、化合物 19 . 3 (230 m g 、 0 . 53 m m o l) を溶解した。10 % Pd / C (56 m g 、 0 . 053 m m o l) を添加

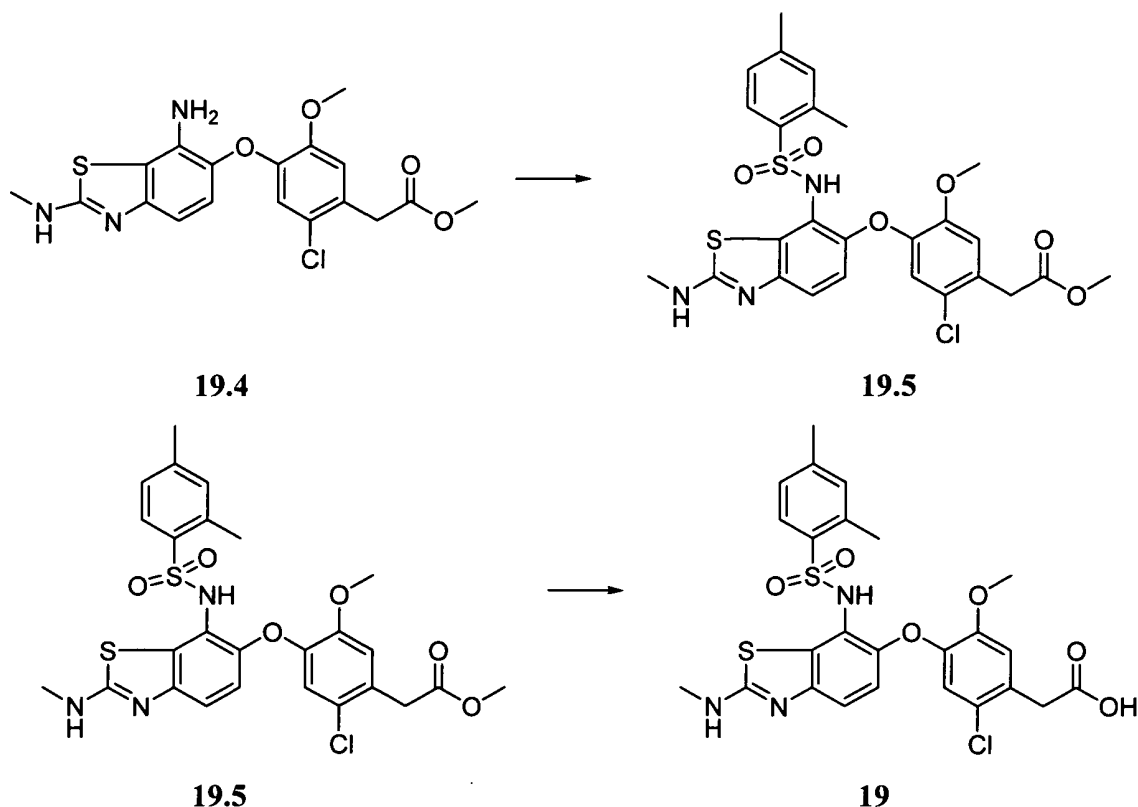
50

し、 H_2 下において、室温で 1.5 時間、反応混合物を撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で残留物を濃縮して 19.4 を得た。

【 0 3 8 8 】

【 化 8 1 】

スキーム 19.4



【 0 3 8 9 】

2 - (2 - クロロ - 4 - (7 - (2 , 4 - ジメチルフェニルスルホンアミド) - 2 - (メチルアミノ) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イルオキシ) - 5 - メトキシフェニル) 酢酸 (19) 。実施例 11 に記載されている方法に従って、19.4 から表題化合物を調製した。MS ESI (pos .) m/z : 562.1 ($M+H$) 。 1H NMR (400 MHz) (CD_3OD) 7.57 (d , $J=7.9$ Hz , 1 H) ; 7.25 (s , $J=8.8$ Hz , 1 H) ; 7.07 (s , 1 H) ; 6.99 - 7.03 (m , 2 H) ; 6.63 (d , $J=8.8$ Hz , 1 H) ; 6.05 (s , 1 H) ; 6.44 - 6.55 (m , 2 H) ; 3.75 (s , 2 H) ; 3.75 (s , 3 H) ; 3.17 (s , 3 H) ; 2.57 (s , 3 H) ; 2.32 (s , 3 H) 。

【 0 3 9 0 】

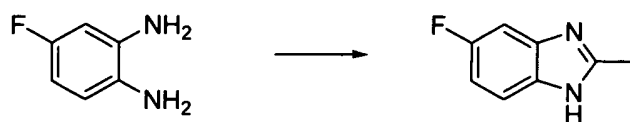
(実施例 20)

本実施例は、2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (20) の調製を示す。

【 0 3 9 1 】

【化 8 2】

スキーム 20.1



20.1

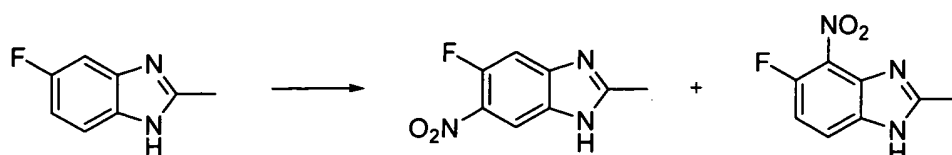
【0392】

5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 0 . 1)。N₂ 雰囲気下で、EtOH (2 2 0 m L) 中に、4 - フルオロベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (5 . 0 0 g、3 9 . 6 m m o l) を懸濁し、5 M H C l (1 6 0 m L) を添加した。5 0 まで反応を加温し、2 , 4 - ペンタンジオン (8 . 1 4 m L、7 . 9 3 m m o l) を添加し、反応を 3 0 分間加熱還流した。室温まで冷却した時点で、N a H C O₃ (a q) の飽和溶液で反応を中和し、ジクロロメタンで抽出した。層を分離させ、さらなるジクロロメタン (2 x) で水層を洗浄した。次いで、有機物を合わせ、乾燥させ (N a₂ S O₄)、ろ過し、真空中で濃縮した。生じた固体をジクロロメタンで倍散させて、表題化合物を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z) (D M S O - d₆) 7 . 4 3 - 7 . 1 9 (b m , 2 H) ; 6 . 9 2 (b s , 1 H) ; 2 . 4 4 (s , 3 H)。

【0393】

【化 8 3】

スキーム 20.2



20.1

20.2a

20.2b

5 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 0 . 2 a) 及び 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 0 . 2 b)。N₂ 雰囲気下において、5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 . 2 1 g、3 4 . 7 m m o l) を濃硫酸 (2 5 m L) 中に溶解し、0 まで冷却した。硝酸 (2 5 m L) を添加し、0 で 1 時間、反応を撈拌した。氷の上に反応を注ぎ、1 N N a O H で中和した。混合物を酢酸エチル (3 x) で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ (N a₂ S O₄)、ろ過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中の 1 0 % M e O H で残留物を倍散して、ろ過後に、5 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール 1 . 0 0 g を得た。ろ液を、ジクロロメタン中の 2 % から 7 % の M e O H で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールを得た。L C - M S E S I (p o s .) m / z : 1 9 6 . 0 (M + H)。

【0394】

10

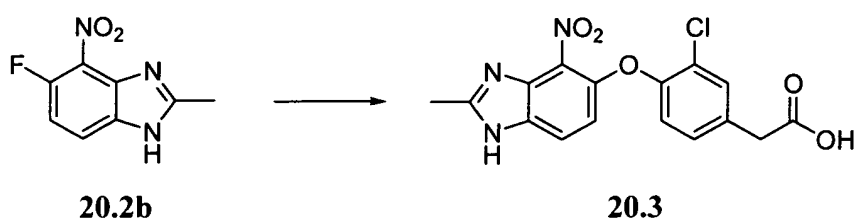
20

30

40

【化 8 4】

スキーム 20.3



【 0 3 9 5】

10

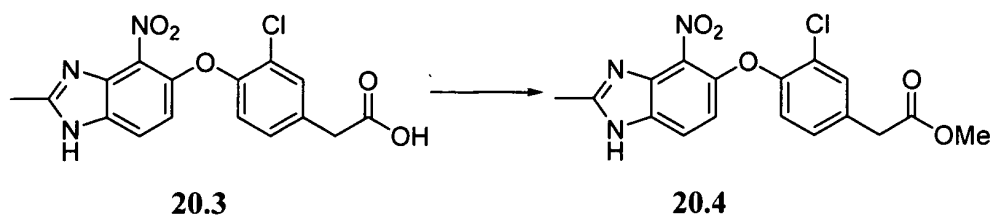
2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセチル酢酸 (2 0 . 3) 。 N_2 雰囲気下において、DMSO (1 m L) 中の、 Al_2O_3 担持されたフッ化カリウム (0 . 5 8 3 g 、 4 0 重量 %) 、 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル酢酸 (0 . 2 2 3 g 、 1 . 1 9 m m o l) 及び 1 8 - クラウン - 6 (0 . 0 3 1 g 、 0 . 1 1 9 m m o l) で、 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (0 . 2 3 3 g 、 1 . 1 9 m m o l) を処理した。反応を 8 0 で 2 0 時間加熱した。室温まで冷却した時点で、水で反応を希釈し、pH 5 になるように 1 N H C l を添加した。反応を酢酸エチル (3 x) で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4) 、ろ過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中の 0 % から 1 0 % メタノールで溶出する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。LC - MS ESI (p o s .) m / z : 3 6 2 . 0 (M + H) 。

20

【 0 3 9 6】

【化 8 5】

スキーム 20.4



30

【 0 3 9 7】

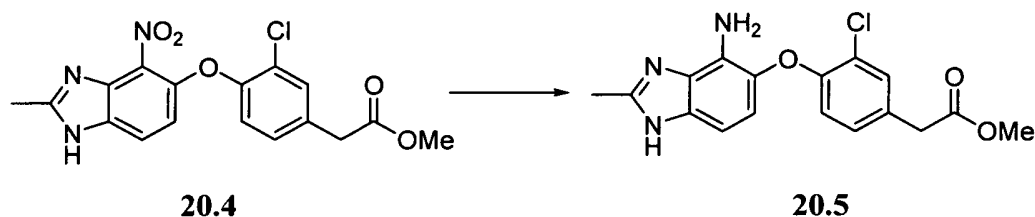
メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセチル酢酸 (2 0 . 4) 。 N_2 雰囲気下において、 2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセチル酢酸 (0 . 3 3 1 g 、 0 . 9 1 5 m m o l) をメタノール中に溶解し、濃硫酸 (3 滴) を添加した。反応を 2 . 5 時間還流加熱し、室温まで冷却し、真空中で濃縮した。飽和 $NaHCO_3$ (a q) と酢酸エチルの間に、残留物を分配した。層を分離させ、さらなる酢酸エチル (2 x) で水性層を洗浄した。有機物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4) 、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中の 0 % から 3 % メタノールで溶出する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。LC - MS ESI (p o s .) m / z : 3 7 6 . 0 (M + H) 。

40

【 0 3 9 8】

【化 8 6】

スキーム 20.5



【 0 3 9 9】

10

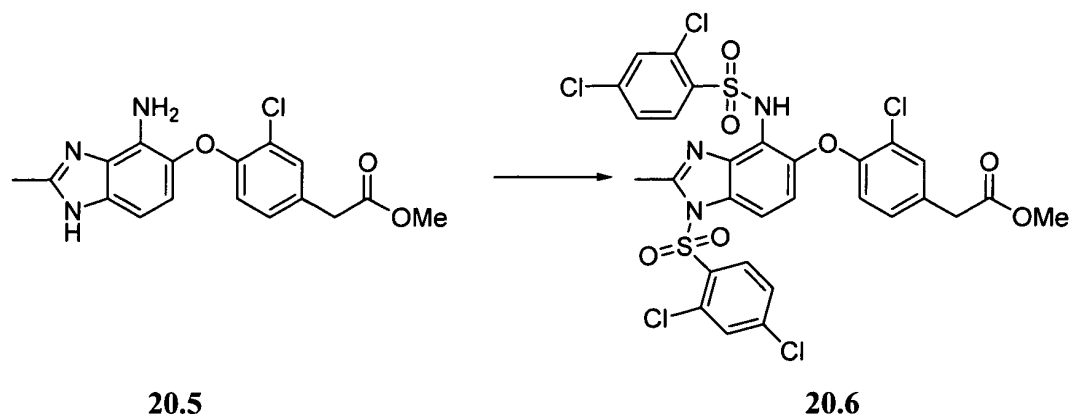
メチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) アセタート (2 0 . 5) 。 N₂ 雰囲気下において、メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (0 . 2 2 6 g 、 0 . 6 0 1 m m o l) を酢酸エチル中に溶解し、塩化スズニ水和物 (0 . 5 4 3 g 、 2 . 4 1 m m o l) を添加した。反応を室温で 1 6 時間撹拌した。反応を酢酸エチルで希釈し、1 0 % N a H C O₃ (a q) 溶液で洗浄した。水層をさらなる酢酸エチルで洗浄した。有機物を合わせ、乾燥させ (N a₂ S O₄) 、ろ過し、真空中で濃縮し、表題化合物を単離した。L C - M S E S I (p o s .) m / z : 3 4 6 . 0 (M + H) 。

【 0 4 0 0】

20

【化 8 7】

スキーム 20.6



30

【 0 4 0 1】

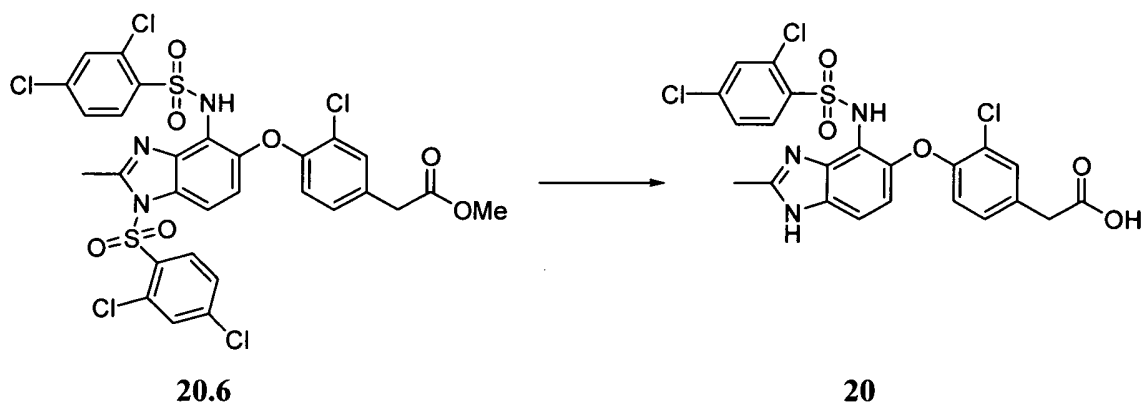
メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) アセタート (2 0 . 6) 。 N₂ 雰囲気下において、メチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) アセタート (0 . 1 7 1 g 、 0 . 4 9 5 m m o l) をピリジン (1 . 5 m L) 中に溶解し、2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (0 . 2 6 7 g 、 1 . 0 9 m m o l) を添加した。反応を室温で 3 時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。ヘキサン中の 0 % から 5 0 % 酢酸エチルで溶出する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。L C - M S E S I (p o s .) m / z : 7 6 3 . 7 (M + H) 。

40

【 0 4 0 2】

【化 8 8】

スキーム 20.7



10

【0403】

2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イルオキシ)フェニル)酢酸(20)。N₂ 雰囲気下において、メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホニル) - 2 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イルオキシ)フェニル)アセタート(0.097 g、0.127 mmol)をテトラヒドロフラン(1.5 mL)中に溶解し、1 N LiOH(1.5 mL)を添加した。反応を 50 で 3 時間撹拌した。反応を水で希釈し、pH 4 になるように、1 N HCl で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空中で濃縮し、表題化合物を得た。LC-MS ESI(pos.) m/z: 541.9 (M+H)。¹H NMR(400 MHz)(DMSO-d₆) 7.63(d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.46(bs, 1H); 7.31 - 7.22(m, 3H); 6.94(d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.46(bs, 1H); 6.29(bs, 1H) 3.51(s, 2H); 2.48(s, 3H)。

20

【0404】

(実施例 21)

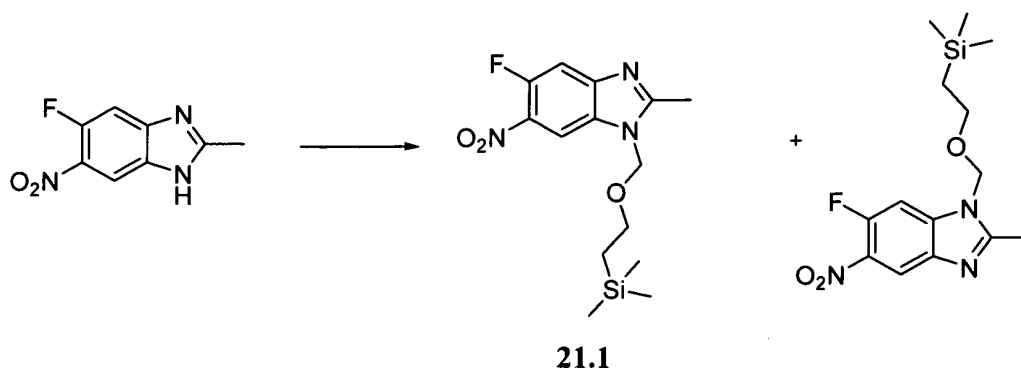
本実施例は、2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 3H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イルオキシ)フェニル)酢酸(21)の調製を示す。

30

【0405】

【化 8 9】

スキーム 21.1



40

【0406】

5 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール及び 6 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - ニト

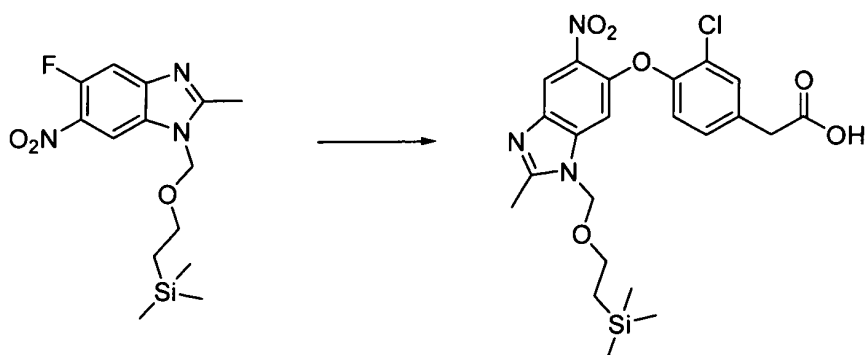
50

ロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (2 1 . 1) 。 N₂ 雰囲気下において、5 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (0 . 4 9 1 g 、 2 . 5 2 m m o l) をテトラヒドロフラン (8 m L) 中に懸濁し、0 まで冷却した。水素化ナトリウム (鉱物油中の 6 5 % 分散液、0 . 0 6 3 g 、 2 . 6 4 m m o l) を添加し、0 で 1 5 分間、反応を撹拌した。反応を (0 . 5 7 8 m L 、 3 . 2 8 m m o l) で処理し、室温で一晩撹拌した。反応を酢酸エチル及び飽和 N H₄ C l (a q) で希釈した。層を分離させ、さらなる酢酸エチルで水層を洗浄した。有機物を合わせ、乾燥させ (N a₂ S O₄) 、真空中で濃縮した。ヘキサン中の 2 0 % から 8 0 % 酢酸エチルで溶出する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z) (C D C l₃) 8 . 4 3 (d , J = 6 . 7 H z , 1 H) ; 8 . 2 3 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) ; 7 . 5 3 (d , J = 1 1 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (m , 1 H) ; 5 . 5 3 (s , 2 H) ; 5 . 4 9 (s , 2 H) ; 3 . 6 1 - 3 . 5 5 (m , 4 H) ; 2 . 7 2 (s , 3 H) ; 2 . 7 1 (s , 3 H) ; 0 . 9 8 - 0 . 9 3 (m , 4 H) ; 0 . 0 0 (s , 1 8 H) 。異性体は分離せず、その後、単一化合物を生成する脱保護まで、混合物としてこの系列を通じて存続した。

【 0 4 0 7 】

【 化 9 0 】

スキーム 21.2



21.1

21.2

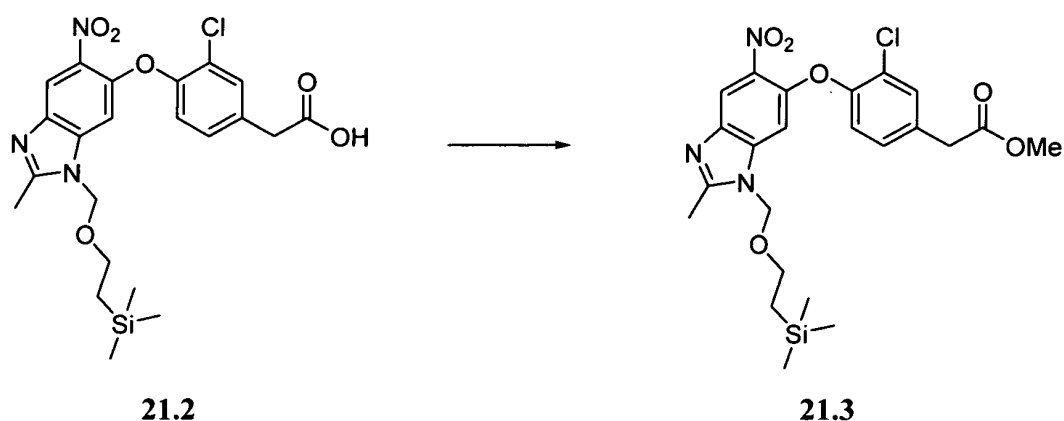
【 0 4 0 8 】

2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - ((2 - トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (2 1 . 1) 。 N₂ 雰囲気下において、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル酢酸 (0 . 1 9 1 g 、 1 . 0 2 m m o l) を D M S O (4 m L) 中に懸濁し、炭酸セシウム (0 . 3 0 3 g 、 2 . 5 5 m m o l) を添加した。5 - フルオロ - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (0 . 3 0 3 g 、 0 . 9 3 1 m m o l) を添加し、8 0 まで反応を一晩加熱した。ジエチルエーテル及び 2 0 % クエン酸 (a q) で反応を希釈した。層を分離させ、さらなるジエチルエーテルで水層を洗浄した。有機物を合わせ、乾燥させ (N a₂ S O₄) 、ろ過し、真空中で濃縮し、表題化合物を得た。L C - M S E S I (p o s .) m / z : 4 9 2 . 1 (M + H) 。

【 0 4 0 9 】

【化 9 1】

スキーム 21.3



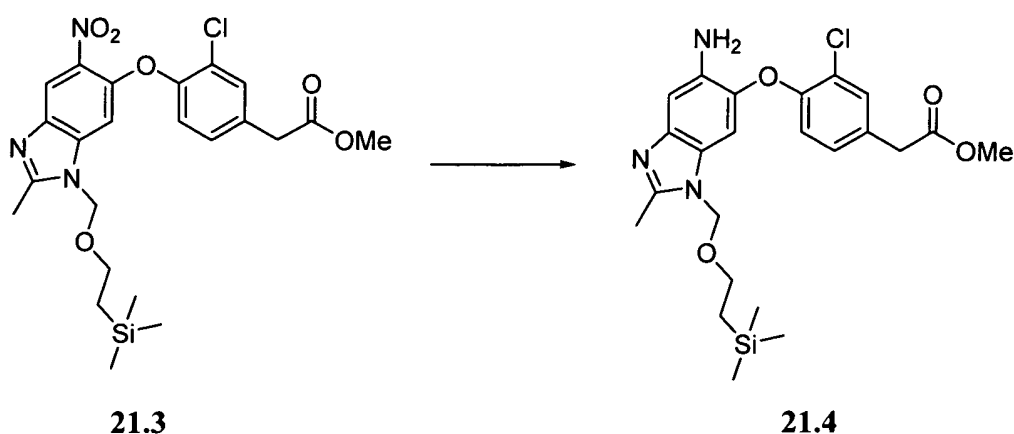
【0410】

メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - ((2 - トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (21 . 3) 。 N_2 雰囲気下において、2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - ((2 - トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (0 . 376 g、0 . 764 mmol) を DMF (3 mL) 中に溶解した。炭酸セシウム (0 . 274 g、0 . 841 mmol) を添加し、室温で 5 分間、反応を撹拌した。ヨードメタン (0 . 052 mL、0 . 841 mmol) を添加し、室温で 16 時間、反応を撹拌した。反応をジエチルエーテルで希釈し、水で洗浄した。層を分離させ、さらなるジエチルエーテルで水層を洗浄した。有機物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4) 、ろ過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中の 10 % から 30 % イソプロパノールで溶出する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。LC - MS ESI (pos .) m/z : 506 . 0 ($M + H$) 。

【0411】

【化 9 2】

スキーム 21.4



【0412】

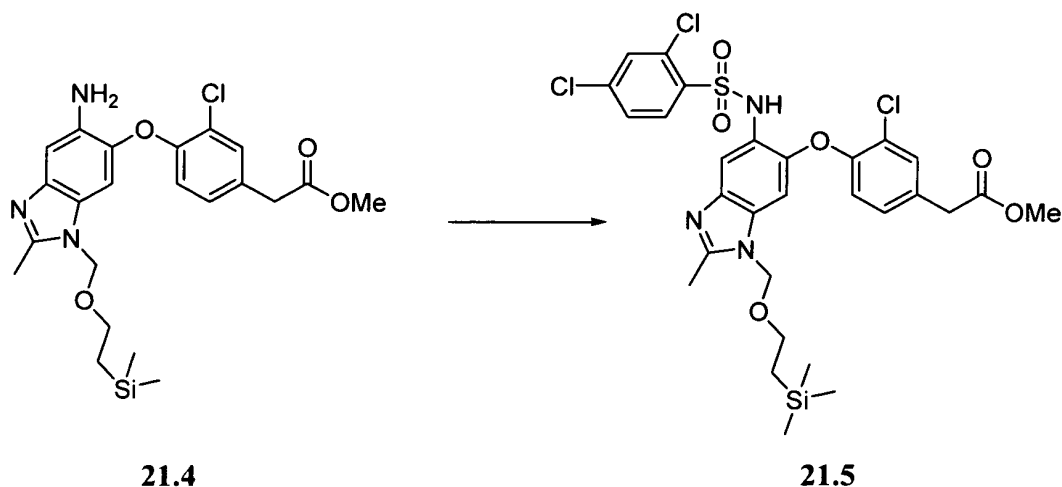
メチル 2 - (4 - (6 - アミノ - 2 - メチル - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) アセタート (21 . 4) 。 N_2 雰囲気下において、メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (0 . 220 g、0 . 435 mmol) を酢酸エチル (10 mL) 中に溶解し、塩化スズ二水和物 (0 .

392 g、0.174 mmol)を添加した。反応を室温で2.5時間撹拌した。10% NaHCO_3 (aq)と酢酸エチルで、反応を希釈した。層を分離し、塩水で有機層を洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、表題化合物を得た。LC-MS ESI(pos.) m/z : 476.0 ($M+H$)。

【0413】

【化93】

スキーム 21.5



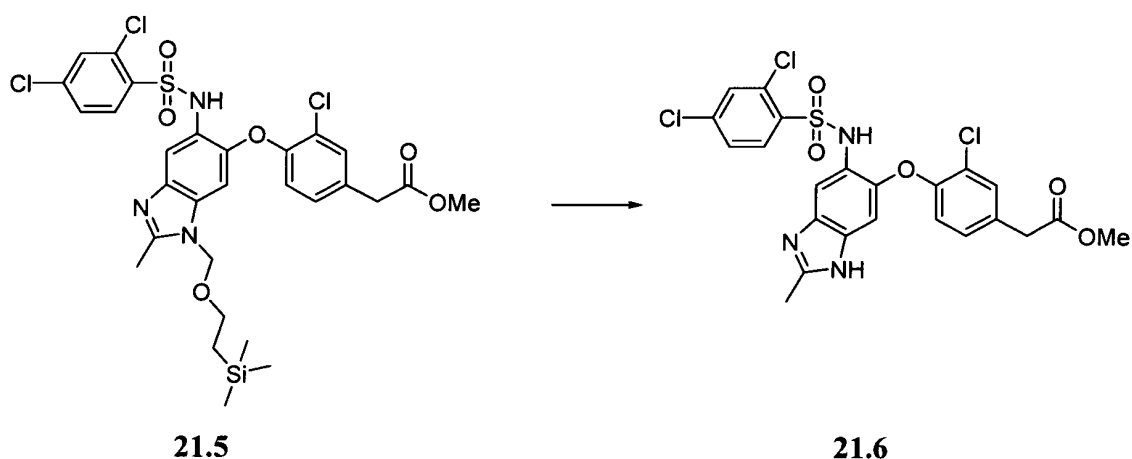
【0414】

メチル2-(3-クロロ-4-(6-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-2-メチル-3-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルオキシ)フェニル)アセタート(21.5)。 N_2 雰囲気において、メチル-2-(4-(6-アミノ-2-メチル-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アセタート(0.191 g、0.401 mmol)をピリジン(4 mL)中に溶解し、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(0.108 g、0.441 mmol)を添加した。反応を室温で16時間撹拌した。反応を真空中で濃縮し、得られた油を酢酸エチルと飽和 NH_4Cl (aq)の間に分配した。層を分離させ、さらなる酢酸エチルで水層を洗浄した。有機物を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中の0%から2%メタノールで溶出する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。LC-MS ESI(pos.) m/z : 685.9 ($M+H$)。

【0415】

【化 9 4】

スキーム 21.6



10

【0 4 1 6】

メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (2 1 . 6) 。 N_2 雰囲気下において、メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)

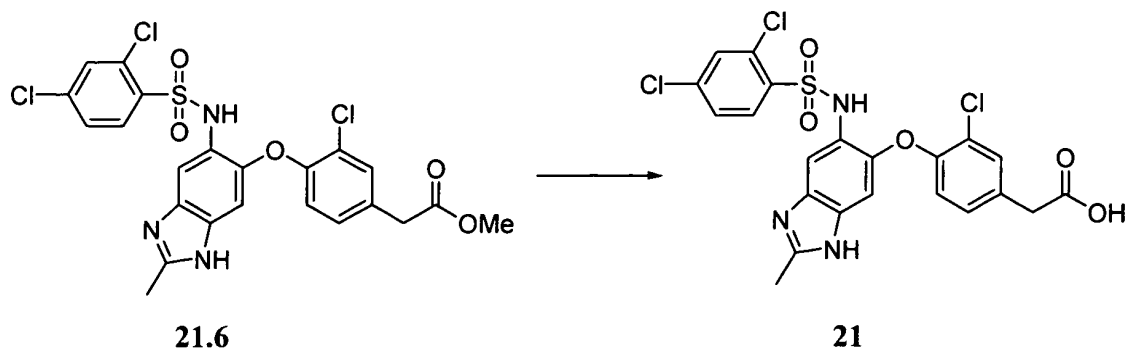
エトキシ) メチル) - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (0 . 2 4 5 g 、 0 . 3 5 8 m m o l) をジクロロメタン (4 . 0 m L) 中に溶解した。トリフルオロ酢酸 (2 . 5 m L) を添加し、室温で一晩、反応を撹拌した。反応を酢酸エチル及び飽和 $NaHCO_3$ (a q) で希釈した。層を分離し、有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、ろ過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中の 0 % から 7 % メタノールで溶出する残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た。LC - MS ESI (p o s .) m/z : 5 5 5 . 8 (M + H) 。

20

【0 4 1 7】

【化 9 5】

スキーム 21.7



30

40

【0 4 1 8】

2 - (3 - クロロ - 6 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (2 1) 。 N_2 雰囲気下において、メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 3 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (0 . 1 3 8 g 、 0 . 2 4 8 m m o l) を THF (2 . 5 m L) 中に溶解し、1 N $LiOH$ (2 . 5 m L) を添加した。反応を室温で 2 . 5 時間撹拌した。1 N HCl を用いて、反応を pH 5 にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、ろ過し、真空中で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサン混合物を用いて、残留物を倍散し、ろ過によって生成物を集めた。LC - MS ESI (p o s .) m/z : 5

50

41.9 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.62 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H); 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 3.59 (s, 2H); 2.61 (s, 3H)。

【0419】

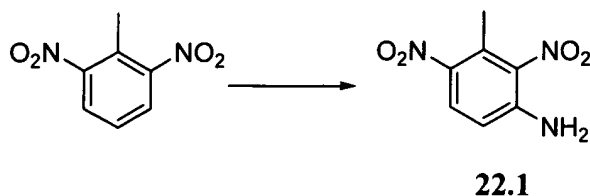
(実施例22)

本実施例は、2-(4-(4-(2,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)-1H-インダゾル-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(22)の調製を示す。

【0420】

【化96】

スキーム22.1



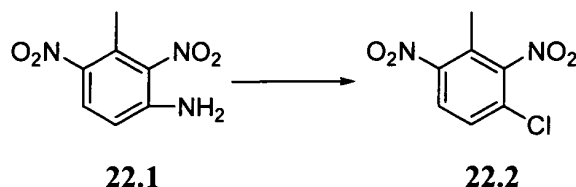
【0421】

2,4-ジニトロ-3-メチルアニリン(22.1)。完全に溶解されるまで、2,6-ジニトロトルエン(28g、0.15mol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(28g、0.15mol)の混合物をエタノール(700mL)中に撹拌した。メタノール(275mL)中の2N水酸化カリウム溶液を直ちに添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。この後、水(175mL)中の塩化アンモニウムの溶液を添加し、さらに1時間、混合物を撹拌した。減圧下で反応混合物を蒸発させ、酢酸エチル(300mL)と飽和塩水(250mL)の間に残留物を分配した。酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン(2:1))によって、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H); 6.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H); 5.50 (bs, 2H); 2.59 (s, 3H)。

【0422】

【化97】

スキーム22.2



【0423】

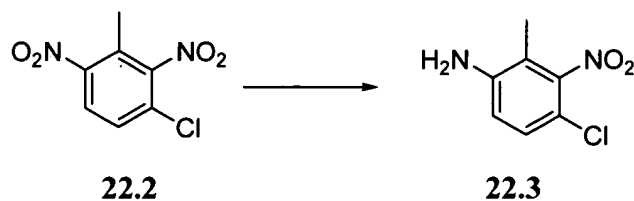
3-クロロ-2,6-ジニトロトルエン(22.2)。60から65の、塩化銅(II)(1.56g、11.5mmol)及び無水アセトニトリルの撹拌された混合物に、亜硝酸t-ブチル(1.72mL、14.4mmol)を一度に添加した。次いで、この混合物に、2,4-ジニトロ-3-メチルアニリン(1.89g、9.5mmol)を徐々に添加した。65でさらに15分間、混合物を撹拌した後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。ジエチルエーテル(100mL)と6NHCl水溶液(100mL)の間に残留物を分配した。有機層を分離し、塩水(100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(ジエチルエーテル)によって、黄色の固体として生成物を得た。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 8.9 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H); 2.

5 1 (s , 3 H) 。

【 0 4 2 4 】

【 化 9 8 】

スキーム 22.3



10

【 0 4 2 5 】

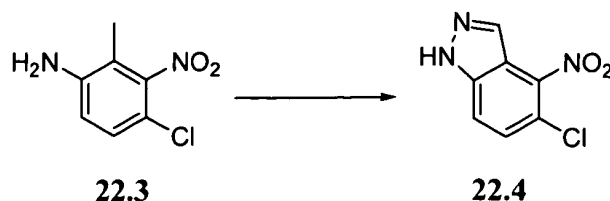
4 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロアニリン (2 2 . 3) 。 エタノール (5 0 m L) 中の、3 - クロロ - 2 , 6 - ジニトロトルエン (2 . 4 6 g 、 9 . 5 m m o l) 、 シクロヘキセン (1 0 m L) 及び活性炭上の 1 0 % パラジウム (0 . 6 g) の混合物を、窒素雰囲気下で 2 時間、還流加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、celite をろ過し、次いで、減圧下で蒸発させた。ジエチルエーテル中に残留物を溶解し、短いシリカカラムを通してろ過した。エーテルの蒸発によって、オレンジ色の固体として生成物を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z) (C D C l ₃) 7 . 1 5 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) ; 6 . 7 2 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) ; 3 . 8 0 (b s , 2 H) ; 2 . 1 1 (s , 3 H) 。

20

【 0 4 2 6 】

【 化 9 9 】

スキーム 22.4



30

【 0 4 2 7 】

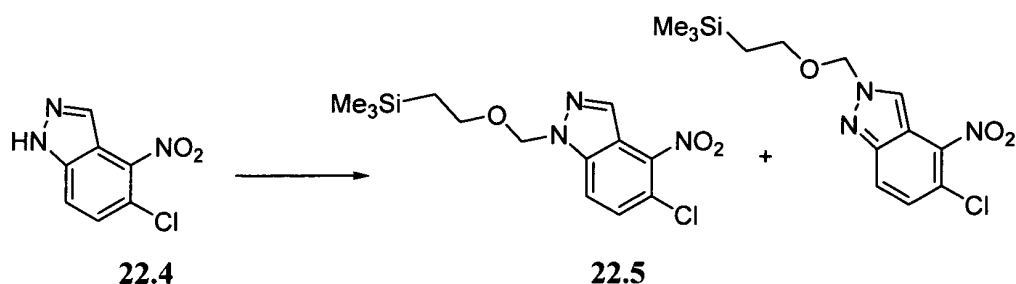
4 - ニトロ - 5 - クロロインダゾール (2 2 . 4) 。 室温で酢酸 (7 5 m L) 中に溶解された 4 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロアニリン (1 . 6 3 g 、 8 . 8 m m o l) に、亜硝酸ナトリウム (4 . 4 m L) の 2 M 水溶液を添加した。次いで、酢酸 (1 0 0 m L) で懸濁液を希釈した後、4 時間還流加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。次いで、酢酸エチル (1 0 0 m L) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) の間に、残留物を分配した。次いで、分離された有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物のカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル (2 : 1)) によって、所望の生成物を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z) (D M S O - d ₆) 8 . 3 2 (s , 1 H) ; 7 . 9 5 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) ; 7 . 6 8 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) 。

40

【 0 4 2 8 】

【化100】

スキーム 22.5



10

【0429】

5 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル - 1 H - インダゾール (22.5)。DMF 中に 4 - ニトロ - 5 - クロロインダゾール (0.185 g、0.94 mmol) を溶解し、0 まで冷却した。水素化ナトリウム (鋳物油中の 60 % 懸濁液) (38 mg、0.95 mmol) 及び 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (165 mL、0.94 mmol) を添加した。10 分後、混合物を水で冷却し、次いで、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーによって生成物の 2 つの異性体を分離して、表題化合物及びその 2 - SEM - 異性体を得た。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 8.32 (s, 1 H) ; 7.80 (d, J = 8.85 Hz, 1 H) ; 7.58 (d, J = 8.85 Hz, 1 H) ; 5.81 (s, 2 H) ; 3.58 (t, J = 8.3 Hz, 2 H) ; 0.93 (t, J = 8.3 Hz, 2 H) ; 0.0 (s, 9 H)。

20

【0430】

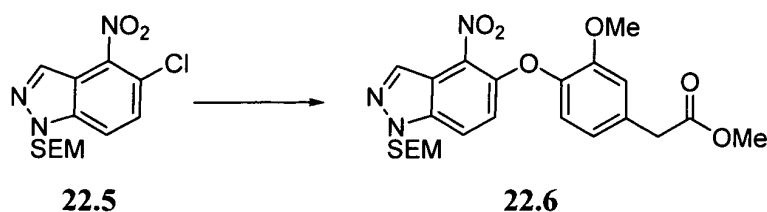
5 - クロロ - 4 - ニトロ - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) 8.51 (s, 1 H) ; 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) ; 7.44 (d, J = 9.0, 1 H) ; 5.77 (s, 2 H) ; 3.69 (t, J = 8.2, 2 H) ; 1.0 (t, J = 8.2, 2 H) ; 0.0 (s, 9 H)。

【0431】

30

【化101】

スキーム 22.6



【0432】

40

メチル 2 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (22.6)。窒素下の無水 THF (5 mL) 中のメチル - 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニルアセタート (0.062 g、0.32 mmol) に、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (THF 中の 1 M 溶液) (312 μL、0.31 mmol) を添加した。10 分後、室温で攪拌しながら、THF 5 mL 中の 5 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 - ((2 - トリメチルシリル) エトキシ) メチル - 1 H - インダゾール (93 mg、0.28 mmol) を添加した。得られた混合物を、還流しながら 5 日間攪拌した。その後、混合物を水で冷却し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー (10 % 酢酸エチル /

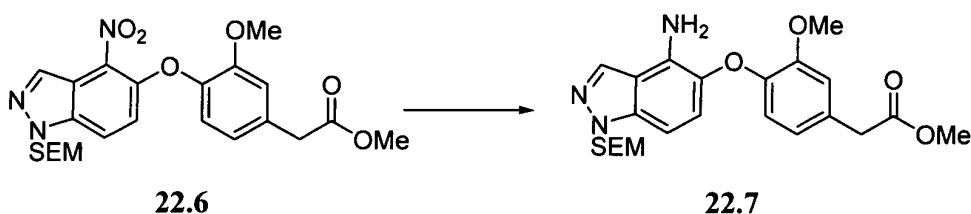
50

ヘキサン)によって、所望の生成物を単離した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl₃) 8.40 (s, 1H); 7.70 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 7.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H); 6.95 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H); 5.75 (s, 2H); 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 3.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H); 0.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H); 0.0 (s, 9H)。

【0433】

【化102】

スキーム 22.7



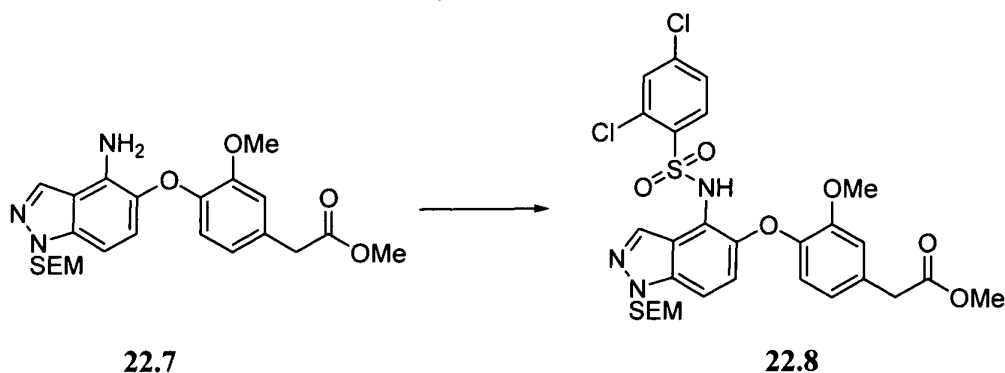
【0434】

メチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (22.7)。メチル 2 - (3 - メトキシ 4 - (4 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾル - 5 - イルオキシ)フェニル) アセタート (46 mg、0.09 mmol) の溶液に、10%パラジウム炭素の触媒量を添加した。得られた混合物を、水素の雰囲気下で、45分間撹拌した。その後、celiteを通して反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、青白い固体として生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl₃) 7.97 (s, 1H); 7.08 (d, $J = 8.8$, 1H); 6.93 (d, $J = 1.8$, 1H); 6.91 (d, $J = 8.8$, 1H); 6.76 (dd, $J = 1.8, 8.2$, 1H); 6.65 (d, $J = 8.2$, 1H); 5.70 (s, 2H); 4.28 (bs, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 4.58 (m, 4H); 0.92 (t, $J = 8.2$, 2H), 0.0 (s, 9H)。

【0435】

【化103】

スキーム 22.8



【0436】

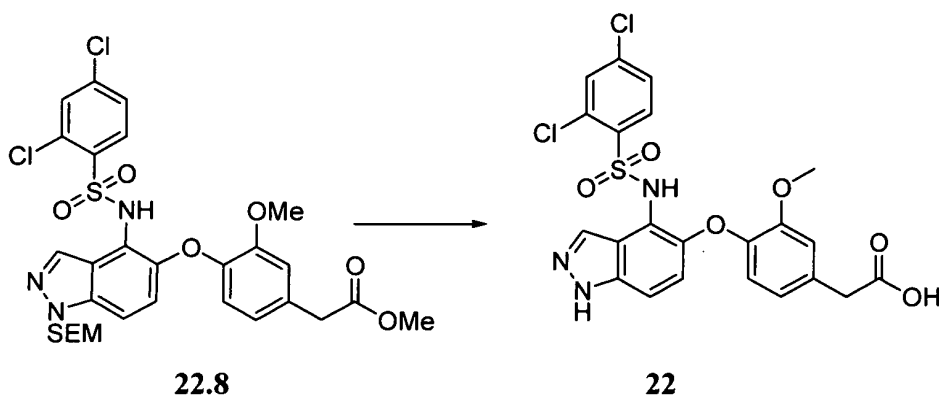
メチル 2 - (4 - (4 - (2,4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (22.8)。ジクロロメタン (1 mL) 中のメチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (42 mg、0.092 mmol) に、2,4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (25 mg、0.1 mmol) 及びピリジン (10 μL 、0.12 mmol) を添加した。得られた混合物を室温

で一晩撹拌した。次いで、ジクロロメタン（20 mL）で混合物を希釈し、希塩酸水溶液（20 mL）及び水（20 mL）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（10%酢酸エチル/ヘキサン）によって、所望のスルホンアミドを単離した。¹H NMR（400 MHz）（CDCl₃） 8.40（s, 1H）；7.81（s, 1H）；7.72（d, J = 8.5 Hz, 1H）；7.32（d, J = 9 Hz, 1H）；7.19（d, J = 1.9 Hz, 1H）；7.15（dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H）；6.90（d, J = 1.8 Hz, 1H）；6.88（d, J = 9 Hz, 1H）；6.60（dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H）；6.35（d, J = 8.2 Hz, 1H）；5.68（s, 2H）；3.84（s, 3H）；3.75（s, 3H）, 3.62（s, 2H）；3.57（t, J = 8.2 Hz, 2H）；0.89（t, J = 8.2 Hz, 2H）, 0.0（s, 9H）。

【0437】

【化104】

スキーム 22.9



【0438】

2 - (4 - (4 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル)酢酸（22）。エタノール（2 mL）中のメチル 2 - (4 - (4 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インダゾル - 5 - イルオキシ - 3 - メトキシフェニル)アセタート（45 mg、0.06 mmol）の溶液に、6 N 塩酸水溶液（1 mL）を添加した。得られた溶液を3時間還流加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、THF（3 mL）中に残留物を採取し、2 N 水酸化リチウム水溶液の過剰を添加した。還流しながら、混合物を1時間撹拌し、次いで、室温まで冷却した。減圧下で、混合物を濃縮した。残留物のカラムクロマトグラフィー（0.1% AcOHを加えた1から5% MeOH / DCM）によって、クリーム色の固体として生成物を得た。LC-MS ESI（pos.）m/e：523（M+H）。¹H NMR（500 MHz）（d⁶-DMSO） 11.20（s, 1H）；10.25（s, 1H）；7.96（s, 1H）；7.68（d, J = 8 Hz, 1H）；7.56（s, 1H）, 7.35（m, 2H）；6.93（s, 1H）, 6.70（d, J = 9 Hz, 1H）；6.61（d, J = 8 Hz, 1H）；6.24（d, J = 9 Hz, 1H）；3.70（s, 3H）；3.55（s, 2H）。

【0439】

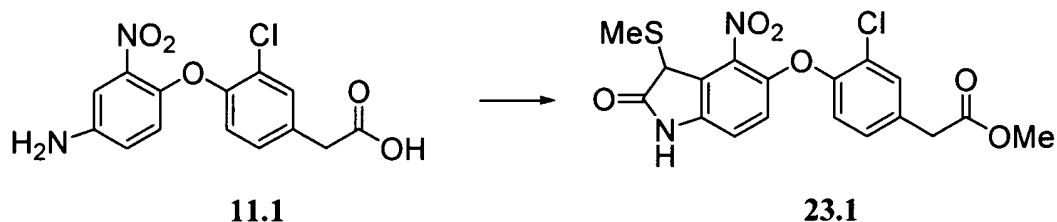
（実施例 23）

本実施例は、2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - オキシインドリン - 5 - イルオキシ)フェニル)酢酸（23）の調製を示す。

【0440】

【化 1 0 5】

スキーム 23.1



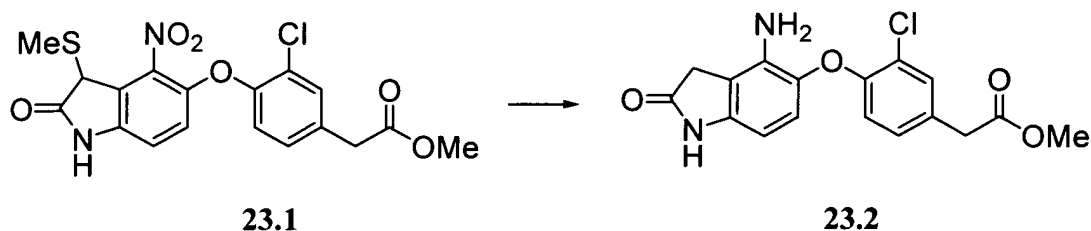
【 0 4 4 1】

メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (3 - (メチルチオ) - 4 - ニトロ - 2 - オキシインドリン - 5 - イルオキシ) フェニル) アセタート (2 3 . 1) 。 無水ベンゼン (4 0 m L) 及び MeOH (1 0 m L) 中の 2 - (4 - (4 - アミノ - 2 - ニトロフェノキシ) - 3 - クロロフェニル) 酢酸 (1 1 . 1) (3 . 2 2 g 、 1 0 m m o l) の溶液に、エーテル (1 0 m L 、 2 0 m m o l) 中の T M S C H N ₂ の 2 N をゆっくり添加し、25 で 1 時間 20 攪拌し、濃縮してメチルエステルを得た。DCM (3 0 m L) 中にメチルエステルを再溶解し、- 6 5 まで冷却した。DCM 5 m L 中の T - ブチル次亜塩素酸 (1 . 1 4 m L 、 1 0 m m o l) を - 6 5 で滴加し、同じ温度で 5 分間攪拌した。次いで、DCM 5 m L 中のメチルチオ酢酸エチル (1 . 2 8 m L 、 1 0 m m o l) を - 6 5 で滴加し、同じ温度で 1 時間攪拌した。中のトリエチルアミン (1 . 4 m L 、 1 0 m m o l) を - 6 5 で 20 ゆっくり添加し、冷却槽を除去することによって、反応混合物を 2 5 まで加温した。水の 1 0 m L 部分を添加し、有機層を分離し、蒸発させた。エチルエーテル 3 0 m L 中に残留物を再溶解し、2 N H C l 水溶液 5 m L で処理し、2 5 で一晩攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、水でろ液を濯いで所望の生成物 (2 3 . 1) を得た。フラッシュクロマト 30 グラフィー (シリカゲル、溶出液としてヘキサン中の 2 0 % EtOAc) によって、黄色の固体として 2 3 . 1 を得た。MS ESI (pos .) m / e (M + H) ⁺ に対する計算値 4 2 3 . 0 、実測値 4 2 3 . 1 。¹ H NMR (5 0 0 M H z) (C D C l ₃) 1 0 . 9 8 (s , 1 H) ; 7 . 5 3 (s , 1 H) ; 7 . 2 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) ; 7 . 1 1 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 7 . 0 6 (d , J = 8 . 7 , 1 H) ; 7 . 0 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) ; 4 . 8 8 (s , 1 H) ; 3 . 7 4 (s , 2 H) ; 3 . 6 4 (s , 3 H) ; 1 . 9 2 (s , 3 H) 。

【 0 4 4 2】

【化 1 0 6】

スキーム 23.2



【 0 4 4 3】

メチル 2 - (4 - (4 - アミノ - 4 - 2 - オキシインドリン - 5 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) アセタート (2 3 . 2) 。 無水 EtOH (1 0 m L) 中の W . I (4 2 2 m g 、 1 m m o l) の溶液に、Raney - ニッケル (9 g 、 Raney 2 8 0 0 ニッケル、水中のスラリー) を添加し、2 5 で 1 6 時間攪拌した。懸濁液をろ過し、EtOH で濯いで、濃縮して、茶色の固体として 2 3 . 2 を得た。MS ECI S (pos .) m / e (M + H) ⁺ に対する計算値 3 4 7 . 1 、実測値 3 4 7 . 1 。

【 0 4 4 4】

10

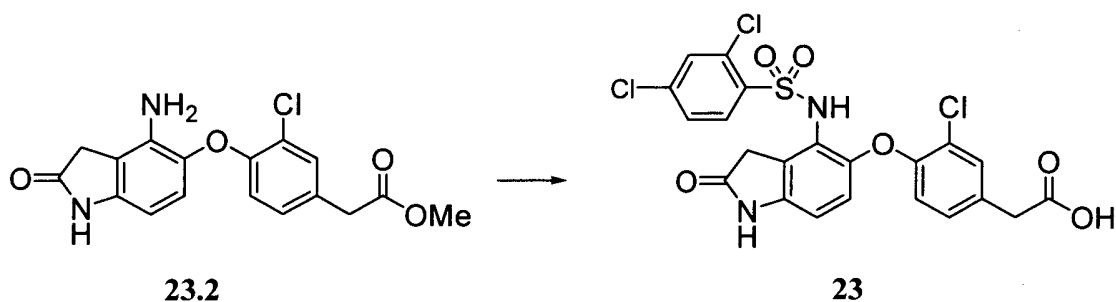
20

30

40

【化 107】

スキーム23.3



10

【0445】

2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - オキソインドリン - 5 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (23) 。 ピリジン (0 , 5 mL) 中において、23.2 (35 mg、0.1 mmol) 及び 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンクロリド (52 mg、0.21 mmol) を 25 で 4 時間撹拌した。予め充填された Redisepp カラム及びフラッシュクロマトグラフィー (勾配、ヘキサン中の 0 から 100 % EtOAc) へ反応混合物を直接搭載してスルホンアミドを得、次いで、LiOH (7 mg、0.3 mmol) を加えた MeOH / THF / 水 (それぞれ、0.3 mL) 中において、25 で 2 時間加水分解した。反応混合物の逆相 HPLC (C18、溶出液として、0.1 % TFA を加えた水中の 10 から 90 % ACN) によって、黄色固体として 23 を得た。MS ESI (pos.) m / e 計算値 (M + H) ⁺ 543.0, 実測値 543.0。¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃) 12.45 (br. s, 1H) ; 10.47 (s, 1H) ; 10.08 (s, 1H) ; 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.33 (s, 1H) ; 7.04 (d, J = 7.8, 1H) ; 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H) ; 6.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 3.57 (s, 2H) ; 3.56 (s, 2H) 。

20

【0446】

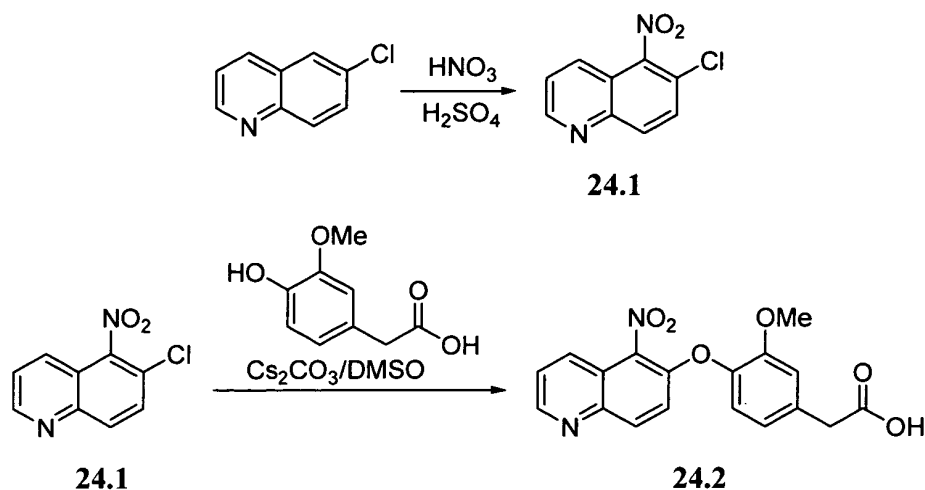
(実施例 24)

本実施例は、2 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) キノリン - 6 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (24) の調製を示す。

【0447】

【化 108】

スキーム24.1



40

【0448】

50

6 - クロロ - 5 - ニトロキノリン (2 4 . 1) 。 0 の濃硫酸 (2 1 m L) 中の 6 - クロロ - キノリン (4 . 4 5 g) に、 HNO_3 (9 0 % , 7 m L) を添加した。0 で 1 時間及び室温で一晩、混合物を撈拌した。反応混合物を氷の中に注ぎ、ろ過によって固体生成物 (2 4 . 1) を集め、水で洗浄し、乾燥させた。MS ESI (pos .) m/z : 2 0 9 . 0 ($M+H$) 。

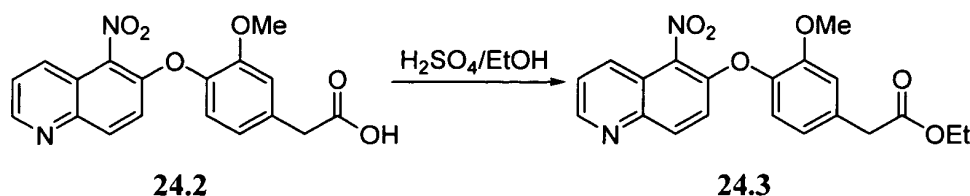
【 0 4 4 9 】

2 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロキノリン - 6 - イルオキシ) フェニル) 酢酸 (2 4 . 2) 。室温の DMSO (3 0 m L) 中の、(2 4 . 1) (3 g、1 4 . 4 m m o l) 及び 3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル酢酸 (2 . 6 3 g、1 4 . 4 m o l) に、 Cs_2CO_3 (1 5 . 5 g、4 7 . 5 m m o l) を添加した。次いで、8 0 で 4 時間、混合物を撈拌した。冷却後、水 (5 0 m L) 、3 N HCl (3 5 m L) 及び EtOAc (1 0 0 m L) で反応混合物を処理した。生成物は EtOAc 中において不溶性であるが、有機層中に留まった。このため、全ての塩を除去するために、有機層を水で 4 回洗浄し、有機層を分離し、濃縮し、真空下で乾燥させて、2 4 . 2 を得た。MS ESI (pos .) m/z : 3 5 5 . 1 ($M+H$) 。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 8 . 9 9 (dd , 1 H) ; 8 . 2 4 (m , 2 H) ; 7 . 7 7 (dd , 1 H) ; 7 . 2 9 (d , 1 H) ; 7 . 2 1 (d , 1 H) ; 7 . 1 8 (d , 1 H) ; 6 . 9 6 (dd , 1 H) ; 3 . 7 3 (s , 3 H) ; 3 . 6 5 (s , 2 H) 。

【 0 4 5 0 】

【 化 1 0 9 】

スキーム 24.2



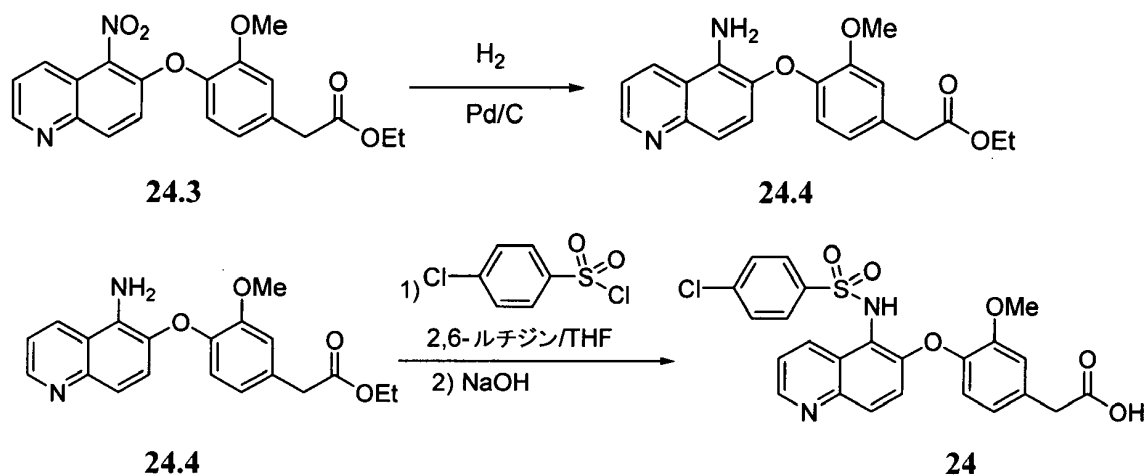
【 0 4 5 1 】

エチル 2 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロキノリン - 6 - イルオキシ) フェニル) アセタート (2 4 . 3) 。 EtOH 中に 2 4 . 2 (4 g、1 1 . 3 m m o l) に濃硫酸 (0 . 3 2 m L、1 1 . 3 m m o l) を添加した。混合物を 1 5 時間還流加熱した。冷却後、真空下で EtOH を蒸発させ、EtOAc (1 0 0 m L) で残留物を処理した。酸を中和するために、飽和 NaHCO_3 を添加した。有機層を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して 2 4 . 3 を得た。MS ESI (pos .) m/z : 3 8 3 . 1 ($M+H$) 。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 8 . 9 9 (dd , 1 H) ; 8 . 2 4 (m , 2 H) ; 7 . 7 7 (dd , 1 H) ; 7 . 2 9 (d , 1 H) ; 7 . 2 1 (d , 1 H) ; 7 . 1 8 (d , 1 H) ; 6 . 9 6 (dd , 1 H) ; 4 . 1 3 (q , 2 H) ; 3 . 7 3 (s , 5 H) ; 1 . 2 3 (t , 3 H) 。

【 0 4 5 2 】

【化 1 1 0】

スキーム 24.3



10

【0 4 5 3】

エチル 2 - (4 - (5 - アミノキノリン - 6 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル)
アセタート (2 4 . 4) 。 E t O H (1 0 m L) 中の 2 4 . 3 (3 1 0 m g) に、 P d /
C (3 0 m g) を添加した。水素下において、室温で 6 時間、混合物を撹拌した。c e l
i t e を通したる過によって、触媒を除去した。真空下でろ液を濃縮して、2 4 . 4 を得
た。M S E S I (p o s .) m / z : 3 5 3 . 1 (M + H) 。

20

【0 4 5 4】

2 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) キノリン - 6 - イルオキシ)
- 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2 4) 。 T H F (0 . 5 m L) 中の、2 4 . 4 (3 6 m
g 、 0 . 1 m m o l) 及び 2 , 6 - ルチジン (0 . 0 2 4 m L 、 0 . 2 m m o l) を 4 -
クロロベンゼンスルホニルクロリド (2 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を添加した。混合物
を 7 0 ° で一晩撹拌した。冷却後、水 (1 m L) 及び 1 0 N N a O H (0 . 5 m L) を添
加した。混合物を室温で 5 時間撹拌した。3 N H C l (1 . 7 m L) 及び E t O A c を混
合物に添加し、有機層を分離し、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物のフラッシュ
カラムクロマトグラフィーによって、2 4 を得た。M S E S I (p o s .) m / z : 4
9 9 . 1 (M + H) 。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 0 . 2 (b s , 1 H) , 8 . 8
2 (d , 1 H) ; 8 . 5 0 (d , 1 H) ; 7 . 9 2 (d , 1 H) ; 7 . 7 1 (d , 2 H)
; 7 . 6 1 (d d , 1 H) ; 7 . 5 5 (d , 2 H) ; 7 . 0 3 (d , 1 H) ; 6 . 9 5 (d , 1 H) ;
6 . 7 9 (d d , 1 H) ; 6 . 3 8 (d , 1 H) ; 3 . 7 3 (s , 3 H) ;
3 . 5 8 (s , 2 H) 。

30

【0 4 5 5】

(実施例 2 5)

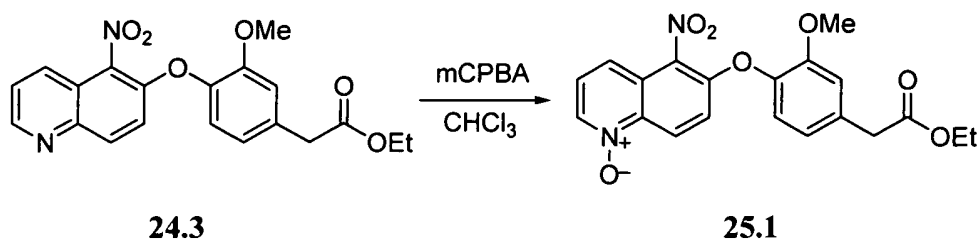
本実施例は、2 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) - 2 - オキシ -
1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2 5) の
調製を示す。

40

【0 4 5 6】

【化 1 1 1】

スキーム 25.1



【 0 4 5 7】

10

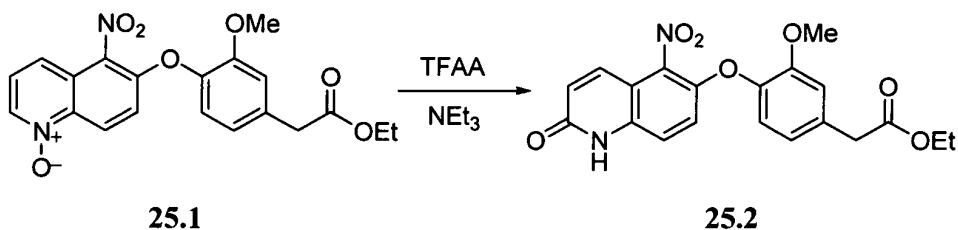
エチル 2 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロ - 1 N - オキシド - キノリン - 6 - イルオキシ) フェニル) アセタート (2 5 . 1) 。 m C P B A (7 0 から 7 5 % 、 1 . 5 g 、 約 5 . 9 m m o l) を 、 クロロホルム (1 2 m L) 中の 2 4 . 3 (1 . 5 g 、 3 . 9 m m o l) に添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。DCM (5 0 m L) を添加し、飽和 N a H C O ₃ で 3 回洗浄した。有機層を分離し、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮して 2 5 . 1 を得た。MS ESI (pos .) m / z : 3 9 9 . 1 (M + H) 。 ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 8 . 6 8 (d , 1 H) ; 8 . 6 4 (d , 1 H) ; 7 . 6 9 (d , 1 H) ; 7 . 6 3 (m , 1 H) ; 7 . 2 8 (d , 1 H) ; 7 . 2 5 (d , 1 H) ; 7 . 2 0 (s , 1 H) ; 6 . 9 7 (d , 1 H) ; 4 . 1 3 (q , 2 H) ; 3 . 7 4 (s , 2 H) ; 3 . 7 3 (s , 3 H) ; 1 . 2 3 (t , 3 H) 。

20

【 0 4 5 8】

【化 1 1 2】

スキーム 25.2



30

【 0 4 5 9】

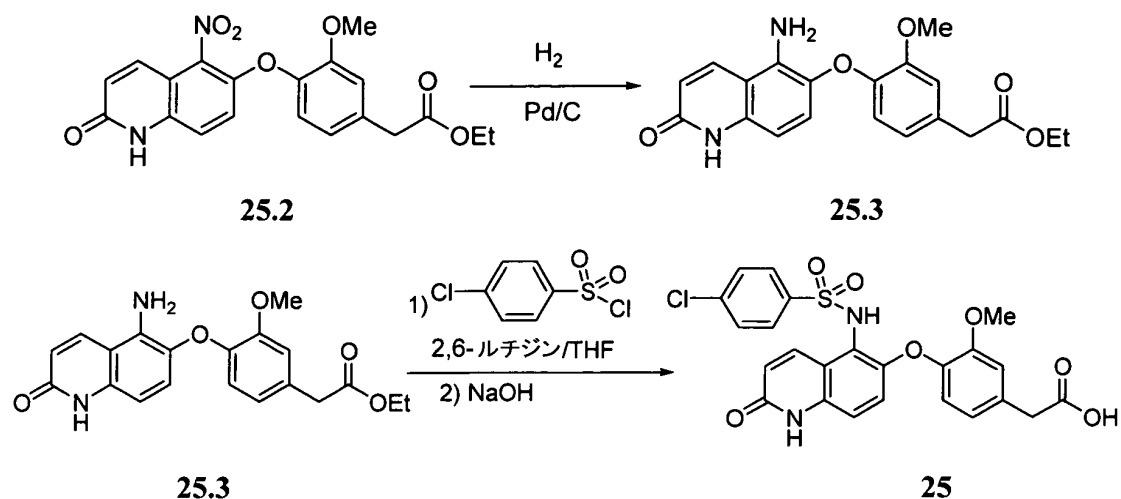
エチル 2 - (3 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イルオキシ) フェニル) アセタート (2 5 . 2) 。 0 の THF 中の (2 5 . 1) (6 8 0 m g 、 1 . 7 1 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 7 2 m L 、 5 . 1 3 m m o l) に、トリフルオロ酢酸無水物 (2 . 4 1 m L 、 1 7 . 1 m m o l) を添加した。0 で 2 時間及び室温で 6 時間、混合物を撹拌した。水及び E t O A c で混合物を処理した。有機層を分離し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、2 5 . 2 を得た。MS ESI (pos .) m / z : 3 9 9 . 1 (M + H) 。 ¹ H NMR (DMSO - d ₆) 1 2 . 2 (s , 1 H) ; 7 . 7 4 (d , 1 H) ; 7 . 4 7 (d , 1 H) ; 7 . 1 4 (d , 1 H) ; 7 . 1 2 (d , 1 H) ; 7 . 0 6 (d , 1 H) ; 6 . 8 9 (d d , 1 H) ; 6 . 7 4 (d , 1 H) ; 4 . 1 2 (q , 2 H) ; 3 . 7 4 (s , 3 H) ; 3 . 7 0 (s , 2 H) ; 1 . 2 2 (s , 3 H) 。

40

【 0 4 6 0】

【化 1 1 3】

スキーム 25.2



10

【0 4 6 1】

エチル 2 - (4 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) アセタート (2 5 . 3) 。 E t O H (1 5 m L) 中の 2 5 . 2 (2 5 0 m g) に、 P d / C (3 0 m g) を添加した。水素下において、室温で 6 時間、混合物を撹拌した。c e l i t e を通したる過によって、触媒を除去した。真空下でろ液を濃縮して、2 5 . 3 を得た。M S E S I (p o s .) m / z : 3 6 9 . 1 (M + H) 。

20

【0 4 6 2】

2 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2 5) 。 T H F (0 . 1 m L) 中の、2 5 . 3 (2 5 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) 及び 2 , 6 - ルチジン (0 . 0 3 3 m L 、 0 . 2 8 m m o l) を 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (3 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を添加した。混合物を 7 0 ° で一晩撹拌した。冷却後、水 (1 m L) 及び 1 0 N N a O H (0 . 5 m L) を添加した。混合物を室温で 5 時間撹拌した。3 N H C l (0 . 3 5 m L) 及び E t O A c を混合物に添加し、有機層を分離し、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、2 5 を得た。M S E S I (p o s .) m / z : 5 4 4 . 1 (M + H) 。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 1 2 . 3 2 (b s , 1 H) ; 1 1 . 7 4 (s , 1 H) ; 1 0 . 1 4 (s , 1 H) ; 8 . 0 6 (d , 1 H) ; 7 . 6 8 (d , 2 H) ; 7 . 5 0 (d , 2 H) ; 7 . 1 6 (d , 1 H) ; 6 . 9 6 (s , 1 H) ; 6 . 7 2 (m , 2 H) ; 6 . 5 6 (d , 1 H) ; 6 . 2 7 (d , 1 H) ; 3 . 6 6 (s , 3 H) ; 3 . 5 4 (s , 2 H) 。

30

【0 4 6 3】

(実施例 2 6)

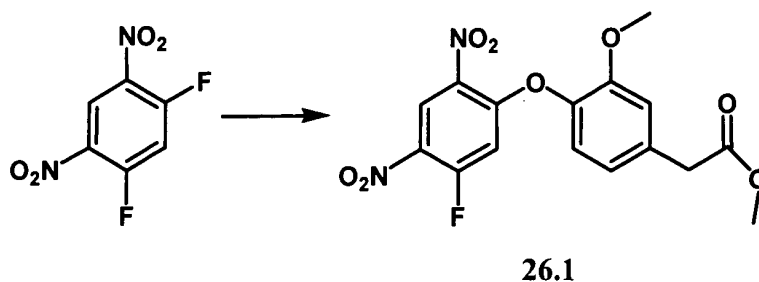
本実施例は、2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2 6) の調製を示す。

40

【0 4 6 4】

【化 1 1 4】

スキーム26.1



10

【0 4 6 5】

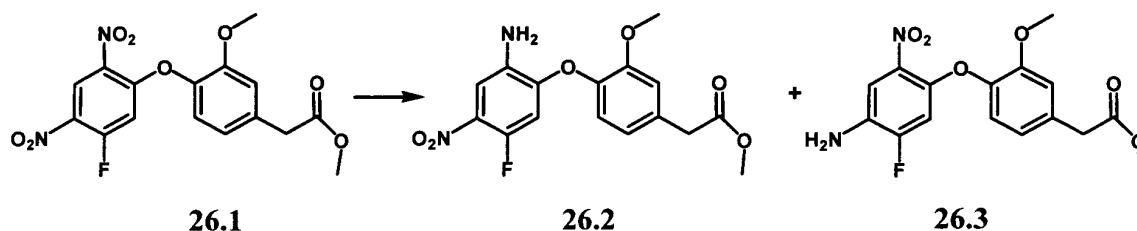
26.1. アセトニトリル（無水、30 mL）中の、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン（2.04 g、10 mmol）及びホモバニリン酸メチル（1.96 g、10 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（2.07 g、15 mmol）を添加した。周囲温度で12時間、反応を撹拌した後、シリカゲル（約15 g）を通して反応をろ過し、エーテルで濯ぎ、濃縮した。残留物を、ヘキサン中の0から20%酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）にかけて、淡黄色の固体として26.1を得た。MS ESI (pos.) m/z : 381 ($M+H$)⁺。

【0 4 6 6】

20

【化 1 1 5】

スキーム26.2



【0 4 6 7】

30

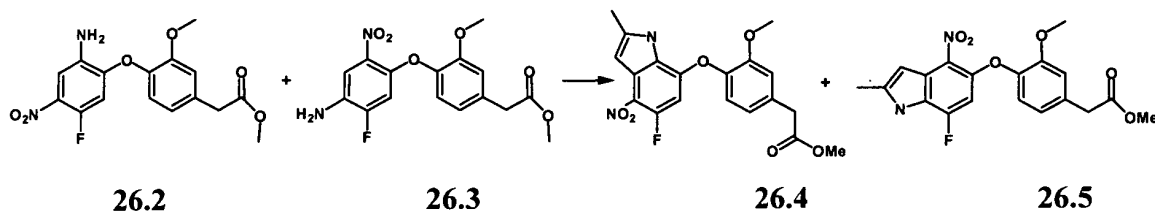
26.2 / 26.3. THF（30 mL）中の26.1（3.5 g、9.2 mmol）の溶液に、水（10 mL）中に予め溶解された亜硫酸水素ナトリウム（ $Na_2S_2O_4$ 、g、28.1 mmol）を添加した。反応を14時間撹拌し、この混合物を酢酸エチル（100 mL）と飽和塩水（20 mL）の混合物中に注いだ。MgSO₄で有機層を乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中の0から100%DCMの遅いグラジエント）にかけて、第一の画分（26.3との約1:1混合物）として26.2を得、第一の画分と混合された第二の画分として26.3を得た（26.2 / 26.3が1:5の比）。両化合物は、MS-ESI (pos.) m/z : 351 ($M+H$)⁺を与えた。

【0 4 6 8】

40

【化 1 1 6】

スキーム26.3



【0 4 6 9】

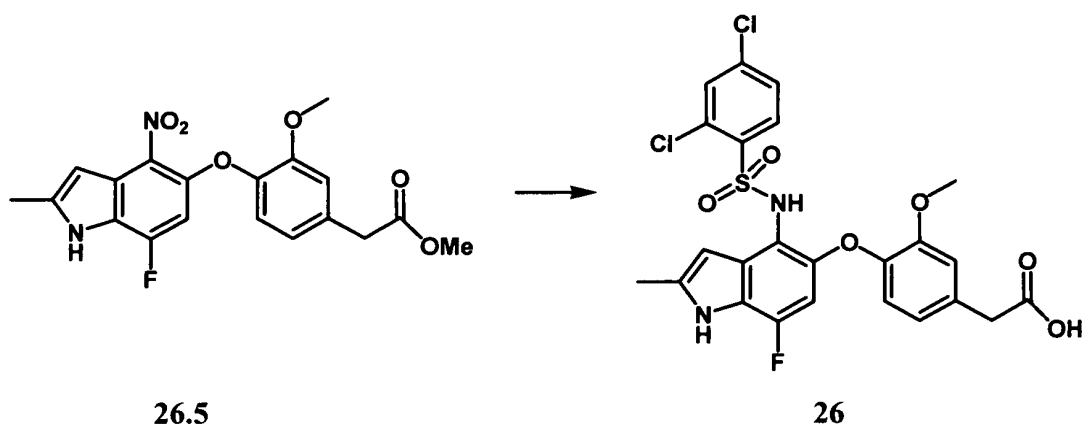
50

26.4 / 26.5. THF (20 mL) 中の 26.2 及び 26.3 (1:1 の比) の溶液に、LiOH (3 mL、1.0 M) 水溶液を添加した。12 時間後に、クエン酸 (10%、3 mL) を用いて反応を中和し、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和塩水 (10 mL) で抽出した。MgSO₄ 上で有機層を乾燥させ、ろ過し、真空下で完全に濃縮した。このようにして得られた酸を、氷槽で冷却された DMSO (mL) 中に溶解し、これにアセトン (0.37 g、6.3 mmol) 及びカリウム *tert*-ブトキシド (0.71 g、6.3 mmol) を一度に素早く添加した。反応は、直ちに、濃い紫色に変化し、反応を空気に触れさせながら、25 で 1 時間、十分な攪拌を継続した。10% HCl 水溶液 (6 mL) で反応を中和し、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、水 (20 mL、3 回) 及び飽和塩水 (10 mL) で抽出した。MgSO₄ で有機層を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルの短いカラム上に残留物を搭載し、30 から 100% ヘキサン / 酢酸エチルで溶出した。所望の酸を含有する画分を濃縮し、クロロトリメチルシラン (2 mL) を含有するメタノール (10 mL) 中に溶解した。室温で一晩、この酸性溶液を静置し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の 10 から 70% 酢酸エチル) にかけて、26.4 及び 26.5 を得た。両化合物は、MS - ESI (pos.) *m/z*: 389 (M + H)⁺ を与えた。

【0470】

【化117】

スキーム26.4



【0471】

2 - (4 - (4 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 - メチル 1H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (26)。水素風船下において、26.5 及びパラジウム炭素及びメタノールの懸濁液に、2 時間、水素添加した。次いで、celite を通して、反応混合物をろ過し、メタノールで濯ぎ、濃縮した。残留物をピリジン中に溶解し、これに、2, 4 - ジクロロベンゼンスルホンクロリドを添加し、反応を一晩攪拌した。次いで、反応を風乾し、これに THF 及び LiOH 水溶液を添加した。さらに 2 時間後、ほぼ乾燥状態になるまで、反応を窒素によって風乾させ、残留物に DMSO 及び TFA を添加した。得られた均一な溶液の逆相 HPLC に

よって、27 を得た。LC - MS ESI (neg.) *m/z*: 553.0 (M - H)⁻。 ¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃ - CD₃OD) 7.69 (d, 1H); 7.10 (m, 2H); 6.86 (d, 1H); 6.63 (s, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.23 (d, 1H); 6.18 (d, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 2.48 (s, 3H)。

【0472】

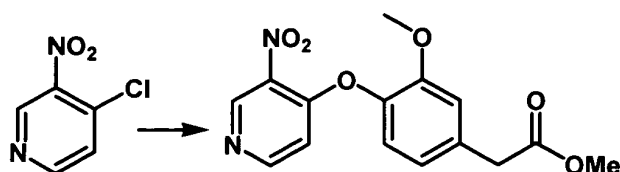
(実施例 27)

本実施例は、2 - (4 - (6 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (27) の調製を示す。

【 0 4 7 3 】

【 化 1 1 8 】

スキーム27.1



27.1

10

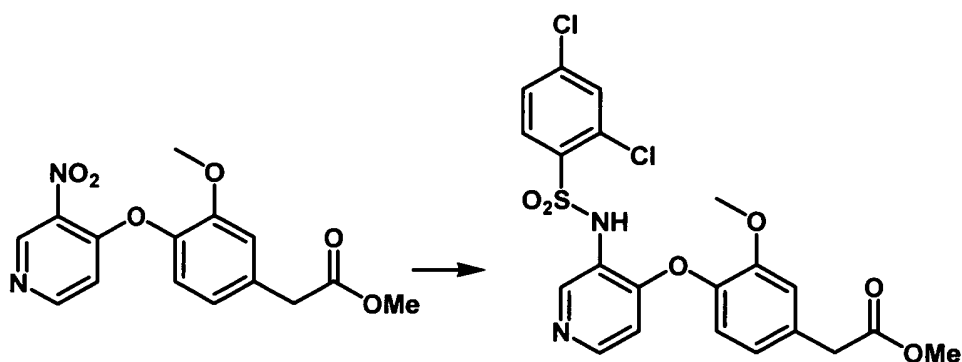
【 0 4 7 4 】

27.1. DMF (無水、50 mL) 中の、4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1.59 g、10 mmol) 及びホモバニリン酸メチル (1.96 g、10 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (20 mmol) を添加した。室温で12時間、反応を撹拌した後、DCM (100 mL) で反応を希釈し、シリカゲル (約25 g) を通してろ過し、酢酸エチルで濯ぎ、濃縮して、27.1を得た。MS ESI (pos.) m/z : 319 ($M + H$)⁺。

【 0 4 7 5 】

【 化 1 1 9 】

スキーム27.2



27.1

27.2

20

30

【 0 4 7 6 】

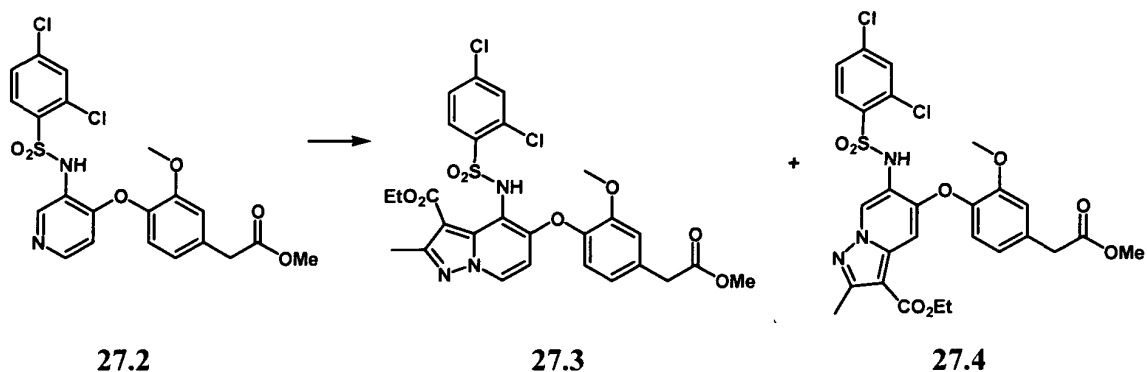
27.2. 27.1 (10 mmol) 及びパラジウム炭素 (10%、200 mg) の懸濁液に、水素風船下において、メタノール (25 mL) を2時間水素添加した。次いで、celiteを通して、反応混合物をろ過し、メタノールで濯ぎ、濃縮した。残留物をピリジン (10 mL) 中に溶解し、これに、2,4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (1.5当量) を添加し、反応を60℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムに搭載し、(ヘキサン中の50から100%の酢酸エチル) で溶出して、27.2を得た。MS - ESI (pos.) m/z : 497 ($M + H$)⁺。

【 0 4 7 7 】

40

【化120】

スキーム 27.3



10

【0478】

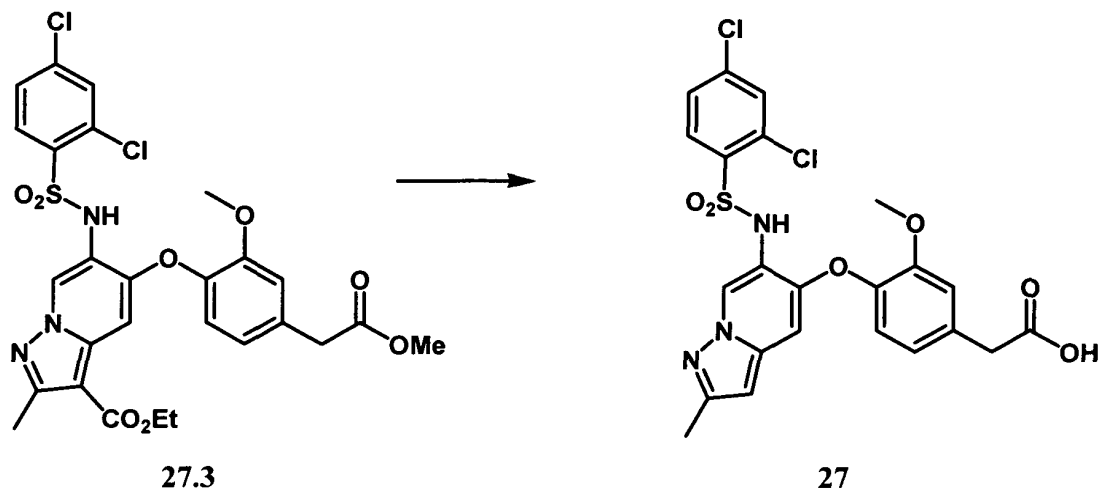
27.3 / 27.4. DCM (5 mL) 中の 27.2 (165 mg、0.30 mmol) の 0 溶液に、5 分にわたって、DCM (2 mL) 中 O - アミノメシチレンサルファート (0.45 mmol) を添加した (ゆっくり滴加)。次いで、3 時間にわたって、反応を室温まで加温した。反応を濃縮し、残留物に、プロピオン酸エチル (1.0 mmol)、炭酸カリウム (粉末、無水 (2 mmol)) 及び DMF (無水、2 mmol) を添加した。反応を空気に曝露させ、20 時間にわたって撹拌した。次いで、DCM (5 mL) で混合物を希釈し、シリカゲルを通してろ過し、酢酸エチルで濯ぎ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに搭載し、(ヘキサン中の 0 から 50 % 酢酸エチル) で溶出して、第一の画分として 27.3 及び第二の画分として 27.4 を得た。両生成物は、同じ MS - ESI (pos.) m/z : 622 (M + H) を与えた。

20

【0479】

【化121】

スキーム 27.5



30

40

【0480】

2 - (4 - (6 - (2, 4 - ジクロロフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (27)。27.3 (29 mg) を 50 % 硫酸 (2 mL) 中に懸濁した。混合物を 12 時間 100 で加熱した。次いで、まず炭酸ナトリウムで、次いで、リン酸カリウムで、pH 4 から 5 になるように反応を注意深く中和した。混合物を酢酸エチル (各 30 mL、3 回) で抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物の逆相 HPLC によって、27 を得た。LC - MS ESI (neg.) m/z : 536.0 (M - H)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃ - CD₃OD) 8

50

. 79 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 6.98 (d, 1H), 6.91 (d, 1H); 6.36 (s, 1H); 6.01 (s, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 2.43 (s, 3H)。

【0481】

(実施例28)

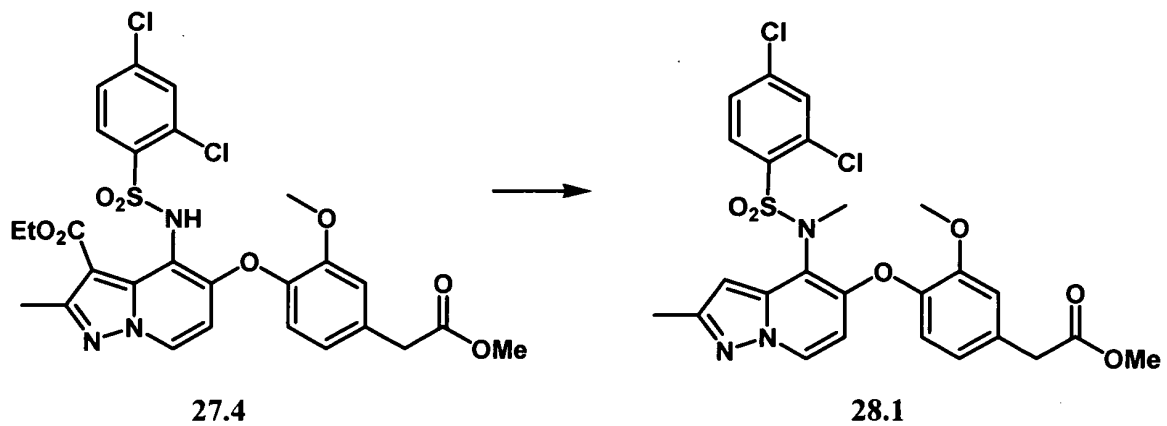
本実施例は、2-(4-(4-(2,4-ジクロロ-N-メチルフェニルスルホンアミド)-2-メチル-1H-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルオキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(28)の調製を示す。

【0482】

【化122】

10

スキーム28.1



20

【0483】

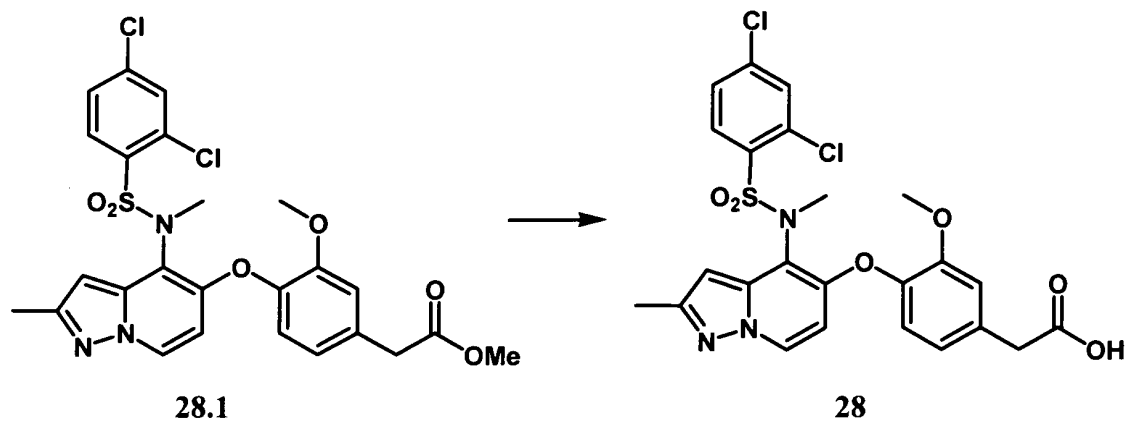
28.1. 27.4 (110 mg) を 50% 硫酸 (2 mL) 中に懸濁した。混合物を 100 で 20 時間加熱した。次いで、まず炭酸ナトリウムで、次いで、リン酸カリウムで、pH 4 から 5 になるように反応を注意深く中和した。混合物を酢酸エチル (各 30 mL、3 回) で抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をメタノール (1 mL) 及び DCM (3 mL) 中に再度溶解し、黄色が持続するまで、TMSCHN₂ (2.0 M) で処理した (約 1 mL)。反応混合物を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムに搭載し、(ヘキサン中の 50 から 100% の酢酸エチル) で溶出して、副生成物とともに 28.1 を得た。MS ESI (pos.) m/z : 566 (M + H)⁺。

30

【0484】

【化123】

スキーム28.2



40

【0485】

50

2 - (4 - (4 - (2 , 4 - ジクロロ - Nメチルフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2 8) 。 THF (1 mL) 中の 2 8 . 1 (8 mg) の溶液を LiOH 水溶液 (1 . 0 M 、 0 . 2 mL) で処理した。25 で 5 時間後、ほとんどの溶媒を窒素で吹き飛ばし、残留物に DMSO (3 mL) 及び TFA (0 . 1 mL) を添加した。得られた均一な溶液の逆相 HPLC によって、29 を得た。LC - MS ESI (neg .) m / z : 550 . 0 (M - H) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3 - CD_3OD) 8 . 0 6 (d , 1 H) ; 7 . 8 3 (d , 1 H) ; 7 . 3 4 (d , 1 H) ; 7 . 1 8 (dd , 1 H) ; 6 . 8 4 (d , 1 H) , 6 . 7 6 (dd , 1 H) ; 6 . 4 4 (d , 1 H) ; 6 . 3 5 (s , 1 H) ; 5 . 9 5 (d , 1 H) ; 3 . 6 3 (s , 3 H) ; 3 . 5 4 (s , 2 H) ; 3 . 5 1 (s , 3 H) ; 2 . 4 1 (s , 3 H) 。

10

【 0 4 8 6 】

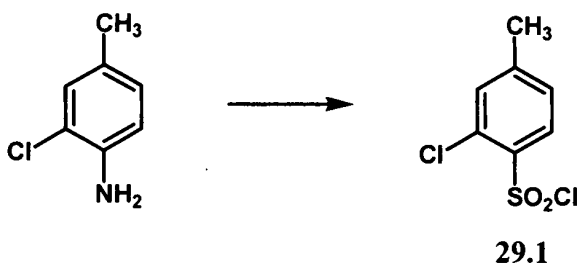
(実施例 2 9)

本実施例は、2 - (4 - (4 - (2 - クロロ - N , 4 - ジメチルフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1 H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (2 9) の調製を示す。

【 0 4 8 7 】

【 化 1 2 4 】

スキーム 29.1



20

【 0 4 8 8 】

29 . 1 . 0 のアセトニトリル (1 6 0 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - メチルアニリン (2 0 mmol) の溶液に、酢酸 (1 6 mL) 、濃 HCl 水溶液 (8 mL) 及び NaNO₂ (H₂O 3 mL 中 1 . 6 6 g) を順次添加した。15 分後、反応を常に 0 に保ちながら、二酸化硫黄を反応中に 30 分間吹き付けた (表面のすぐ上) 。二酸化硫黄合計 3 5 g を集めた。CuCl₂ (3 . 4 g 、 2 5 mmol) を反応混合物に添加し、12 時間にわたって、反応を徐々に室温まで加温した。次いで、エーテル (2 0 0 mL) で反応混合物を希釈し、氷水 (3 0 mL 、 2 回) 及び塩水で洗浄した。MgSO₄ で有機層を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルのカラム上に残留物を搭載し、0 から 2 0 % ヘキサン / 酢酸エチルで溶出して 29 . 1 を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) 8 . 0 6 (d , 1 H) ; 7 . 3 5 (s , 1 H) ; 7 . 3 0 (d , 1 H) ; 2 . 4 9 (s , 3 H) 。

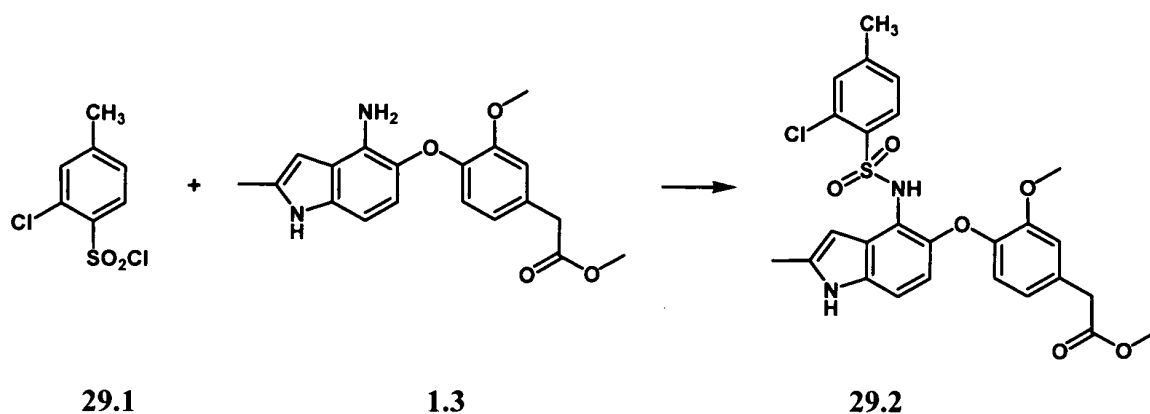
30

【 0 4 8 9 】

40

【化 1 2 5】

スキーム 29.2



10

【0490】

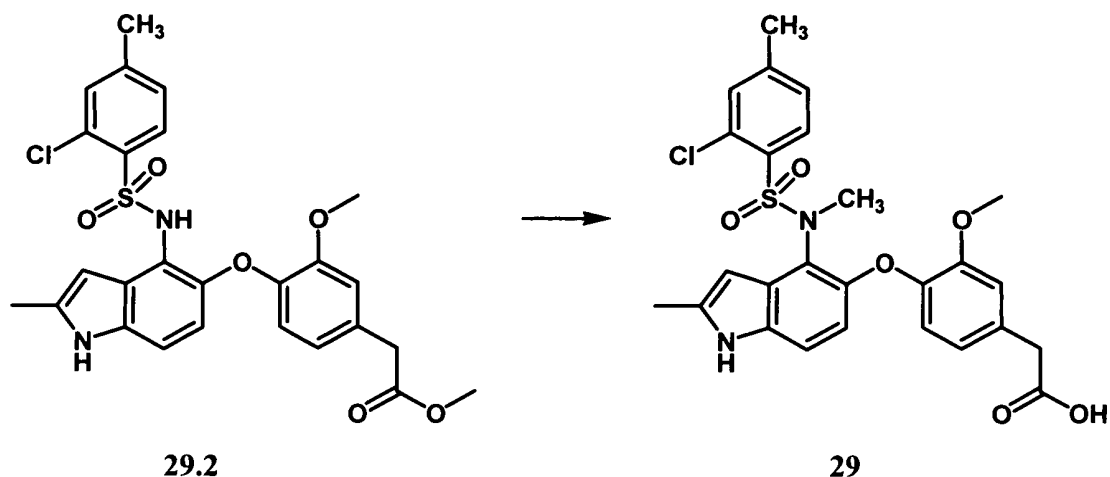
29.2 (32 mg, 0.10 mmol) の溶液をピリジン (0.5 mL) 中に溶解し、これに 29.1 (50 mg) を添加し、反応を一晩撹拌した。次いで、反応を風乾させ、シリカゲルのカラム上に残留物を搭載し、20 から 100 % ヘキサン / 酢酸エチルで溶出して 29.2 を得た。MS - ESI (pos.) m/z : 529.1 ($M + H$)⁺。

20

【0491】

【化 1 2 6】

スキーム 29.3



30

【0492】

2 - (4 - (4 - (2 - クロロ - N, 4 - ジメチルフェニルスルホンアミド) - 2 - メチル - 1H - インドル - 5 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) 酢酸 (29)。黄色が持続するまで、メタノール (0.2 mL) 及び DCM (1.0 mL) 中の 29.2 (10 mg) の溶液に、TMSCHN₂ (2.0 M) を添加した (約 0.1 mL)。反応混合物を蒸発させ、残留物を THF (1 mL) 中に溶解した。溶液に、LiOH 水溶液 (1.0 M, 0.2 mL) を添加した。25 °C で 5 時間後、ほとんどの溶媒を窒素で吹き飛ばし、残留物に DMSO (3 mL) 及び TFA (0.1 mL) を添加した。得られた均一な溶液の逆相 HPLC によって、29 を得た。LC - MS ESI (neg.) m/z : 527.0 ($M - H$)。¹H NMR (400 MHz) (dmsO - d₆) 11.00 (s, 1H); 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.36 (s, 1H), 7.12 (m, 2H); 6.95 (s, 1H); 6.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 6.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 6.25 (d, 8.6 Hz, 1H); 6.00 (s, 1H

40

50

); 3.67 (s, 3H); 3.53 (s, 2H); 3.41 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.31 (s, 3H)。

【0493】

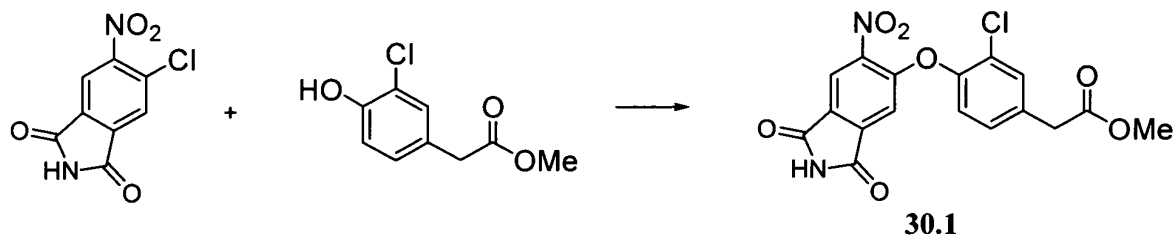
(実施例30)

本実施例は、2-(3-クロロ-4-(6-(4-クロロフェニルスルホンアミド)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)酢酸(30)の調製を示す。

【0494】

【化127】

スキーム30.1



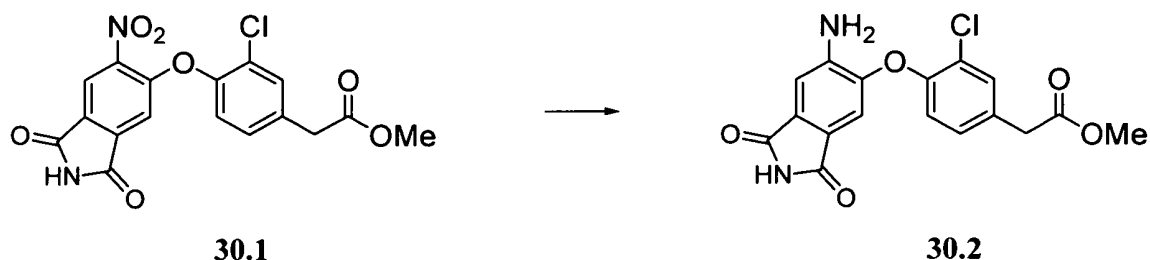
【0495】

メチル2-(3-クロロ-4-(6-ニトロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)アセタート(30.1)。DMSO 10 mL中の、4-クロロ-5-ニトロフタルイミド(1.05 g、4.4 mmol)、メチル2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アセタート(821 mg、4.4 mmol)及び炭酸カリウム(1.34 g、9.7 mmol)の混合物を、25℃で22時間撹拌した。完了した時点で、水50 mLに混合物を添加した。得られた混合物を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を水(2×30 mL)及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。溶出液として20% EtOAc/ヘキサンを使用するシリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製して、メチル2-(3-クロロ-4-(6-ニトロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)フェニル)アセタート(30.1)を得た。MSE C I S (pos.) m/e (M+H)⁺に対する計算値+391.0、実測値391.0。

【0496】

【化128】

スキーム30.2



【0497】

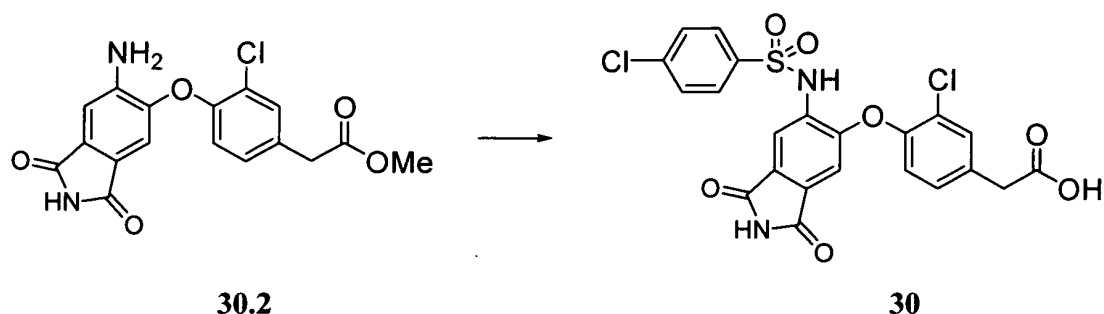
メチル2-(4-(6-アミノ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イルオキシ)-3-クロロフェニル)アセタート(30.2)。EtOAc 10 mL中の30.1(162 mg、0.42 mmol)の溶液に、SnCl₂・2H₂O(469 mg、2.1 mmol)を添加した。混合物を3時間還流加熱した。室温まで冷却した後、水20 mLの中に混合物を注いだ。混合物のpH値を3に調整するために、飽和NaHCO₃を添加した。固体の沈殿物を除去するために、Celiteを通して混合物をろ過した。ろ液をEtOAcで抽出した。EtOAc抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で蒸発させて30.2を得た。MS E S I (pos.) m/e (M+H)⁺に対す

る計算値 361.11、実測値 361.0。

【0498】

【化129】

スキーム30.3



10

【0499】

2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イルオキシ)フェニル)酢酸 (30)。2, 6 - ルチジン (0.25 mL、0.21 mmol) を加えたジクロロメタン (0.5 mL) 中で、化合物 30.2 (25 mg、0.07 mmol) 及び 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (30 mg、0.14 mmol) を 25 で 14 時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラム上に直接搭載し、溶出液として 20% EtOAc / ヘキサンを用いて精製して、メチル 2 - (3 - クロロ - 4 - (6 - (4 - クロロフェニルスルホンアミド) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イルオキシ)フェニル)アセタート及び LC - MS で、ピス - スルホンアミドと合致する化合物を得た。LiOH · H₂O (6 mg、0.14 mmol) を加えた MeOH / THF / 水 (各 0.3 mL) 中において、25 で 2 時間、両アセタートを加水分解して、同じ所望の生成物 (30) を得た。pH 約 3 になるように、反応混合物を酸性化し、ジクロロメタンで抽出し、淡黄色の固体として化合物 30 を得た。MS ESI (pos.) m/z (M + H₃O)⁺ に対する計算値 + 539.0、実測値 539.0。¹H NMR (500 MHz) (DMSO - d₆) 12.46 (br. s, 1H); 10.42 (s, 1H); 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 7.24 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.98 (s, 1H); 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 3.64 (s, 2H)。

20

30

【0500】

(実施例 31)

試験化合物による CRTH2、DP 及び / 又は 1 つ若しくはそれ以上の他の PGD₂ 受容体の調節は、様々なインピトロ及びインピボアッセイによって評価することができる。このようなアッセイの例には、セカンドメッセンジャー (例えば、cAMP、IP₃ 又は Ca²⁺) レベル、イオンの流れ、リン酸化レベル、転写レベルなどを測定することが含まれる。組換え又は天然の CRTH2 ポリペプチド、DP ポリペプチド及び / 又は他の PGD₂ 受容体ペプチドを使用することが可能であり、タンパク質を単離し、細胞中に発現させ、細胞由来の膜内に発現させ、組織中若しくは動物中に発現させることができる。シグナル伝達は、異種のシグナル伝達ドメインに共有結合された受容体の細胞外ドメイン又は受容体の膜貫通及び / 若しくは細胞質ドメインに共有結合された異種の細胞外ドメインなどのキメラ分子を用いて、可溶性又は固体状態の反応を用いてインピトロで調べることもできる。遺伝子増幅を調べることもできる。

40

さらに、リガンド結合をアッセイするために、目的のタンパク質のリガンド結合ドメインを可溶性又は固体状態反応においてインピトロで使用する事ができる。

【0501】

例えば、受容体への G タンパク質の結合又は受容体からのその放出の分析によって、CRTH2 - G タンパク質又は別の PGD₂ 受容体 - G タンパク質相互作用を調べることも

50

できる。

【0502】

以下のプロトコールは、その中で化合物を検査するためのアッセイの例である。

【0503】

ヒトC R T H 2 結合アッセイ

ヒトゲノムDNAをテンプレートとして用いるポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって、完全長ヒトC R T H 2 c D N A を作製し、続いて、p C D N A 3 . 1 (+) (I n v i t r o g e n C o r p . , C a r l s b a d , C A) 中にクローニングして、C R T H 2 発現プラスミドp H L T 1 2 4 を作製した。L I P O F E C T A M I N E ^{T M} 試薬(Invitrogen Corp., Carlsbad, CA)を用いて、C R T H 2 を正常に発現する293細胞中にプラスミドを形質移入した。形質移入から48時間後に、G 4 1 8 (8 0 0 m g / m L) を培養物に添加し、生存している全ての細胞がC R T H 2 を安定に発現することが確保されるようにするために、細胞を選択下に3週間維持した。これらの細胞は、以下、293(124)と称される。

10

【0504】

293(124)細胞を用いて、³H - P G D ₂ 結合アッセイを行った。簡潔に述べると、細胞を洗浄し、0.5%BSA及び20mMH E P E S を含有するR P M I 中に懸濁した。各アッセイは、200mLの最終容量中に、25,000個の細胞、必要であれば、試験化合物の適切な量及び1nM³H - P G D ₂ (A m e r s h a m B i o s c i e n c e s , P i s c a t a w a y , N J) 及び30nM非標識P G D ₂ (C a y m a n C h e m i c a l C o . , A n n A r b o r , M I) の混合物を含有した。振盪しながら、細胞混合物を室温で2.5時間温置し、遊離の³H - P G D ₂ から細胞を分離し、細胞採集装置を用いて、フィルタープレート上に移した。液体シンチレーションカウンター上で、細胞に結合された放射能を測定した。10mM非標識P G D ₂ の存在下で、非特異的結合を測定した。

20

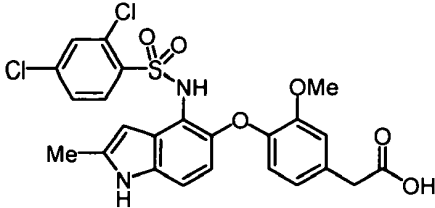
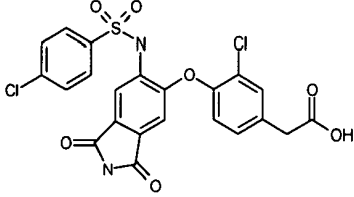
【0505】

本発明の典型的な化合物は、上記C R T H 結合アッセイにおいて、表1に示されているようなI C ₅₀ 値を示した。

【0506】

【表 2】

表 I

実施例	構造	CRTH2結合アッセイ 中で観察された IC_{50} *	DP結合アッセイ 中で観察された IC_{50} *
1		++++	+++++
30		+++	++
<p>* 観察されたIC_{50}値の範囲は以下のとおり:</p> <p>+ $IC_{50} \geq 15\mu M$</p> <p>++ $15\mu M > IC_{50} \geq 1.0\mu M$</p> <p>+++ $1.0\mu M > IC_{50} \geq 0.1\mu M$</p> <p>++++ $0.1\mu M > IC_{50} \geq 0.01\mu M$</p> <p>+++++ $IC_{50} < 0.01\mu M$</p>			

【0507】

ヒトDP結合アッセイ

ヒトゲノムDNAをテンプレートとして用いるPCRによって、完全長ヒトDPcDNAを作製し、続いて、pCDNA3.1(+)中にクローニングして、DP発現プラスミドを作製した。実質的にCRTH2に対して上述されているとおり、ヒトDPの安定な過剰発現を有する細胞の株(293(128)細胞と名付けられた。)を作製するために、プラスミドを293細胞中に形質移入した。各アッセイが350,000個の細胞及び $2nM$ 3H -PGD₂及び $0nM$ 非標識PGD₂を含有することを除き、CRTH2に関して上述されているように、293(128)細胞を用いて、 3H -PGD₂結合アッセイを行った。

【0508】

本発明の典型的な化合物は、上記DP結合アッセイにおいて、表1に示されているような IC_{50} 値を示した。

【0509】

ヒトDP機能に対する環状AMPアッセイ

製造業者のマニュアルに従って、ヒト血小板(All Cells, Berkeley, CA)及び96ウェルTropix cAMP ELISA System(Applied Biosystems)を用いて、ヒトDP機能に対する環状AMPアッセイを行う。要約すれば、ヒト血小板を豊富に含む血漿(PRP)をヒト血漿で1:3に希釈し、cAMPの加水分解を防ぐために、ホスホジエステラーゼ阻害剤である3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMx, Sigma)の $1mM$ とともに、37℃で20分間温置する。96ウェルプレート中において、上記PRP試料20 μL を試験化合物及びPGD₂(何れも、1%未満のDMSO濃度を有するアッセイ緩衝液中で調製)と1:1:1で混合する。アッセイ緩衝液は、GIBCO OPTI-MEM I Reduced Serum培地(Invitrogen)であり得る。37℃での20分の温置後、キットから得た溶解緩衝液20 μL を混合物の各ウェルに添加し、次いで、穏やかに振盪しな

から室温で10分間、及び37℃で10分間プレートを温置する。細胞溶解後、次いで、希釈されたcAMP-A-P連結物30μL及び抗cAMP抗体60μLとともに、キットアッセイプレート中に細胞可溶化液60μLを移し、振盪しながら、プレートを室温で30分間温置する。次いで、プレートを洗浄緩衝液で洗浄し、基質/増強物質溶液100μL/ウェルとともに、室温で60分間温置した。各試料中のcAMPレベルと反比例する光シグナル強度をルミノメータ(CLIPR, Dynamic Devices)中で測定する。上記アッセイ中の最終ヒト血漿濃度は、約33%である。(2000rpmで15分間、PRPを遠心し、アッセイ緩衝液中に血小板を再懸濁することによって調製された)洗浄された血小板を用いて、又は同じくヒト血漿中で試験化合物及び/又はPGD₂溶液を調製することによって、ヒト血漿の約33%超の存在下においても、アッセイを行う。

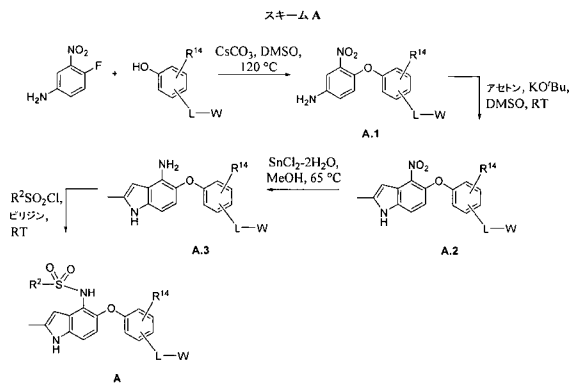
10

【0510】

本明細書中に引用されている全ての刊行物及び特許出願は、各個別の刊行物又は特許出願が、あたかも、参照によって具体的且つ個別的に組み込まれることが記されているように、参照によって、本明細書中に組み込まれる。前記発明は、理解を明確にする目的で、図解及び実施例を用いて、幾分詳細に記載されているが、本発明の教示に照らして、添付の特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明に対してある種の変更及び改変を施し得ることが当業者に自明である。

【図1】

FIGURE 1



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 231/56	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 209/34	(2006.01)	C 0 7 D 209/34	
C 0 7 D 215/38	(2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
C 0 7 D 209/48	(2006.01)	C 0 7 D 209/48	Z
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 2
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4704	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)	A 6 1 K 31/4704	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
		A 6 1 K 31/4035	
		A 6 1 K 45/00	

(72)発明者 ブラウン, マシユー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 0 3、サン・フランシスコ、ミナ・ストリート・6 3 8
、アパートメント・7

(72)発明者 ジョンソン, マイケル・ジー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 1 4、サン・フランシスコ、クリツパー・ストリート・
4 0 9

- (72)発明者 リー, アン - ロン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94403、サン・マテオ、マリーナ・コート・1656・ビル
- (72)発明者 リュー, ジウエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94404、フォスター・シテイ、セレスシャル・レイン・721
- (72)発明者 ライブリー, サラ・イー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94070、サン・カルロス、イートン・アベニュー・1536
- (72)発明者 メデイナ, ジュリオ・シー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94070、サン・カルロス、シダー・ストリート・1407
- (72)発明者 シエン, ワン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94402、サン・マテオ、モンテイチエロ・ロード・1719
- (72)発明者 ワン, シュエメイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94066、サン・ブルーノ、シエルター・クリーク・レイン・5134
- (72)発明者 ワン, インツアイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・94555、フレモント、キヤピュレット・サークル・33924

審査官 富永 保

- (56)参考文献 特表2006-516143(JP, A)
国際公開第2005/010202(WO, A1)
特表2006-507336(JP, A)
特表2004-531479(JP, A)
特表2004-517851(JP, A)
特開2000-026430(JP, A)
特表2002-506851(JP, A)
特開平02-083376(JP, A)
特表2001-518508(JP, A)
特開平02-049778(JP, A)
特表2007-504122(JP, A)
Gimisis, Thanasis; Koreeda, Masato, A highly efficient synthesis of 3-methylcholanthrene, Journal of Organic Chemistry, 1993年, 58(25), 7158-61
Logemann, W.; Lauria, F.; Fachinelli, E., Tuberculostatic activity of some polycyclic oxocarboxylic acids, Farmaco, Edizione Scientifica, 1956年, 11, 274-85

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CAplus / REGISTRY (STN)