

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-520854

(P2011-520854A)

(43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 C 311/29 (2006.01)</b>	C O 7 C 311/29 C S P	4 C O 8 4
<b>C O 7 C 229/64 (2006.01)</b>	C O 7 C 229/64	4 C 2 0 6
<b>C O 7 C 303/38 (2006.01)</b>	C O 7 C 303/38	4 H O 0 6
<b>C O 7 C 227/16 (2006.01)</b>	C O 7 C 227/16	
<b>C O 7 C 227/18 (2006.01)</b>	C O 7 C 227/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-509001 (P2011-509001)	(71) 出願人	510060523
(86) (22) 出願日	平成21年5月14日 (2009.5.14)		バイオリボックス エービー
(85) 翻訳文提出日	平成23年1月14日 (2011.1.14)		B I O L I P O X A B
(86) 国際出願番号	PCT/GB2009/001227		スウェーデン国 ウプサラ 05 エスー
(87) 国際公開番号	W02009/138758		7 5 1, ピーオー ボックス 3 0 3
(87) 国際公開日	平成21年11月19日 (2009.11.19)		P O B o x 3 0 3, S - 7 5 1 O
(31) 優先権主張番号	61/071, 715		5 U p p s a l a, S w e d e n
(32) 優先日	平成20年5月14日 (2008.5.14)	(74) 代理人	100087468
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 村瀬 一美

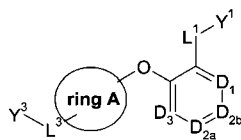
(72) 発明者 ニルソン, ピーター  
スウェーデン国 ウプサラ 05 エス  
ー 7 5 1, ピーオー ボックス 3 0  
3

最終頁に続く

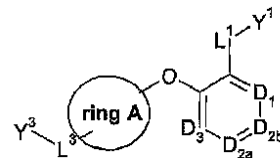
(54) 【発明の名称】 薬剤としての使用のためのビスアリール化合物

## (57) 【要約】

ロイコトリエン C<sub>4</sub> シンターゼの阻害が望ましい及び  
/ 又は必要とされる疾患の治療において、特に呼吸器疾  
患及び / 又は炎症の治療において有用である、式 (I)



I



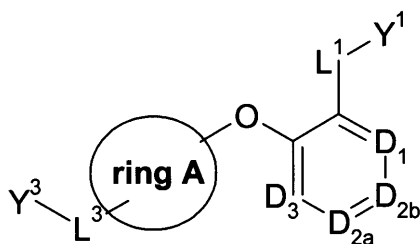
(II)

[ 式中、環 A、D<sub>1</sub>、D<sub>2a</sub>、D<sub>2b</sub>、D<sub>3</sub>、L<sup>1</sup>、Y<sup>1</sup>、L<sup>3</sup> 及び Y<sup>3</sup> は説明の中で与えられる意味を有する ] の化合物、及び医薬的に許容されるその塩が提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :



I

10

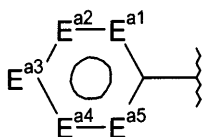
[ 式中、

$D_{2a}$  及び  $D_{2b}$  のいずれか一方は  $D_2$  を表し、他方は  $-C(-L^2-Y^2)=$  を表し ;

$D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  の各々は、それぞれ  $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$  及び  $-C(R^{1c})=$  を表すか、又は  $D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  の各々は、選択的に且つ独立して  $-N=$  を表し ;

環 A は、

環 I )



20

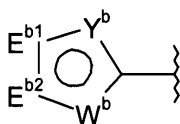
$E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  の各々は、それぞれ  $-C(R^{2a})=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$  及び  $-C(R^{2e})=$  を表すか、又は  $E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  の各々は、選択的に且つ独立して  $-N=$  を表し ;

$R^{2a}$  及び  $R^{2e}$  は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は  $X^1$  から選択される置換基を表し ;

30

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  及び  $R^{2d}$  の 1 つは、必須の  $-L^3-Y^3$  基を表し、その他は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は  $X^1$  から選択される置換基を表す ;

環 I I )



$E^{b1}$  及び  $E^{b2}$  は、それぞれ  $-C(R^{3a})=$  及び  $-C(R^{3b})=$  を表し ;

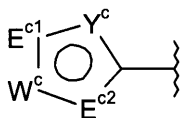
$Y^b$  は、 $-C(R^{3c})=$  又は  $-N=$  を表し ;

40

$W^b$  は、 $-N(R^{3d})-$ 、 $-O-$  又は  $-S-$  を表し ;

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  及び、存在する場合は、 $R^{3c}$  及び  $R^{3d}$  の 1 つは、必須の  $-L^3-Y^3$  基を表し、残りの  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  及び ( 存在する場合は )  $R^{3c}$  置換基は、水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は  $X^2$  から選択される置換基を表し、そして残りの  $R^{3d}$  置換基 ( 存在する場合は ) は、水素、又は  $R^{21}$  から選択される置換基を表す ; 又は

環 I I I )



- $E^{c1}$  及び  $E^{c2}$  の各々は、それぞれ  $-C(R^{4a})=$  及び  $-C(R^{4b})=$  を表し；  
 $Y^c$  は、 $-C(R^{4c})=$  又は  $-N=$  を表し；  
 $W^c$  は、 $-N(R^{4d})-$ 、 $-O-$  又は  $-S-$  を表し；  
 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$  及び、存在する場合は、 $R^{4c}$  及び  $R^{4d}$  の 1 つは、必須の  $-L^3-Y^1$  基を表し、残りの  $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$  及び（存在する場合は） $R^{4c}$  置換基は、水素、 $-L^1$ 、 $-Y^1$ 、又は  $X^3$  から選択される置換基を表し、そして残りの  $R^{4d}$  置換基（存在する場合は）は、水素、又は  $R^{z2}$  から選択される置換基を表す；  
 を表し、  
 $R^{z1}$  及び  $R^{z2}$  は、独立して  $Z^1$  から選択される基を表し；  
 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  及び  $R^{1c}$  は、独立して水素、 $Z^2$  から選択される基、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$  を表し；  
 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立して  $Z^2$  から選択される基、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$  を表し；  
 $Z^1$  及び  $Z^2$  は、独立して  $-R^{5a}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5c}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$ 、 $-S(O)_mR^{5j}$  又は  $-S(O)_2N(R^{6h})R^{7h}$  を表し；  
 $R^{5b} \sim R^{5h}$ 、 $R^{5j}$ 、 $R^{5k}$ 、 $R^{5n}$ 、 $R^{6a} \sim R^{6i}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7d}$ 、及び  $R^{7f} \sim R^{7i}$  は、独立して H 若しくは  $R^{5a}$  を表すか；又は  
 $R^{6a}$  と  $R^{7a}$ 、 $R^{6b}$  と  $R^{7b}$ 、 $R^{6d}$  と  $R^{7d}$ 、 $R^{6f}$  と  $R^{7f}$ 、 $R^{6g}$  と  $R^{7g}$ 、 $R^{6h}$  と  $R^{7h}$  若しくは  $R^{6i}$  と  $R^{7i}$  の対のいずれかは、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により F、Cl、=O、 $-OR^{5h}$  及び  $R^{5a}$  から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換されており；  
 $R^{5i}$ 、 $R^{5m}$  及び  $R^{5p}$  は、独立して  $R^{5a}$  を表し；  
 $R^{5a}$  は、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、=O、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$  及び  $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表し；  
 $n$  は 0、1 又は 2 を表し；  
 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  及び  $R^{8g}$  は、独立して H 又は、場合によりハロ、=O、 $-OR^{11a}$ 、 $-N(R^{12a})R^{12b}$  及び  $-S(O)_2-M^1$  から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表し；  
 $R^{8c}$ 、 $R^{8f}$  及び  $R^{8h}$  は、独立して H、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$  又は、場合により F、Cl、=O、 $-OR^{13a}$ 、 $-N(R^{14a})R^{14b}$  及び  $-S(O)_2-M^2$  から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表すか；又は

10

20

30

40

50

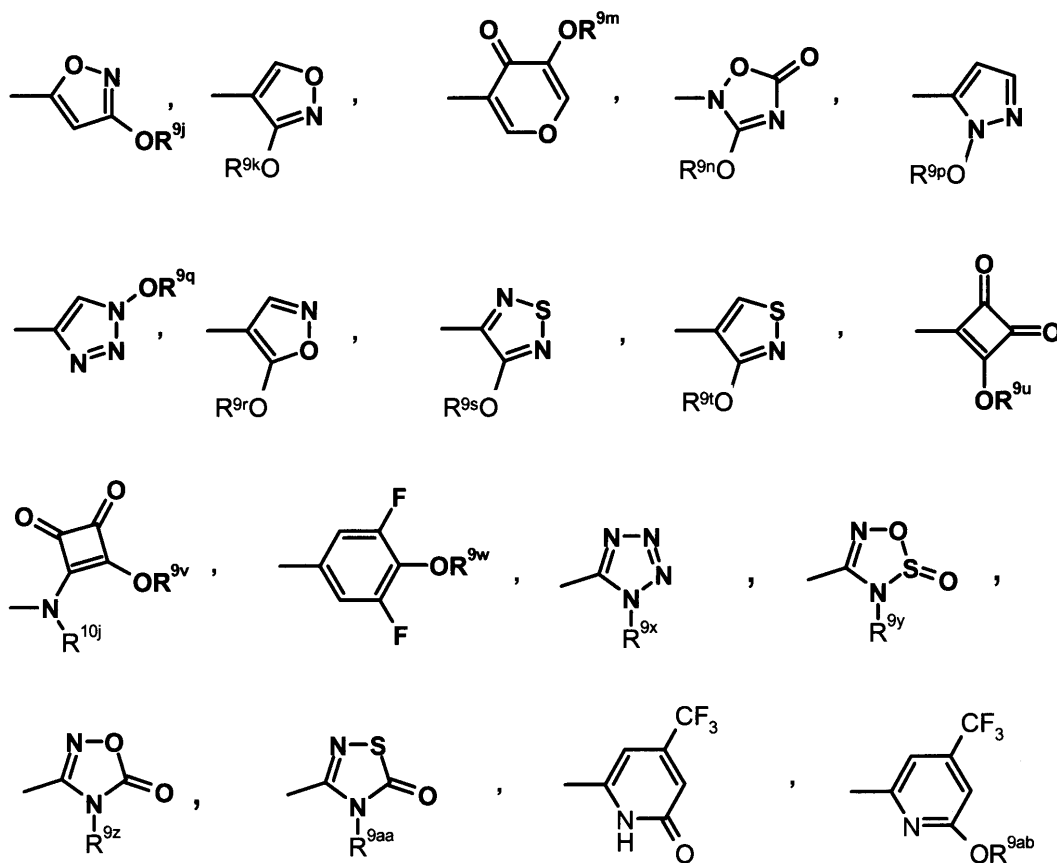
$R^{8b}$  と  $R^{8c}$ 、 $R^{8e}$  と  $R^{8f}$  若しくは  $R^{8g}$  と  $R^{8h}$  は、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3 ~ 6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により、F、Cl、=O、及び場合により=O 及びフルオロから選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-3}$  アルキルから選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

$M^1$  及び  $M^2$  は、独立して  $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$  又は  $-N(R^{15a})R^{15b}$  を表し；

$R^{11a}$  及び  $R^{13a}$  は、独立して H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$  又は  $-CHF_2$  を表し；

$R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{14b}$ 、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  は、独立して H、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を表し；

$Y^1$  及び  $Y^{1a}$  は、独立して  $-N(H)S(O)_2R^{9a}$ 、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$  又は以下の基：



のいずれか 1 つを表し；

$R^{9a}$  は、ここで使用される各々の場合に、場合により  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_{1-8}$  アルキル、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し；

$R^{9b} \sim R^{9z}$ 、 $R^{9aa}$ 、 $R^{9ab}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10i}$  及び  $R^{10j}$  は、独立して、ここで使用される各々の場合に、その両方が場合により  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_{1-8}$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表すか；又は

$R^{9b} \sim R^{9z}$ 、 $R^{9aa}$ 、 $R^{9ab}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10i}$  及び  $R^{10j}$  は

、独立して水素を表すか；又は

$R^{9f}$  と  $R^{10f}$ 、 $R^{9g}$  と  $R^{10g}$  及び  $R^{9i}$  と  $R^{10i}$  のいずれかの対は、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3 ~ 6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により F、Cl、= O、- OR<sup>5h</sup> 及び R<sup>5a</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

Y<sup>2</sup> 及び Y<sup>3</sup> は、独立して、その両方の基が場合により A から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基を表し；

A は、

I) その両方が場合により B から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

II) その両方が場合により G<sup>1</sup> 及び / 又は Z<sup>1</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル又はヘテロシクロアルキル基；又は

III) G<sup>1</sup> 基

を表し；

G<sup>1</sup> は、ハロ、シアノ、- N<sub>3</sub>、- NO<sub>2</sub>、- ONO<sub>2</sub> 又は - A<sup>1</sup> - R<sup>16a</sup> を表し；  
[ 式中、A<sup>1</sup> は、単結合又は - C(O)A<sup>2</sup> -、- S -、- S(O)<sub>r</sub>A<sup>3</sup> -、- N(R<sup>17a</sup>)A<sup>4</sup> - 若しくは - OA<sup>5</sup> - から選択されるスペーサー基を表し；

A<sup>2</sup> は、単結合、- O -、- N(R<sup>17b</sup>) - 又は - C(O) - を表し；

A<sup>3</sup> は、単結合、- O - 又は - N(R<sup>17c</sup>) - を表し；

A<sup>4</sup> 及び A<sup>5</sup> は、独立して単結合、- C(O) -、- C(O)N(R<sup>17d</sup>) -、- C(O)O -、- S(O)<sub>r</sub> - 又は - S(O)<sub>r</sub>N(R<sup>17e</sup>) - を表す ]

Z<sup>1</sup> は、= O、= S、= NOR<sup>16b</sup>、= NS(O)<sub>2</sub>N(R<sup>17f</sup>)R<sup>16c</sup>、= NCN 又は = C(H)NO<sub>2</sub> を表し；

B は、

I) その両方が場合により G<sup>2</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

II) その両方が場合により G<sup>2</sup> 及び / 又は Z<sup>2</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル又はヘテロシクロアルキル基；又は

III) G<sup>2</sup> 基

を表し；

G<sup>2</sup> は、ハロ、シアノ、- N<sub>3</sub>、- NO<sub>2</sub>、- ONO<sub>2</sub> 又は - A<sup>6</sup> - R<sup>18a</sup> を表し；  
[ 式中、A<sup>6</sup> は、単結合又は - C(O)A<sup>7</sup> -、- S -、- S(O)<sub>r</sub>A<sup>8</sup> -、- N(R<sup>19a</sup>)A<sup>9</sup> - 若しくは - OA<sup>10</sup> - から選択されるスペーサー基を表し；

A<sup>7</sup> は、単結合、- O -、- N(R<sup>19b</sup>) - 又は - C(O) - を表し；

A<sup>8</sup> は、単結合、- O - 又は - N(R<sup>19c</sup>) - を表し；

A<sup>9</sup> 及び A<sup>10</sup> は、独立して単結合、- C(O) -、- C(O)N(R<sup>19d</sup>) -、- C(O)O -、- S(O)<sub>r</sub> - 又は - S(O)<sub>r</sub>N(R<sup>19e</sup>) - を表す ]

Z<sup>2</sup> は、= O、= S、= NOR<sup>18b</sup>、= NS(O)<sub>2</sub>N(R<sup>19f</sup>)R<sup>18c</sup>、= NCN 又は = C(H)NO<sub>2</sub> を表し；

R<sup>16a</sup>、R<sup>16b</sup>、R<sup>16c</sup>、R<sup>17a</sup>、R<sup>17b</sup>、R<sup>17c</sup>、R<sup>17d</sup>、R<sup>17e</sup>、R<sup>17f</sup>、R<sup>18a</sup>、R<sup>18b</sup>、R<sup>18c</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>19b</sup>、R<sup>19c</sup>、R<sup>19d</sup>、R<sup>19e</sup> 及び R<sup>19f</sup> は、独立して、

i) 水素；

ii) その両方が場合により G<sup>3</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

iii) その両方が場合により G<sup>3</sup> 及び / 又は Z<sup>3</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル又はヘテロシクロアルキル基から選択されるか；又は

R<sup>16a</sup> ~ R<sup>16c</sup> と R<sup>17a</sup> ~ R<sup>17f</sup>、及び / 又は R<sup>18a</sup> ~ R<sup>18c</sup> と R<sup>19a</sup>

10

20

30

40

50

~ R<sup>1 9 f</sup> のいずれかの対は、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により 1 ~ 3 個のヘテロ原子及び / 又は 1 ~ 3 の二重結合を含む、さらなる 3 ~ 8 員環を形成してもよく、前記環は、場合により G<sup>3</sup> 及び / 又は Z<sup>3</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

G<sup>3</sup> は、ハロ、シアノ、- N<sub>3</sub>、- NO<sub>2</sub>、- ONO<sub>2</sub> 又は - A<sup>1 1</sup> - R<sup>2 0 a</sup> を表し；

[ 式中、A<sup>1 1</sup> は、単結合又は - C ( O ) A<sup>1 2</sup> - 、 - S - 、 - S ( O )<sub>r</sub> A<sup>1 3</sup> - 、 - N ( R<sup>2 1 a</sup> ) A<sup>1 4</sup> - 若しくは - O A<sup>1 5</sup> - から選択されるスペーサー基を表し；

A<sup>1 2</sup> は、単結合、- O - 、 - N ( R<sup>2 1 b</sup> ) - 又は - C ( O ) - を表し；

A<sup>1 3</sup> は、単結合、- O - 又は - N ( R<sup>2 1 c</sup> ) - を表し；

A<sup>1 4</sup> 及び A<sup>1 5</sup> は、独立して単結合、- C ( O ) - 、 - C ( O ) N ( R<sup>2 1 d</sup> ) - 、 - C ( O ) O - 、 - S ( O )<sub>r</sub> - 又は - S ( O )<sub>r</sub> N ( R<sup>2 1 e</sup> ) - を表す ]

Z<sup>3</sup> は、= O、= S、= NOR<sup>2 0 b</sup>、= NS ( O )<sub>2</sub> N ( R<sup>2 1 f</sup> ) R<sup>2 0 c</sup>、= N C N 又は = C ( H ) NO<sub>2</sub> を表し；

各々の r は、独立して、ここで使用される各々の場合に、1 又は 2 を表し；

R<sup>2 0 a</sup>、R<sup>2 0 b</sup>、R<sup>2 0 c</sup>、R<sup>2 1 a</sup>、R<sup>2 1 b</sup>、R<sup>2 1 c</sup>、R<sup>2 1 d</sup>、R<sup>2 1 e</sup> 及び R<sup>2 1 f</sup> は、独立して、

i ) 水素；

i i ) その両方の基が、場合によりハロ、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキル、- N ( R<sup>2 2 a</sup> ) R<sup>2 3 a</sup>、- OR<sup>2 2 b</sup> 及び = O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル又はヘテロシクロアルキル基；並びに

i i i ) その両方が、場合によりハロ、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキル ( 場合により = O、フルオロ及びクロロから選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている )、- N ( R<sup>2 2 c</sup> ) R<sup>2 3 b</sup> 及び - OR<sup>2 2 d</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基から選択されるか；又は

R<sup>2 0 a</sup> ~ R<sup>2 0 c</sup> と R<sup>2 1 a</sup> ~ R<sup>2 1 f</sup> のいずれかの対は、例えば同じ原子上又は隣接原子上に存在する場合、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により 1 ~ 3 個のヘテロ原子及び / 又は 1 若しくは 2 の二重結合を含む、さらなる 3 ~ 8 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりハロ、C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキル、- N ( R<sup>2 2 e</sup> ) R<sup>2 3 c</sup>、- OR<sup>2 2 f</sup> 及び = O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L<sup>1</sup> 及び L<sup>1 a</sup> は、独立して単結合又は、炭素原子のいずれか 1 つが Q によって置換されてもよい C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキレンを表し；

Q は、- C ( R<sup>y 1</sup> ) ( R<sup>y 2</sup> ) - 、 - C ( O ) - 又は - O - を表し；

R<sup>y 1</sup> 及び R<sup>y 2</sup> は、独立して H、F 若しくは X<sup>4</sup> を表すか；又は

R<sup>y 1</sup> と R<sup>y 2</sup> は、共に連結して 3 ~ 6 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により F、Cl、= O 及び X<sup>5</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L<sup>2</sup> 及び L<sup>3</sup> は、独立して単結合又は - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - C ( R<sup>y 3</sup> ) ( R<sup>y 4</sup> ) - ( C H<sub>2</sub> )<sub>q</sub> - A<sup>1 6</sup> - 、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - C ( O ) A<sup>1 7</sup> - 、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - S - 、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - S C ( R<sup>y 3</sup> ) ( R<sup>y 4</sup> ) - 、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - S ( O ) A<sup>2 1</sup> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - S ( O )<sub>2</sub> A<sup>1 8</sup> - 、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - N ( R<sup>w</sup> ) A<sup>1 9</sup> - 若しくは - ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - O A<sup>2 0</sup> - から選択されるスペーサー基を表し、

[ 式中、A<sup>1 6</sup> は、単結合、- O - 、 - N ( R<sup>w</sup> ) - 、 - C ( O ) - 又は - S ( O )<sub>m</sub> - を表し；

A<sup>1 7</sup>、A<sup>1 8</sup> 及び A<sup>2 1</sup> は、独立して単結合、- C ( R<sup>y 3</sup> ) ( R<sup>y 4</sup> ) - 、 - O - 、 - N ( R<sup>w</sup> ) - 又は - N ( R<sup>w</sup> ) SO<sub>2</sub> - を表し；

A<sup>1 9</sup> 及び A<sup>2 0</sup> は、独立して単結合、- C ( R<sup>y 3</sup> ) ( R<sup>y 4</sup> ) - 、 - C ( O ) - 、 - C ( O ) C ( R<sup>y 3</sup> ) ( R<sup>y 4</sup> ) - 、 - C ( O ) N ( R<sup>w</sup> ) - 、 - C ( O ) O - 、 - S

10

20

30

40

50

(O)<sub>2</sub> - 又は - S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>) - を表す]

p 及び q は、独立して 0、1 又は 2 を表し；

m は 0、1 又は 2 を表し；

R<sup>y3</sup> 及び R<sup>y4</sup> は、独立して H、F 若しくは X<sup>6</sup> を表すか；又は

R<sup>y3</sup> と R<sup>y4</sup> は、共に連結して 3 ~ 6 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により F、Cl、=O 及び X<sup>7</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

R<sup>w</sup> は、H 又は X<sup>8</sup> を表し；

X<sup>4</sup> ~ X<sup>8</sup> は、独立して C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル（場合によりハロ、-CN、-N(R<sup>24a</sup>)R<sup>25a</sup>、-OR<sup>24b</sup>、=O、アリール及びヘテロアリール（最後の 2 つの基は、場合によりハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル（場合によりフルオロ、クロロ及び =O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R<sup>24c</sup>)R<sup>25b</sup> 及び -OR<sup>24d</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、アリール又はヘテロアリール（最後の 2 つの基は、場合によりハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル（場合によりフルオロ、クロロ及び =O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R<sup>26a</sup>)R<sup>26b</sup>、-OR<sup>26c</sup> 及び -C(O)R<sup>26d</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）を表し；

R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>22c</sup>、R<sup>22d</sup>、R<sup>22e</sup>、R<sup>22f</sup>、R<sup>23a</sup>、R<sup>23b</sup>、R<sup>23c</sup>、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>、R<sup>24d</sup>、R<sup>25a</sup>、R<sup>25b</sup>、R<sup>26a</sup>、R<sup>26b</sup>、R<sup>26c</sup> 及び R<sup>26d</sup> は、独立して水素及び C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル（後者の基は、場合によりフルオロ、クロロ及び =O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）から選択され；

但し、L<sup>1</sup> が直接結合を表し；Y<sup>1</sup> が -C(O)OH を表し；環 A が環 I) を表し；

(I) D<sub>1</sub>、D<sub>2a</sub> 及び D<sub>3</sub> がすべて -C(-COOH) = を表し；D<sub>2b</sub> が -C(-L<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>) = を表し；E<sup>a1</sup>、E<sup>a2</sup>、E<sup>a4</sup> 及び E<sup>a5</sup> がすべて -C(H) = を表し；E<sup>a3</sup> が -C(R<sup>2c</sup>) = を表し；R<sup>2c</sup> が必須の -L<sup>3</sup>-Y<sup>3</sup> 基を表し；L<sup>2</sup> が -O- を表し；Y<sup>2</sup> が、A によって 4 位で置換されたフェニルを表し；A が、G<sup>2</sup> によって 4 位で置換されたフェニルを表し；L<sup>3</sup> が直接結合を表し；Y<sup>3</sup> が、A によって 4 位で置換されたフェニルを表し；A が G<sup>1</sup> を表す場合、G<sup>1</sup> 及び G<sup>2</sup> は、両方ともにはドデシルオキシ、デシルオキシ、オクチルオキシ又はヘキシルオキシを表さず；

(II) D<sub>1</sub> 及び D<sub>3</sub> がどちらも -C(H) = を表し；D<sub>2a</sub> が -C(-COOH) = を表し；D<sub>2b</sub> が -C(-L<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>) = を表し；E<sup>a1</sup>、E<sup>a4</sup> 及び E<sup>a5</sup> がすべて -C(H) = を表し；L<sup>2</sup> が -O- を表し；

(a) Y<sup>2</sup> が、-O-CH<sub>2</sub>-フェニルによって 3 位で及び -NO<sub>2</sub> によって 4 位で置換されたフェニルを表し；E<sup>a3</sup> が -C(NO<sub>2</sub>) = を表し；E<sup>a2</sup> が -C(R<sup>2b</sup>) = を表し；R<sup>2b</sup> が必須の -L<sup>3</sup>-Y<sup>3</sup> 基を表し；L<sup>3</sup> が -OCH<sub>2</sub>-を表す場合、Y<sup>3</sup> は非置換フェニルを表さず；

(b) Y<sup>2</sup> が、-S(O)<sub>2</sub>-フェニルによって 4 位で置換されたフェニルを表し；E<sup>a2</sup> が -C(H) = を表し；E<sup>a3</sup> が -C(R<sup>2c</sup>) = を表し；R<sup>2c</sup> が必須の -L<sup>3</sup>-Y<sup>3</sup> 基を表し；L<sup>3</sup> が -S(O)<sub>2</sub>-を表す場合、Y<sup>3</sup> は非置換フェニルを表さず；

(III) D<sub>1</sub> 及び D<sub>3</sub> がどちらも -C(OH) = を表し；D<sub>2a</sub> が -C(-COOH) = を表し；D<sub>2b</sub> が -C(-L<sup>2</sup>-Y<sup>2</sup>) = を表し；L<sup>2</sup> が -O- を表し；E<sup>a1</sup>、E<sup>a2</sup>、E<sup>a4</sup> 及び E<sup>a5</sup> がすべて -C(H) = を表し；E<sup>a3</sup> が -C(R<sup>2c</sup>) = を表し；R<sup>2c</sup> が必須の -L<sup>3</sup>-Y<sup>3</sup> 基を表し；L<sup>3</sup> が単結合を表す場合；

(a) Y<sup>2</sup> が (4-フェニル)フェニルを表すときには、Y<sup>3</sup> は非置換フェニルを表さず；

(b) Y<sup>2</sup> が [(4-ヒドロキシ)フェニル]フェニルを表すときには、Y<sup>3</sup> は 4-ヒドロキシフェニルを表さず；

(IV) D<sub>1</sub>、D<sub>2a</sub> 及び D<sub>3</sub> がすべて -C(H) = を表し；D<sub>2b</sub> が -C(-L<sup>2</sup>-

$Y^2$ ) = を表し;  $E^{a2}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  がすべて  $-C(H) =$  を表し;  $E^{a3}$  が  $-C(R^{2c}) =$  を表し;  $R^{2c}$  が必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し;  $L^2$  及び  $L^3$  がどちらも  $-C(CH_3)_2 -$  を表す場合、以下のときには  $Y^2$  及び  $Y^3$  は、両方ともには 4 - ヒドロキシフェニルを表さない:

(a)  $E^{a1}$  が  $-C(H) =$  を表す;

(b)  $E^{a1}$  が  $-C(-L^{1a} - Y^1) =$  を表し、そして  $-L^{1a} - Y^{1a}$  が  $-COH$  を表す]

化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2】

$D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  が、それぞれ  $-C(R^{1a}) =$ 、 $-C(R^{1b}) =$  及び  $-C(R^{1c}) =$  を表す、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3】

環 A が環 (I) を表す、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$E^{a1}$  及び  $E^{a5}$  が独立して  $-C(H) =$  を表し、そして  $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$  及び  $E^{a4}$  が、それぞれ  $-C(R^{2b}) =$ 、 $-C(R^{2c}) =$  及び  $-C(R^{2d}) =$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^{2b}$  又は  $R^{2c}$  の一方が必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し、他方が水素又は  $-L^{1a} - Y^{1a}$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 6】

$R^{2d}$  が水素を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

$L^1$  及び  $L^{1a}$  が、独立して単結合又は  $C_1 - 4$  アルキレンを表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

$Y^1$  及び  $Y^{1a}$  が、独立して  $-C(O)OR^{9b}$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^{9b}$  が  $C_1 - 6$  アルキル又は H を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 10】

A が、I) 場合により  $G^1$  から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された  $C_1 - 8$  アルキル; 又は II)  $G^1$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

$G^1$  が、ハロ (例えばフルオロ又はクロロ)、シアノ、 $-NO_2$  又は  $-A^1 - R^{16a}$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

$A^1$  が、単結合、 $-C(O)A^2 -$ 、 $-S -$ 、 $-S(O)_2 A^3 -$ 、 $-N(R^{17a}) A^4 -$  又は  $-OA^5 -$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 13】

$L^2$  及び  $L^3$  が、独立して  $-(CH_2)_p - C(O)A^{17} -$ 、 $-(CH_2)_p - S(O)_2 A^{18} -$ 、 $-(CH_2)_p - N(R^w) A^{19} -$  及び  $-(CH_2)_p - O -$  から選択されるスペーサー基を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

$A^{17}$  が  $-N(R^w)SO_2 -$  を表し;  $A^{18}$  が  $-N(R^w) -$  を表し; 及び / 又は  $A^{19}$  が単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4}) -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4}) -$ 、 $-S(O)_2 -$  若しくは  $-C(O)N(R^w) -$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。 50



## 【請求項 15】

$R^w$  が水素又は  $X^8$  を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

$X^8$  が、場合によりハロ及び  $-C(O)R^{26d}$  [式中、 $R^{26d}$  は  $C_{1-4}$  アルキルを表す] から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-4}$  アルキル又はアリールを表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$Y^2$  及び  $Y^3$  が、独立して、場合により置換されたフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル及び / 又はベンゾジオキサニル基を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 18】

$Y^2$  及び  $Y^3$  が、独立して、場合により置換されたピリジル、ベンゾフラニル、イソキノリニル及び / 又はフェニルを表す、請求項 17 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

任意置換基が、ハロ；シアノ； $-NO_2$ ；場合により 1 又はそれ以上のハロ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；場合により  $C_{1-3}$  アルキル及び  $=O$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル； $-OR^{26}$ ； $-SR^{26}$ ； $-C(O)R^{26}$ ； $-C(O)OR^{26}$ ； $-N(R^{26})R^{27}$ ；並びに  $-S(O)_2R^{28}$  から選択され、前記式中、 $R^{26}$  及び  $R^{27}$  が、独立して H、場合により 1 若しくはそれ以上のハロ基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキル、又は場合により 1 若しくはそれ以上のハロ若しくは  $C_{1-3}$  アルキル基（前記アルキル基は、場合により 1 若しくはそれ以上のハロ原子によって置換されている）によって置換されたアリールを表し；そして  $R^{28}$  が、アリール又は  $C_{1-6}$  アルキルを表す、請求項 17 又は 18 に記載の化合物。

20

## 【請求項 20】

薬剤としての使用のための、請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない化合物又は医薬的に許容されるその塩。

30

## 【請求項 21】

医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない化合物又は医薬的に許容されるその塩を含有する医薬製剤。

## 【請求項 22】

ロイコトリエン  $C_4$  の合成の障害が望ましい及び / 又は必要とされる疾患の治療における使用のための、請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない化合物又は医薬的に許容されるその塩。

40

## 【請求項 23】

ロイコトリエン  $C_4$  の合成の障害が望ましい及び / 又は必要とされる疾患の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩の使用。

## 【請求項 24】

疾患が、呼吸器疾患、炎症である及び / 又は炎症成分を有する、請求項 22 に記載の化合物又は 23 に記載の使用。

## 【請求項 25】

前記疾患が、アレルギー疾患、喘息、小児期喘鳴、慢性閉塞性肺疾患、気管支肺形成異常、嚢胞性線維症、間質性肺疾患、耳鼻咽喉疾患、眼疾患、皮膚疾患、リウマチ性疾患、

50

血管炎、心臓血管疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、中枢神経系の疾患、内分泌疾患、蕁麻疹、アナフィラキシー、血管性水腫、クワシオルコルの浮腫、月経困難症、熱傷誘導性酸化的損傷、多発性外傷、疼痛、有毒油症候群、内毒素性ショック、敗血症、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、鎌状赤血球貧血、好酸球増多症候群又は悪性疾患である、請求項 24 に記載の化合物又は使用。

【請求項 26】

前記疾患が、アレルギー疾患、喘息、鼻炎、結膜炎、COPD、嚢胞性線維症、皮膚炎、蕁麻疹、好酸球性胃腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、変形性関節症又は疼痛である、請求項 25 に記載の化合物又は使用。

【請求項 27】

ロイコトリエン C<sub>4</sub> の合成の障害が望ましい及び / 又は必要とされる疾患の治療の方法であって、請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩の治療有効量を、そのような状態に罹患している又は罹患しやすい患者に投与することを含む方法。

【請求項 28】

(A) 請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩；並びに

(B) 呼吸器疾患及び / 又は炎症の治療において有用な別の治療薬を含有し、成分 (A) 及び (B) の各々が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して製剤される組合せ製品。

【請求項 29】

請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩、呼吸器疾患及び / 又は炎症の治療において有用な別の治療薬、並びに医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体を含有する医薬製剤を含む、請求項 28 に記載の組合せ製品。

【請求項 30】

以下の成分：

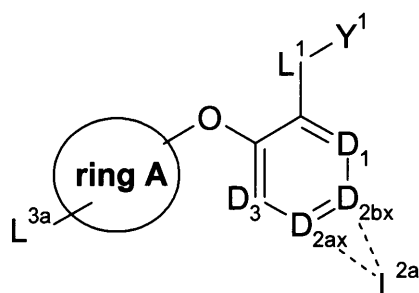
(a) 医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩を含有する医薬製剤；及び

(b) 医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、呼吸器疾患及び / 又は炎症の治療において有用な別の治療薬を含有する医薬製剤を含み、成分 (a) と (b) が各々他方との併用投与に適する形態で提供される、パーツのキットを含む、請求項 28 に記載の組合せ製品。

【請求項 31】

請求項 1 で定義された式 I の化合物の製造のための方法であって、

(i) L<sup>2</sup> 及び / 又は L<sup>3</sup> が - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - N(R<sup>w</sup>)A<sup>19</sup> - [ 式中、p は 0 を表し、そして R<sup>w</sup> は H を表す ] を表す式 I の化合物に関しては、式 II：



[ 式中、D<sub>2ax</sub> 及び D<sub>2bx</sub> の一方は D<sub>2</sub> を表し、他方は - C ( - L<sup>2a</sup> ) = を表し、L<sup>2a</sup> は - NH<sub>2</sub> 又は - L<sup>2</sup> - Y<sup>2</sup> を表し、L<sup>3a</sup> は - NH<sub>2</sub> 又は - L<sup>3</sup> - Y<sup>3</sup> を表し、但し、L<sup>2a</sup> 及び L<sup>3a</sup> の少なくとも 1 つは - NH<sub>2</sub> を表し、そして環 A、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、

10

20

30

40

50

$D_3$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は請求項 1 で定義されたとおりである]

の化合物又はその保護された誘導体と、

(A)  $A^{19}$  が  $-C(O)N(R^w)-$  [ 式中、 $R^w$  は H を表す ] を表す場合は：

(a) 式 III :



の化合物との；又は

(b) 式 IV :



10

の化合物の存在下に、CO (又は CO の適切な供給源である試薬 (例えば  $Mo(CO)_6$  若しくは  $Co_2(CO)_8$  )) 又はホスゲン若しくはトリホスゲンのような試薬との

[ 式中、両方の場合に、 $Y^a$  は、請求項 1 で定義された  $Y^2$  又は  $Y^3$  ( 適宜に / 必要に応じて ) を表す ]

反応；

(B)  $A^{19}$  が  $-S(O)_2N(R^w)-$  を表す場合は、式 V :



[ 式中、 $Y^a$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の化合物との反応；

20

(C)  $A^{19}$  が単結合を表す場合は、式 VI :



[ 式中、 $L^a$  は適切な脱離基を表し、そして  $Y^a$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物との反応；

(D)  $A^{19}$  が  $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-C(R^{y3})(R^{y4})-$  又は  $-C(O)O-$  を表す場合は、式 VII :

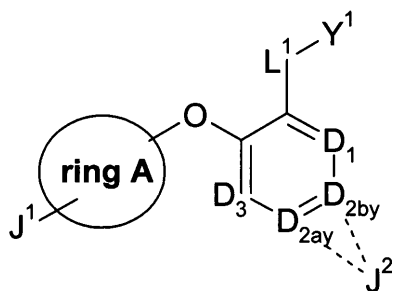


[ 式中、 $A^{19a}$  は、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-C(R^{y3})(R^{y4})-$  又は  $-C(O)O-$  を表し、そして  $Y^a$  及び  $L^a$  は前記で定義されたとおりである ]

30

の化合物との反応；

(ii)  $L^2$  及び  $L^3$  の一方が  $-N(R^w)C(O)N(R^w)-$  を表し、そして他方が  $-NH_2$  (若しくはその保護された誘導体) 又は  $-N(R^w)C(O)N(R^w)-$  [ 式中、 $R^w$  は H を表す (すべての場合に) ] を表す式 I の化合物に関しては、式 VIII :



VIII

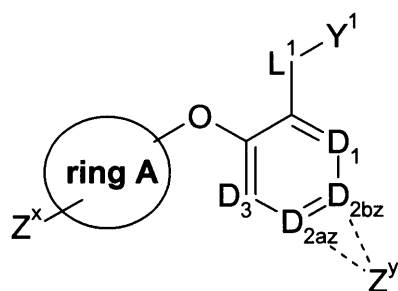
40

[ 式中、 $D_{2ay}$  及び  $D_{2by}$  の一方は  $D_2$  を表し、他方は  $-C(-J^2)=$  を表し、 $J^1$  又は  $J^2$  の一方は  $-N=C=O$  を表し、他方は  $-L^2-Y^2$  又は  $-L^3-Y^3$  ( 適宜に )、 $-NH_2$  (若しくはその保護された誘導体) 又は  $-N=C=O$  ( 適宜に ) を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

50

の化合物との反応；

( i i i ) 式 I X：

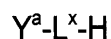


IX

10

[ 式中、 $D_{2a}$  及び  $D_{2b}$  の一方は  $D_2$  を表し、他方は  $-C(-Z^y)=$  を表し、 $Z^x$  及び  $Z^y$  は、独立して適切な脱離基を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の化合物と、式 X：



X

[ 式中、 $L^x$  は  $L^2$  又は  $L^3$  ( 適宜に / 必要に応じて ) を表し、そして  $Y^a$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の 1 つの ( 又は 2 つの別々の ) 化合物 ( 適宜に / 必要に応じて ) との反応；

20

( i v ) 水素を表さない  $R^w$  基が存在する ( 又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素を表さない  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  若しくは  $R^{26}$  基が存在する場合の ) 式 I の化合物に関しては、水素を表すそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 X I：



XI

[ 式中、 $R^{wy}$  は、水素を表さないことを条件として請求項 1 で定義されたいずれかの  $R^w$  ( 適宜に ) を表し ( 又は  $R^w$  は、水素を表さない  $R^5 \sim R^{19}$  基を表し )、そして  $L^b$  は適切な脱離基を表す ]

30

の化合物との反応；

( v ) 水素、アリール基又はヘテロアリール基を表さない  $R^w$  基が存在する ( 又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素、アリール基又はヘテロアリール基を表さない  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  若しくは  $R^{26}$  基が存在する場合の ) 式 I の化合物に関しては、水素を表すそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 X I I：



XII

[ 式中、 $R^{wy}$  は、水素、アリール基又はヘテロアリール基を表さないことを条件として、請求項 1 で定義されたいずれかの  $R^w$  ( 適宜に ) を表し ( 又は  $R^w$  は、水素、アリール基若しくはヘテロアリール基を表さない  $R^5 \sim R^{19}$  基を表し )、そして  $L^c$  は適切な脱離基を表す ]

40

の化合物との反応；

( v i ) 飽和アルキル基だけを含む式 I の化合物に関しては、不飽和を含む式 I の対応する化合物の還元；

( v i i )  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が  $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$  又は  $-B(OR^{9h})_2$  [ 式中、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$  及び  $R^{9h}$  は水素を表す ] を表す式 I の化合物に関しては、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$  又は  $R^{9h}$  ( 適宜に ) が H を表さない式 I の対応する化合物の加水分解、又は  $Y^1$  及

50

び／又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $-S(O)_3R^{9c}$ 〔式中、 $R^{9c}$ 及び $R^{9d}$ はHを表す〕を表す式Iの化合物に関しては、 $Y^{1a}$ 及び／又は $Y^{1a}$ が $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ （適宜に）のいずれかを表す式Iの対応する化合物の加水分解；

（viii） $Y^{1a}$ 及び／又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 又は $-B(OR^{9h})_2$ を表し、そして $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ がHを表さない式Iの化合物に関しては、式XIII：



XIII

10

〔式中、 $R^{9za}$ は、Hを表さないことを条件として $R^{9b} \sim R^{9e}$ 又は $R^{9h}$ （適宜に）を表す〕

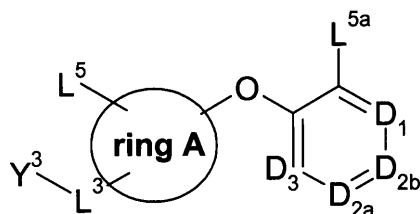
の適切なアルコールの存在下に、

（A） $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ がHを表す式Iの対応する化合物のエステル化（又は同様のもの）；又は

（B） $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ がHを表さない（そして製造される式Iの化合物において同じ値（value）の対応する $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ 基を表さない）式Iの対応する化合物のエステル交換反応（又は同様のもの）；

（ix） $Y^{1a}$ 及び／又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ 〔式中、 $R^{9b} \sim R^{9i}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ 及び $R^{10i}$ はH以外を表す〕を表し、そして $L^1$ 及び／又は、存在する場合は、 $L^{1a}$ が、前記で定義されたとおりであるが、但し、環A又は $D_1 \sim D_3$ を含有する環に結合した炭素原子が $-O-$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表さない、式Iの化合物に関しては、式XIV：

20

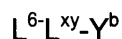


XIV

30

〔式中、 $L^5$ 及び $L^{5a}$ の少なくとも1つは適切なアルカリ金属基、 $-Mg-$ ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は適切な脱離基を表し、そして環A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$ 及び $Y^3$ は請求項1で定義されたとおりである〕

の化合物と、式XV：



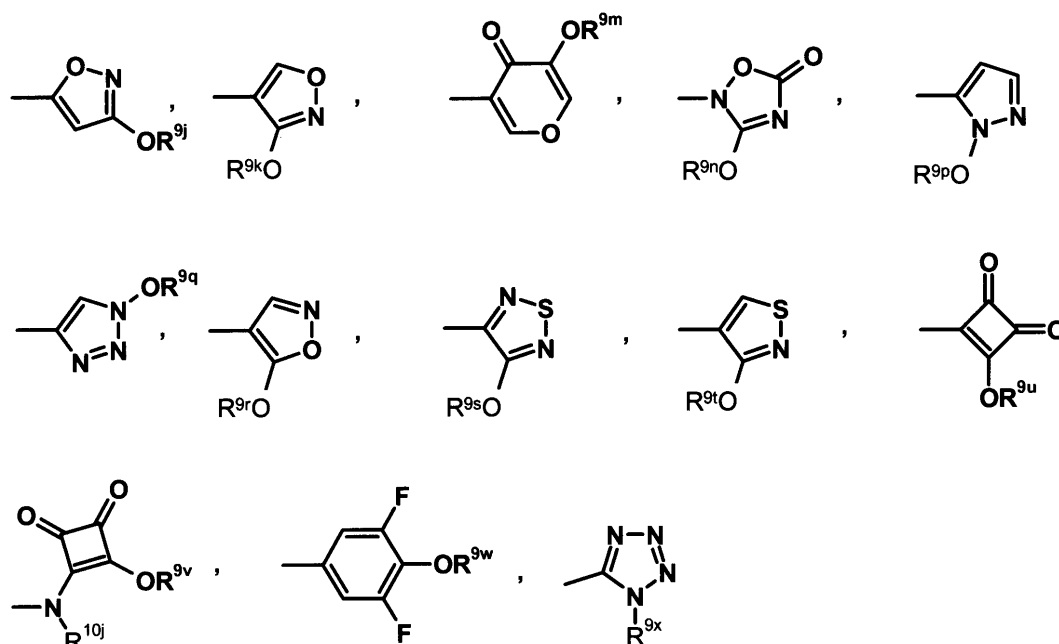
XV

40

〔式中、 $L^{xy}$ は $L^1$ 又は $L^{1a}$ （適宜に）を表し、 $Y^b$ は $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ 〔式中、 $R^{9b} \sim R^{9i}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ 及び $R^{10i}$ はH以外である〕を表し、そして $L^6$ は適切な脱離基を表す〕

の化合物との反応；

（x） $L^1$ 及び／又は、存在する場合は、 $L^{1a}$ が単結合を表し、そして $Y^{1a}$ 及び／又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が、 $B(OR^{9h})_2$ 〔式中、 $R^{9h}$ はHを表す〕； $-S(O)_3R^{9c}$ ；又は以下の基：



10

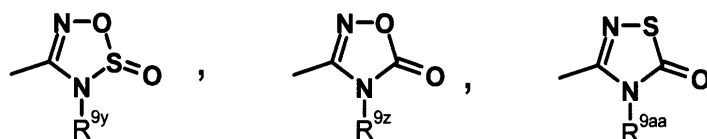
20

[ 式中、 $R^{9j}$ 、 $R^{9k}$ 、 $R^{9m}$ 、 $R^{9n}$ 、 $R^{9p}$ 、 $R^{9r}$ 、 $R^{9s}$ 、 $R^{9t}$ 、 $R^{9u}$ 、 $R^{9v}$ 、 $R^{10j}$  及び  $R^{9x}$  は水素を表し、そして  $R^{9w}$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物に関しては、国際公開公報第 WO 2006 / 077366 号に記載されている手順に従った反応 ;

( x a )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が非置換 5 - テトラゾリル基を表す式 I の化合物に関しては、式 I の化合物に対応するが、関連する  $L^1$  及び / 又は  $L^{1a}$  が - C N を表す化合物の、 $NaN_3$  等の存在下での反応 ;

( x i )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が以下の基 :



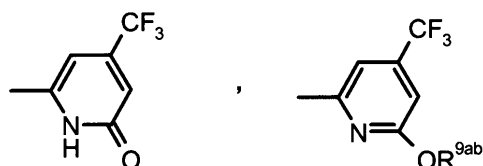
30

[ 式中、 $R^{9y}$ 、 $R^{9z}$  及び  $R^{9aa}$  は H を表す ]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物に関しては、式 I の化合物に対応するが、 $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が - C N を表す化合物と、ヒドロキシルアミンとの反応、そして次に  $SOCl_2$ 、 $R^j - OC(O)Cl$  [ 式中、 $R^j$  は  $C_1 \sim 6$  アルキル基を表す ] 又はチオカルボニルジイミダゾールとの反応 ;

( x i i )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が以下の基 :

40



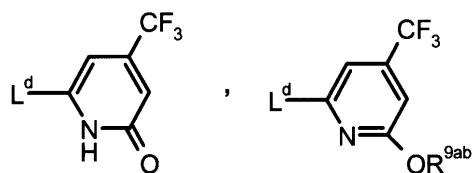
[ 式中、 $R^{9ab}$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物に関しては、式 X I V [ 式中、 $L^5$  及び  $L^{5a}$  の少なくとも 1 つはアルカリ金属基、- M g - ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は脱離基、又はその保護された誘導体を表し、他方は -  $L^1$  -  $Y^1$  又は -  $L^{1a}$  -  $Y^{1a}$  ( 適宜に ) を表してもよく、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は請求項 1 で定義さ

50

れたとおりである]

の化合物と、式 X V I a 又は X V I b :



XVIa

XVIb

10

[ 式中、 $R^{a\ b}$  は請求項 1 で定義されたとおりであり、そして  $L^d$  は ( 適宜に ) アルカリ金属基、 $-Mg-$  ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は脱離基、又はその保護された誘導体を表す ]

の化合物との反応 ;

( x i i i )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1\ a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1\ a}$  が  $-C(O)OR^{9\ b}$  [ 式中、 $R^{9\ b}$  は H である ] を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義されたとおりであるが、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5\ a}$  ( 適宜に ) が、

( I ) アルカリ金属 ; 又は

( I I )  $-Mg-$  ハロゲン化物

20

のいずれかを表す式 X I V の化合物と、二酸化炭素との反応、それに続いて当業者に公知の標準的な条件下での酸性化 ;

( x i v )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1\ a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1\ a}$  が  $-C(O)OR^{9\ b}$  を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義されたとおりであるが、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5\ a}$  ( 適宜に ) が適切な脱離基である式 X I V の対応する化合物と CO ( 又は CO の適切な供給源である試薬 ) との、式 X V I I :



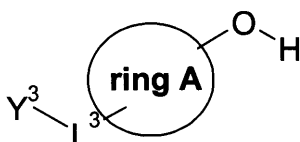
XVII

30

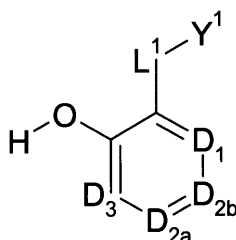
[ 式中、 $R^{9\ b}$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物の存在下での反応 ;

( x v ) 式 X V I I I 又は X I X :



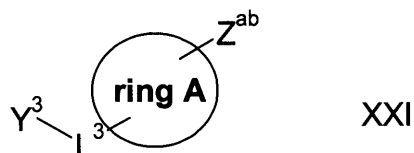
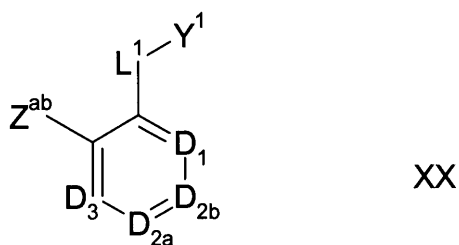
XVIII



XIX

40

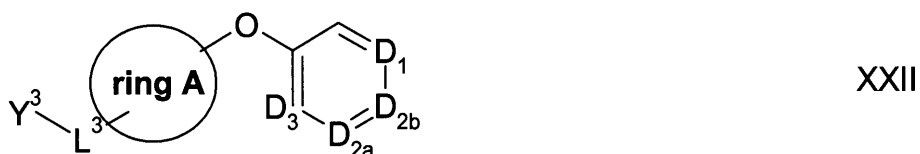
の化合物のいずれかと、それぞれ式 X X 又は X X I :



10

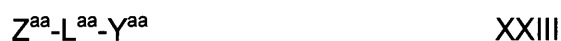
[ 式中 ( すべての場合に )、 $Z^{ab}$  は適切な脱離基を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^1$ 、 $Y^1$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
の化合物との反応 ;

( x v i )  $L^1$  又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が  $C_{1-6}$  アルキレンを表し、そして  $Y^1$  及び、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が好ましくは  $-C(O)OR^{9b}$  [ 式中、 $R^{9b}$  は水素以外である ] を表す式 I の化合物に関しては、式 XXII :



20

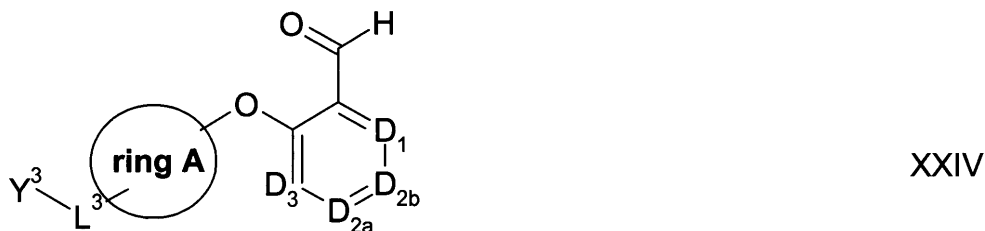
[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
の化合物と、式 XXIII :



[ 式中、 $L^{aa}$  は  $C_{1-6}$  アルキレンを表し、 $Y^{aa}$  は請求項 1 で定義された  $Y^1$  ( 又は  $Y^{1a}$  ) を表し、そして  $Z^{aa}$  は脱離基を表す ]  
の化合物との反応 ;

30

( x v i i )  $L^1$  が  $-CH=CH-$  を表す式 I の化合物に関しては、式 XXIV :



40

[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
の化合物と、式 XXV :



の化合物等との反応、又は式 XXVI :

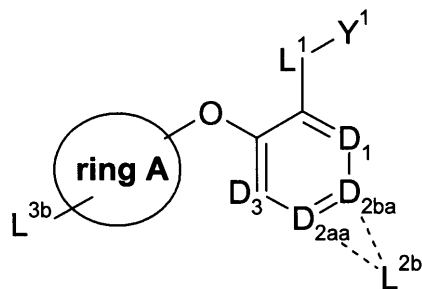


[ 式中 ( 両方の場合に )、 $Y^1$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]  
の化合物との反応 ;

50



(xviii)  $L^2$  及び / 又は  $L^3$  が  $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$  [ 式中、 $A^{17}$  は  $-N(R^w)-$  又は  $-N(R^w)SO_2-$  を表す ] を表す式 I の化合物に関しては、式 XXVII :

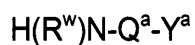


XXVII

10

[ 式中、 $D_{2aa}$  及び  $D_{2ba}$  の一方は  $D_2$  を表し、他方は  $-C(-L^{2b})=$  を表し、 $L^{2b}$  は  $-(CH_2)_p-C(O)OH$  又は  $-L^2-Y^2$  を表し、 $L^{3b}$  は  $-(CH_2)_p-C(O)OH$  又は  $-L^3-Y^3$  を表し、但し、 $L^{2b}$  及び  $L^{3b}$  の少なくとも1つは  $-(CH_2)_p-C(O)OH$  を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の対応する化合物又はその保護された誘導体と、式 XXVIII :



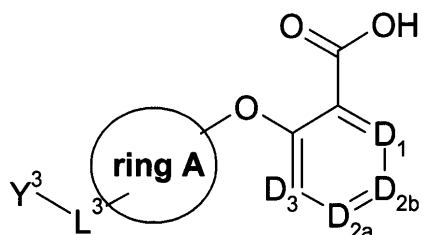
XXVIII

20

[ 式中、 $Q^a$  は直接結合又は  $-S(O)_2-$  を表し、そして  $R^w$  及び  $Y^a$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の化合物との反応 ;

(xix)  $L^1-Y^1$  が  $-C(O)N(H)SO_2R^{9a}$  を表す式 I の化合物に関しては、式 XXIX :



XXIX

30

[ 式中、A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の対応する化合物と、式 XXX :



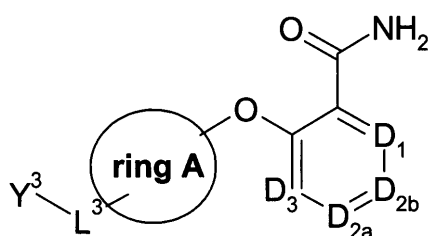
XXX

40

[ 式中、 $R^{9a}$  は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の化合物との反応、又は式 XXIX の化合物のカルボン酸基の対応する塩化アシルへの変換、それに続いてその塩化アシルと式 XXX の化合物との反応 ;

(xx)  $L^1-Y^1$  が  $-C(O)N(H)SO_2R^{9a}$  を表す式 I の化合物に関しては、式 XXXI :



XXXI

[ 式中、A、D<sub>1</sub>、D<sub>2a</sub>、D<sub>2b</sub>、D<sub>3</sub>、L<sup>3</sup> 及び Y<sup>3</sup> は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の対応する化合物と、式 XXXII :



XXXII

[ 式中、R<sup>9a</sup> は請求項 1 で定義されたとおりである ]

の化合物との反応 ;

( x x i ) L<sup>2</sup> 又は L<sup>3</sup> が - N ( H ) - C H<sub>2</sub> - を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義された式 III の化合物の、式 XXXIII :



XXXIII

[ 式中、Y<sup>a</sup> は前記方法 ( i i ) で定義されたとおりである ]

の化合物による還元的アミノ化

を含む方法。

【請求項 3 2】

請求項 2 1 で定義された医薬製剤の製造のための方法であって、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合することを含む方法。

【請求項 3 3】

請求項 2 8 から 3 0 のいずれか一項で定義された組合せ製品の製造のための方法であって、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項で定義されるが、前記但し書きを伴わない式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、呼吸器疾患及び / 又は炎症の治療において有用な別の治療薬、並びに少なくとも 1 つの医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ロイコトリエン C<sub>4</sub> のようなロイコトリエン類の生成の阻害剤として有用である、新規の医薬的に有用な化合物に関する。前記化合物は、呼吸器疾患及び / 又は炎症性疾患の治療において潜在的に有用である。本発明はまた、薬剤としてのそのような化合物の使用、それらを含む医薬組成物、及びそれらの生成のための合成経路に関する。

【背景技術】

【0002】

アラキドン酸は身体において必須の脂肪酸であり、細胞膜中に貯蔵されている。それらは、例えば炎症の場合には、メディエーターに変換され得、そのうちの一部は有益な特性を有し、また別の一部は有害であることが知られている。そのようなメディエーターは、ロイコトリエン類 ( 5 位の炭素への分子酸素の挿入を触媒することによって働く、5 - リポキシゲナーゼ ( 5 - L O ) の作用によって形成される ) 及びプロスタグランジン類 ( シクロオキシゲナーゼ ( C O X ) の作用によって形成される ) を含む。これらの代謝産物の作用並びにそれらを形成する生物学的プロセスを阻害する薬剤の開発に向けて多大な努力が為されてきた。

【0003】

10

20

30

40

50

ロイコトリエン類の中で、ロイコトリエン (LT) B<sub>4</sub> は強力な前炎症性メディエーターであることが公知であり、一方システインル含有ロイコトリエン類 C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub> 及び E<sub>4</sub> (CysLT) は、主として非常に強い気管支収縮剤であり、従って喘息の病理生物学に関係づけられてきた。また、CysLT が炎症機構において役割を果たすことも示唆されてきた。CysLT の生物学的活性は、CysLT<sub>1</sub> 及び CysLT<sub>2</sub> と称される 2 つの受容体を介して媒介されるが、付加的な CysLT 受容体の存在も提案されている。ロイコトリエン受容体アンタゴニスト類 (LTRA) が喘息の治療のために開発されたが、それらはしばしば CysLT<sub>1</sub> に対して高度に選択的である。両方の CysLT 受容体の活性を低下させることができれば、喘息の良好な管理、そしておそらく COPD の良好な管理も達成され得るとの仮説が立てられる。これは、非選択的な LTRA を開発することによって実現され得るが、また CysLT の合成に関与するタンパク質、例えば酵素の活性を阻害することによっても達成でき、5-Lipoxygenase (5-LO) 及び 5-Lipoxygenase-activating protein (FLAP) 及びロイコトリエン C<sub>4</sub> シンターゼが挙げられる。しかし、5-LO 又は FLAP 阻害剤は同時に LT B<sub>4</sub> の形成も低下させる。喘息におけるロイコトリエン類に関する総説については、H. - E. Claesson and S. - E. Dahlén J. Internal Med. 245, 205 (1999) 参照。

10

20

30

40

50

#### 【0004】

本質的に炎症性である又は炎症性成分を有する多くの疾患 / 障害が存在する。炎症状態の既存治療に関連する主要な問題の 1 つは、効果の欠如及び / 又は副作用 (実際の又は認識されているもの) の発生率である。

#### 【0005】

喘息は先進工業国の成人人口の 6 % ~ 8 % が罹患する慢性炎症性疾患である。小児では、発生率はさらに高く、ほとんどの国で 10 % に近い。喘息は、15 歳以下の小児の入院の最も一般的な原因である。

#### 【0006】

喘息の治療レジメンは状態の重症度に基づく。軽度の症例は未治療のままであるか、又は吸入 - アゴニストで治療されるだけである。より重症の喘息を有する患者は、典型的には抗炎症性化合物で定期的に治療される。

#### 【0007】

喘息のかなりの過少治療が存在し、これは、少なくとも一部には、既存の維持療法 (主として吸入コルチコステロイド類) に関して認識されている危険性に起因する。これらには、無用の罹病率及び死亡率を生じさせる、小児における成長遅滞及び骨塩量密度の低下の危険性が含まれる。ステロイド類に代わるものとして、LTRA が開発された。これらの薬剤は経口的に投与し得るが、吸入ステロイドよりもかなり有効性が低く、通常、気道炎症を十分に抑制しない。

#### 【0008】

この要因が組み合わさって、すべての喘息患者の少なくとも 50 % は不十分にしか治療されていないという事態を招いている。

#### 【0009】

過少治療の同様のパターンがアレルギー疾患に関しても存在し、多くの一般的な状態を治療するために薬剤が利用可能であるが、顕性の副作用を考慮して十分には使用されていない。鼻炎、結膜炎及び皮膚炎はアレルギー要素を有し得るが、基礎となるアレルギーが存在しない場合でも生じることがある。実際に、このクラスの非アレルギー状態は多くの症例において治療がより困難である。

#### 【0010】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、世界の人口の 6 % ~ 8 % が罹患する一般的な疾患である。この疾患は潜在的に致死性であり、この状態による罹病率及び死亡率はかなりの割合にのぼる。現在、COPD の経過を変えることができる公知の薬理学的治療法は存在しない。

#### 【0011】

挙げられる他の炎症性疾患は以下を含む：

(a) 肺線維症（これはCOPDほど一般的ではないが、極めて予後不良の重篤な疾患である。治癒的な治療法は存在しない）；

(b) 炎症性腸疾患（高い罹病率を有する疾患の群。目下のところ、そのような疾患の対症療法しか利用可能ではない）；並びに

(c) 関節リウマチ及び変形性関節症（関節の一般的な身体障害性炎症性疾患。現在、治癒的な治療法は存在せず、ある程度有効な対症療法だけがそのような状態の管理のために利用できる）。

#### 【0012】

炎症はまた、痛みの一般的な原因でもある。炎症性疼痛は、感染、手術又は他の外傷などの多くの理由から起こり得る。さらに、いくつかの悪性疾患は、患者の総体的な症状を増悪する炎症成分を有することが公知である。

#### 【0013】

そこで、呼吸器及び／又は炎症性疾患のための新しい及び／又は代替的な治療は、前述した患者群のすべてにとって有益である。特に、実際の又は認識されている副作用を伴わずに、炎症性疾患、中でも喘息及びCOPDを治療することができる有効な抗炎症薬に対する現実的な、実質上満たされていない臨床的必要性が存在する。

#### 【0014】

本明細書における、明らかに先行して公表された資料の列挙又は考察は、必ずしもその資料が技術水準の一部である又は通常の一般的知識であることの承認と解釈されるべきではない。

#### 【0015】

様々なポリマーが、S. B. Lee et al. による学術論文、Polymer 47 (2006), 6606 - 6621及びH. R. Kricheldorf et al. による学術論文、Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry (1994), 32 (2), 355 - 62並びに日本特許出願第JP 2006 - 176495号に開示されている。しかし、これらの資料において、その中で開示される化合物が薬剤として有用であり得るとの言及はない。

#### 【0016】

H. Liebermann et al. による学術論文、Justus Liebig's Annalen der Chemie (1934), 513, 156 - 79は、いくつかのビアリール化合物を含む様々な化合物の合成を開示する。ドイツ特許出願は、エステル交換反応の触媒として有用であり得、ビアリールフェノールを含む様々なフェノールから製造され得る、様々なホスホニウムフェノレートの合成を開示する。さらに、国際公開公報第WO 02 / 062870号は、潜在的に良好な色相及び溶融特性を有する様々なポリカーボネートを開示する。しかし、これらの資料のいずれにおいても、その中で開示される化合物が薬剤として有用であり得るとの言及はない。

#### 【0017】

国際公開公報第WO 2007 / 113337号は、HIV gp41の6 - ヘリックス束の形成を測定するために用いられる、蛍光ベースの試験系を開示する。カルボン酸基がビアリールコアの結合点に対してメタである様々なビアリール化合物がそのような試験の対象であった。さらに国際公開公報第WO 03 / 075907号は、哺乳動物宿主細胞へのHIVウイルスの侵入過程を阻害するのに有用であり得る様々なビアリール化合物を開示する。しかし、これらの資料のいずれにおいても、ビアリール環系の結合点に対してオルトであるカルボン酸（又はその変異体）が存在するビアリール化合物についての言及はない。さらに、その中で開示される化合物が炎症の治療において有用であり得るとの言及はない。

#### 【0018】

国際公開公報第WO 2005 / 075410号は、薬剤としての使用のための様々な化

10

20

30

40

50

合物を開示する。しかし、この資料は、各々の芳香環が別の芳香族基でさらに置換されている（直接又はリンカー基を介して）ビアリール環系を開示していない。

【0019】

米国特許出願第US2005/0014169号及び国際公開公報第WO2004/076640号はどちらも、ヌクレアーゼ阻害剤として働き得る様々なビアリール化合物を開示しており、後者の資料はさらに、その中で開示される化合物が癌の治療において有用であり得ると述べている。しかし、どちらの資料においても、ビアリールコアの結合点に対してオルトであるカルボン酸（又はその変異体）が存在するビアリール化合物についての言及はなく、またその中で開示される化合物が炎症の治療において有用であり得るとの言及もない。

10

【0020】

国際公開公報第WO2006/125593号及び欧州特許出願第EP 1 113 000号はどちらも、炎症の治療において潜在的に使用し得る化合物を開示する。しかし、前者の資料は主として、芳香族基でさらに置換されていないビアリール環系に関するものであり、また後者は主として、シクロアルキルアミド部分を含むが、カルボン酸基又はそのアイソスターを含まないビアリール化合物に関する。

【0021】

国際公開公報第WO2007/113254号、同第WO2005/053609号、同第WO01/066098号、同第WO2006/104957号、同第WO2006/055625号、同第WO2005/042520号及び同第WO01/023347号並びに米国特許出願第US6,251,917号、同第US2004/0229891号、同第US2004/0082641号、同第US2005/0277640号及び同第US2007/0066660号はすべて、様々なビアリール化合物を開示する。しかし、これらの資料のいずれもが、その中で開示される化合物がLTC<sub>4</sub>シンターゼの阻害剤として有用であり得、従って炎症の治療において使用し得ることには言及していない。

20

【0022】

米国特許出願第US2004/0209882号は、病態生理学的状態を治療するのに有用であり得る、様々な方法及びトリアジン化合物の組成物を開示する。しかし、この資料において、その芳香族基の各々が別の芳香族基でさらに置換されている、酸素原子で連結された2つの芳香族基についての具体的な開示はない。

30

【0023】

日本特許公報第JP 3056431号は、炎症性疾患（例えば関節炎）を治療するのに有用であり得る、炭素、酸素又は硫黄原子によって連結された2つのフェニル基を含む化合物を開示する。しかし、この資料において、その芳香族基の各々が別の芳香族基でさらに置換されている、酸素又は硫黄原子で連結された2つの芳香族基についての具体的な開示はない。

【0024】

国際公開公報第WO2009/030887号は、LTC<sub>4</sub>阻害剤としての使用のための様々な化合物を開示する。しかし、その資料の中に、ヘテロ原子を介して連結されたビアリール化合物についての言及はない。未公開国際特許出願第PCT/GB2009/000966号は、2つの芳香族基が酸素原子で共に連結されてもよい様々な化合物を開示する。しかし、この資料は主として、それらの芳香環の1つがカルボン酸基（又はそのアイソスター）によりメタ位で（リンカー基に対して）置換されている化合物に関する。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0025】

【特許文献1】日本特許出願第JP 2006-176495号

【特許文献2】国際公開公報第WO02/062870号

【特許文献3】国際公開公報第WO2007/113337号

【特許文献4】国際公開公報第WO03/075907号

50

- 【特許文献 5】国際公開公報第 WO 2005 / 075410 号  
 【特許文献 6】米国特許出願第 US 2005 / 0014169 号  
 【特許文献 7】国際公開公報第 WO 2004 / 076640 号  
 【特許文献 8】国際公開公報第 WO 2006 / 125593 号  
 【特許文献 9】欧州特許出願第 EP 1 113 000 号  
 【特許文献 10】国際公開公報第 WO 2007 / 113254 号  
 【特許文献 11】国際公開公報第 WO 2005 / 053609 号  
 【特許文献 12】国際公開公報第 WO 01 / 066098 号  
 【特許文献 13】国際公開公報第 WO 2006 / 104957 号  
 【特許文献 14】国際公開公報第 WO 2006 / 055625 号  
 【特許文献 15】国際公開公報第 WO 2005 / 042520 号  
 【特許文献 16】国際公開公報第 WO 01 / 023347 号  
 【特許文献 17】米国特許出願第 US 6, 251, 917 号  
 【特許文献 18】米国特許出願第 US 2004 / 0229891 号  
 【特許文献 19】米国特許出願第 US 2004 / 0082641 号  
 【特許文献 20】米国特許出願第 US 2005 / 0277640 号  
 【特許文献 21】米国特許出願第 US 2007 / 0066660 号  
 【特許文献 22】米国特許出願第 US 2004 / 0209882 号  
 【特許文献 23】日本特許公報第 JP 3056431 号  
 【特許文献 24】国際公開公報第 WO 2009 / 030887 号  
 【特許文献 25】未公開国際特許出願第 PCT / GB 2009 / 000966 号

10

20

【非特許文献】

【0026】

【非特許文献 1】S. B. Lee et al. による学術論文、Polymer 47 (2006), 6606 - 6621

【非特許文献 2】H. R. Kricheldorf et al. による学術論文、Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry (1994), 32 (2), 355 - 62

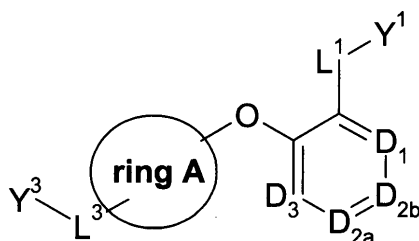
【非特許文献 3】H. Liebermann et al. による学術論文、Justus Liebig's Annalen der Chemie (1934), 513, 156 - 79

30

【発明の概要】

【0027】

本発明によれば、式 I :



40

[ 式中、

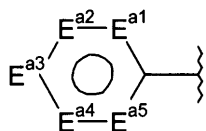
$D_{2a}$  及び  $D_{2b}$  のいずれか一方は  $D_2$  を表し、他方は  $-C(-L^2-Y^2)=$  を表し ;

$D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  の各々は、それぞれ  $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$  及び  $-C(R^{1c})=$  を表すか、又は  $D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  の各々は、選択的に且つ独立して  $-N=$  を表し ;

環 A は、

環 I )

50



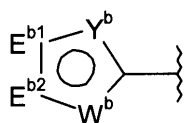
$E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  の各々は、それぞれ  $-C(R^{2a})=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$  及び  $-C(R^{2e})=$  を表すか、又は  $E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  の各々は、選択的に且つ独立して  $-N=$  を表し；

$R^{2a}$  及び  $R^{2e}$  は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は  $X^1$  から選択される置換基を表し；

$R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  及び  $R^{2d}$  の 1 つは、必須の  $-L^3-Y^3$  基を表し、その他は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は  $X^1$  から選択される置換基を表す；

環 I I )

10



$E^{b1}$  及び  $E^{b2}$  は、それぞれ  $-C(R^{3a})=$  及び  $-C(R^{3b})=$  を表し；

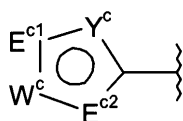
$Y^b$  は、 $-C(R^{3c})=$  又は  $-N=$  を表し；

$W^b$  は、 $-N(R^{3d})-$ 、 $-O-$  又は  $-S-$  を表し；

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  及び、存在する場合は、 $R^{3c}$  及び  $R^{3d}$  の 1 つは、必須の  $-L^3-Y^3$  基を表し、残りの  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  及び（存在する場合は） $R^{3c}$  置換基は、水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は  $X^2$  から選択される置換基を表し、そして残りの  $R^{3d}$  置換基（存在する場合は）は、水素、又は  $R^{z1}$  から選択される置換基を表す；又は

環 I I I )

20



$E^{c1}$  及び  $E^{c2}$  の各々は、それぞれ  $-C(R^{4a})=$  及び  $-C(R^{4b})=$  を表し；

$Y^c$  は、 $-C(R^{4c})=$  又は  $-N=$  を表し；

$W^c$  は、 $-N(R^{4d})-$ 、 $-O-$  又は  $-S-$  を表し；

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$  及び、存在する場合は、 $R^{4c}$  及び  $R^{4d}$  の 1 つは、必須の  $-L^3-Y^3$  基を表し、残りの  $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$  及び（存在する場合は） $R^{4c}$  置換基は、水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は  $X^3$  から選択される置換基を表し、そして残りの  $R^{4d}$  置換基（存在する場合は）は、水素、又は  $R^{z2}$  から選択される置換基を表す；

を表し、

$R^{z1}$  及び  $R^{z2}$  は、独立して  $Z^{1a}$  から選択される基を表し；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  及び  $R^{1c}$  は、独立して水素、 $Z^{2a}$  から選択される基、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$  を表し；

$X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立して  $Z^{2a}$  から選択される基、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6i})$

30

40

50

$R^b$ 、 $-N(R^d)C(O)R^c$ 、 $-N(R^e)C(O)N(R^d)R^7$   
 $d$ 、 $-N(R^f)C(O)OR^e$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2N$   
 $(R^f)R^7$ 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)N(R^g)R^7$ 、 $-OS(O)_2R^5$   
 $i$ 、 $-N(R^k)S(O)_2R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)OR^5$  又は  
 $-OS(O)_2N(R^i)R^7$  を表し；

$Z^a$  及び  $Z^a$  は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、 $-R^a$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)N(R^a)R^7$ 、 $-S(O)_mR^5$  又は  $-S(O)_2N(R^h)R^7$  を表し；

$R^b \sim R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^5$ 、 $R^a \sim R^i$ 、 $R^7$ 、 $R^b$ 、 $R^d$ 、及び  $R^f \sim R^i$  は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、H 若しくは  $R^a$  を表すか；又は

$R^a$  と  $R^7$ 、 $R^b$  と  $R^b$ 、 $R^d$  と  $R^d$ 、 $R^f$  と  $R^f$ 、 $R^g$  と  $R^g$ 、 $R^h$  と  $R^h$  若しくは  $R^i$  と  $R^i$  の対のいずれかは、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合により F、Cl、=O、 $-OR^h$  及び  $R^a$  から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換されており；

$R^i$ 、 $R^5$  及び  $R^5$  は、独立して  $R^a$  を表し；

$R^a$  は、本明細書中で使用される各々の場合に、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、=O、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-S(O)_2N(R^e)R^f$  及び  $-OS(O)_2N(R^g)R^h$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

$n$  は 0、1 又は 2 を表し；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  及び  $R^g$  は、独立して H 又は、場合によりハロ、=O、 $-OR^{1a}$ 、 $-N(R^{2a})R^{2b}$  及び  $-S(O)_2-M^1$  から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

$R^c$ 、 $R^f$  及び  $R^h$  は、独立して H、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$  又は、場合により F、Cl、=O、 $-OR^{3a}$ 、 $-N(R^{4a})R^{4b}$  及び  $-S(O)_2-M^2$  から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表すか；又は

$R^b$  と  $R^c$ 、 $R^e$  と  $R^f$  若しくは  $R^g$  と  $R^h$  は、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合により、F、Cl、=O、又は場合により =O 及びフルオロから選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-3}$  アルキルから選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

$M^1$  及び  $M^2$  は、独立して  $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$  又は  $-N(R^{5a})R^{5b}$  を表し；

$R^{1a}$  及び  $R^{3a}$  は、独立して H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$  又は  $-CHF_2$  を表し；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$  及び  $R^{5b}$  は、独立して H、 $-CH_3$  又は  $-CH_2CH_3$  を表し；

$Y^1$  及び  $Y^1$  は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、 $-N(H)S(O)_2R^9$ 、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_3R^9$ 、 $-P(O)(OR^9)_2$ 、 $-P(O)(OR^9)N(R^{10f})R^9$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^9)_2$ 、 $-B(OR^9)_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^9$  又は以下の基：

10

20

30

40





50

ONO<sub>2</sub>又は-A<sup>1</sup>-R<sup>16a</sup>を表し；

[式中、A<sup>1</sup>は、単結合又は-C(O)A<sup>2</sup>-、-S-、-S(O)<sub>r</sub>A<sup>3</sup>-、-N(R<sup>17a</sup>)A<sup>4</sup>-若しくは-OA<sup>5</sup>-から選択されるスペーサー基を表し；

A<sup>2</sup>は、単結合、-O-、-N(R<sup>17b</sup>)-又は-C(O)-を表し；

A<sup>3</sup>は、単結合、-O-又は-N(R<sup>17c</sup>)-を表し；

A<sup>4</sup>及びA<sup>5</sup>は、独立して単結合、-C(O)-、-C(O)N(R<sup>17d</sup>)-、-C(O)O-、-S(O)<sub>r</sub>-又は-S(O)<sub>r</sub>N(R<sup>17e</sup>)-を表す]

Z<sup>1</sup>は、本明細書中使用される各々の場合に、=O、=S、=NOR<sup>16b</sup>、=NS(O)<sub>2</sub>N(R<sup>17f</sup>)R<sup>16c</sup>、=NCN又は=C(H)NO<sub>2</sub>を表し；

Bは、本明細書中使用される各々の場合に；

I)その両方が場合によりG<sup>2</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

II)その両方が場合によりG<sup>2</sup>及び/又はZ<sup>2</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、C<sub>1</sub>~8アルキル又はヘテロシクロアルキル基；又は

III)G<sup>2</sup>基

を表し；

G<sup>2</sup>は、本明細書中使用される各々の場合に、ハロ、シアノ、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-ONO<sub>2</sub>又は-A<sup>6</sup>-R<sup>18a</sup>を表し；

[式中、A<sup>6</sup>は、単結合又は-C(O)A<sup>7</sup>-、-S-、-S(O)<sub>r</sub>A<sup>8</sup>-、-N(R<sup>19a</sup>)A<sup>9</sup>-若しくは-OA<sup>10</sup>-から選択されるスペーサー基を表し；

A<sup>7</sup>は、単結合、-O-、-N(R<sup>19b</sup>)-又は-C(O)-を表し；

A<sup>8</sup>は、単結合、-O-又は-N(R<sup>19c</sup>)-を表し；

A<sup>9</sup>及びA<sup>10</sup>は、独立して単結合、-C(O)-、-C(O)N(R<sup>19d</sup>)-、-C(O)O-、-S(O)<sub>r</sub>-又は-S(O)<sub>r</sub>N(R<sup>19e</sup>)-を表す]

Z<sup>2</sup>は、本明細書中使用される各々の場合に、=O、=S、=NOR<sup>18b</sup>、=NS(O)<sub>2</sub>N(R<sup>19f</sup>)R<sup>18c</sup>、=NCN又は=C(H)NO<sub>2</sub>を表し；

R<sup>16a</sup>、R<sup>16b</sup>、R<sup>16c</sup>、R<sup>17a</sup>、R<sup>17b</sup>、R<sup>17c</sup>、R<sup>17d</sup>、R<sup>17e</sup>、R<sup>17f</sup>、R<sup>18a</sup>、R<sup>18b</sup>、R<sup>18c</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>19b</sup>、R<sup>19c</sup>、R<sup>19d</sup>、R<sup>19e</sup>及びR<sup>19f</sup>は、独立して、

i)水素；

ii)その両方が場合によりG<sup>3</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

iii)その両方が場合によりG<sup>3</sup>及び/又はZ<sup>3</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、C<sub>1</sub>~8アルキル又はヘテロシクロアルキル基から選択されるか；又は

R<sup>16a</sup>~R<sup>16c</sup>とR<sup>17a</sup>~R<sup>17f</sup>、及び/又はR<sup>18a</sup>~R<sup>18c</sup>とR<sup>19a</sup>~R<sup>19f</sup>のいずれかの対は、例えば同じ原子上又は隣接原子上に存在する場合、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により1~3個のヘテロ原子及び/又は1~3の二重結合を含む、さらなる3~8員環を形成してもよく、前記環は、場合によりG<sup>3</sup>及び/又はZ<sup>3</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されており；

G<sup>3</sup>は、本明細書中使用される各々の場合に、ハロ、シアノ、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-ONO<sub>2</sub>又は-A<sup>11</sup>-R<sup>20a</sup>を表し；

[式中、A<sup>11</sup>は、単結合又は-C(O)A<sup>12</sup>-、-S-、-S(O)<sub>r</sub>A<sup>13</sup>-、-N(R<sup>21a</sup>)A<sup>14</sup>-若しくは-OA<sup>15</sup>-から選択されるスペーサー基を表し；

A<sup>12</sup>は、単結合、-O-、-N(R<sup>21b</sup>)-又は-C(O)-を表し；

A<sup>13</sup>は、単結合、-O-又は-N(R<sup>21c</sup>)-を表し；

A<sup>14</sup>及びA<sup>15</sup>は、独立して単結合、-C(O)-、-C(O)N(R<sup>21d</sup>)-、-C(O)O-、-S(O)<sub>r</sub>-又は-S(O)<sub>r</sub>N(R<sup>21e</sup>)-を表す]

Z<sup>3</sup>は、本明細書中使用される各々の場合に、=O、=S、=NOR<sup>20b</sup>、=NS

10

20

30

40

50

(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2 1 f</sup>)R<sup>2 0 c</sup>、=NCN又は=C(H)NO<sub>2</sub>を表し；

各々のrは、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、1又は2を表し；

R<sup>2 0 a</sup>、R<sup>2 0 b</sup>、R<sup>2 0 c</sup>、R<sup>2 1 a</sup>、R<sup>2 1 b</sup>、R<sup>2 1 c</sup>、R<sup>2 1 d</sup>、R<sup>2 1 e</sup>及びR<sup>2 1 f</sup>は、独立して、

i) 水素；

ii) その両方の基が、場合によりハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、-N(R<sup>2 2 a</sup>)R<sup>2 3 a</sup>、-OR<sup>2 2 b</sup>及び=Oから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル又はヘテロシクロアルキル基；並びに

iii) その両方が、場合によりハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル（場合により=O、フルオロ及びクロロから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R<sup>2 2 c</sup>)R<sup>2 3 b</sup>及び-OR<sup>2 2 d</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基

から選択されるか；又は

R<sup>2 0 a</sup>～R<sup>2 0 c</sup>とR<sup>2 1 a</sup>～R<sup>2 1 f</sup>のいずれかの対は、例えば同じ原子上又は隣接原子上に存在する場合、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により1～3個のヘテロ原子及び/又は1若しくは2の二重結合を含む、さらなる3～8員環を形成してもよく、前記環は、場合によりハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、-N(R<sup>2 2 e</sup>)R<sup>2 3 c</sup>、-OR<sup>2 2 f</sup>及び=Oから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L<sup>1</sup>及びL<sup>1 a</sup>は、独立して単結合又は、炭素原子のいずれか1つがQによって置換されてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレンを表し；

Qは、-C(R<sup>y 1</sup>)(R<sup>y 2</sup>)-、-C(O)-又は-O-を表し；

R<sup>y 1</sup>及びR<sup>y 2</sup>は、独立してH、F若しくはX<sup>4</sup>を表すか；又は

R<sup>y 1</sup>とR<sup>y 2</sup>は、共に連結して3～6員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合によりF、Cl、=O及びX<sup>5</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L<sup>2</sup>及びL<sup>3</sup>は、独立して単結合又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(R<sup>y 3</sup>)(R<sup>y 4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-A<sup>1 6</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)A<sup>1 7</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SC(R<sup>y 3</sup>)(R<sup>y 4</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)A<sup>2 1</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S(O)<sub>2</sub>A<sup>1 8</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>w</sup>)A<sup>1 9</sup>-若しくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OA<sup>2 0</sup>-から選択されるスペーサー基を表し、

[式中、A<sup>1 6</sup>は、単結合、-O-、-N(R<sup>w</sup>)-、-C(O)-又は-S(O)<sub>m</sub>-を表し；

A<sup>1 7</sup>、A<sup>1 8</sup>及びA<sup>2 1</sup>は、独立して単結合、-C(R<sup>y 3</sup>)(R<sup>y 4</sup>)-、-O-、-N(R<sup>w</sup>)-又は-N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>-を表し；

A<sup>1 9</sup>及びA<sup>2 0</sup>は、独立して単結合、-C(R<sup>y 3</sup>)(R<sup>y 4</sup>)-、-C(O)-、-C(O)C(R<sup>y 3</sup>)(R<sup>y 4</sup>)-、-C(O)N(R<sup>w</sup>)-、-C(O)O-、-S(O)<sub>2</sub>-又は-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>)-を表す]

p及びqは、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、0、1又は2を表し；

mは、本明細書中で使用される各々の場合に、0、1又は2を表し；

R<sup>y 3</sup>及びR<sup>y 4</sup>は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、H、F若しくはX<sup>6</sup>を表すか；又は

R<sup>y 3</sup>とR<sup>y 4</sup>は、共に連結して3～6員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合によりF、Cl、=O及びX<sup>7</sup>から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されており；

R<sup>w</sup>は、本明細書中で使用される各々の場合に、H又はX<sup>8</sup>を表し；

X<sup>4</sup>～X<sup>8</sup>は、独立してC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル（場合によりハロ、-CN、-N(R<sup>2 4 a</sup>)R<sup>2 5 a</sup>、-OR<sup>2 4 b</sup>、=O、アリール及びヘテロアリール（最後の2つの基は、場合によりハロ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル（場合によりフルオロ、クロロ及び=Oから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R<sup>2 4 c</sup>)R<sup>2 5 b</sup>及び-O

$R^{2\ 4\ d}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている) から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている)、アリール又はヘテロアリール(最後の 2 つの基は、場合によりハロ、 $C_1 \sim 4$  アルキル(場合によりフルオロ、クロロ及び  $=O$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている)、 $-N(R^{2\ 6\ a})R^{2\ 6\ b}$ 、 $-OR^{2\ 6\ c}$  及び  $-C(O)R^{2\ 6\ d}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている)を表し；

$R^{2\ 2\ a}$ 、 $R^{2\ 2\ b}$ 、 $R^{2\ 2\ c}$ 、 $R^{2\ 2\ d}$ 、 $R^{2\ 2\ e}$ 、 $R^{2\ 2\ f}$ 、 $R^{2\ 3\ a}$ 、 $R^{2\ 3\ b}$ 、 $R^{2\ 3\ c}$ 、 $R^{2\ 4\ a}$ 、 $R^{2\ 4\ b}$ 、 $R^{2\ 4\ c}$ 、 $R^{2\ 4\ d}$ 、 $R^{2\ 5\ a}$ 、 $R^{2\ 5\ b}$ 、 $R^{2\ 6\ a}$ 、 $R^{2\ 6\ b}$ 、 $R^{2\ 6\ c}$  及び  $R^{2\ 6\ d}$  は、独立して水素及び  $C_1 \sim 4$  アルキル(後者の基は、場合によりフルオロ、クロロ及び  $/$  又は  $=O$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている)から選択され；

但し、 $L^1$  が直接結合を表し； $Y^1$  が  $-C(O)OH$  を表し；環 A が環 I) を表し；

(I)  $D_1$ 、 $D_{2\ a}$  及び  $D_3$  がすべて  $-C(-COOH) =$  を表し； $D_{2\ b}$  が  $-C(-L^2 - Y^2) =$  を表し； $E^{a\ 1}$ 、 $E^{a\ 2}$ 、 $E^{a\ 4}$  及び  $E^{a\ 5}$  がすべて  $-C(H) =$  を表し； $E^{a\ 3}$  が  $-C(R^{2\ c}) =$  を表し； $R^{2\ c}$  が必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し； $L^2$  が  $-O-$  を表し； $Y^2$  が、A によって 4 位で置換されたフェニルを表し；A が、 $G^2$  によって 4 位で置換されたフェニルを表し； $L^3$  が直接結合を表し； $Y^3$  が、A によって 4 位で置換されたフェニルを表し；A が  $G^1$  を表す場合、 $G^1$  及び  $G^2$  は、両方ともにはドデシルオキシ、デシルオキシ、オクチルオキシ又はヘキシルオキシを表さず；

(II)  $D_1$  及び  $D_3$  がどちらも  $-C(H) =$  を表し； $D_{2\ a}$  が  $-C(-COOH) =$  を表し； $D_{2\ b}$  が  $-C(-L^2 - Y^2) =$  を表し； $E^{a\ 1}$ 、 $E^{a\ 4}$  及び  $E^{a\ 5}$  がすべて  $-C(H) =$  を表し； $L^2$  が  $-O-$  を表し；

(a)  $Y^2$  が、 $-O-CH_2-$  フェニルによって 3 位で及び  $-NO_2$  によって 4 位で置換されたフェニルを表し； $E^{a\ 3}$  が  $-C(NO_2) =$  を表し； $E^{a\ 2}$  が  $-C(R^{2\ b}) =$  を表し； $R^{2\ b}$  が必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し； $L^3$  が  $-OCH_2-$  を表す場合、 $Y^3$  は非置換フェニルを表さず；

(b)  $Y^2$  が、 $-S(O)_2-$  フェニルによって 4 位で置換されたフェニルを表し； $E^{a\ 2}$  が  $-C(H) =$  を表し； $E^{a\ 3}$  が  $-C(R^{2\ c}) =$  を表し； $R^{2\ c}$  が必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し； $L^3$  が  $-S(O)_2-$  を表す場合、 $Y^3$  は非置換フェニルを表さず；

(III)  $D_1$  及び  $D_3$  がどちらも  $-C(OH) =$  を表し； $D_{2\ a}$  が  $-C(-COOH) =$  を表し； $D_{2\ b}$  が  $-C(-L^2 - Y^2) =$  を表し； $L^2$  が  $-O-$  を表し； $E^{a\ 1}$ 、 $E^{a\ 2}$ 、 $E^{a\ 4}$  及び  $E^{a\ 5}$  がすべて  $-C(H) =$  を表し； $E^{a\ 3}$  が  $-C(R^{2\ c}) =$  を表し； $R^{2\ c}$  が必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し； $L^3$  が単結合を表す場合；

(a)  $Y^2$  が (4 - フェニル) フェニルを表すときには、 $Y^3$  は非置換フェニルを表さず；

(b)  $Y^2$  が [(4 - ヒドロキシ) フェニル] フェニルを表すときには、 $Y^3$  は 4 - ヒドロキシフェニルを表さず；

(IV)  $D_1$ 、 $D_{2\ a}$  及び  $D_3$  がすべて  $-C(H) =$  を表し； $D_{2\ b}$  が  $-C(-L^2 - Y^2) =$  を表し； $E^{a\ 2}$ 、 $E^{a\ 4}$  及び  $E^{a\ 5}$  がすべて  $-C(H) =$  を表し； $E^{a\ 3}$  が  $-C(R^{2\ c}) =$  を表し； $R^{2\ c}$  が必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し； $L^2$  及び  $L^3$  がどちらも  $-C(CH_3)_2-$  を表す場合、以下のときには  $Y^2$  及び  $Y^3$  は、両方ともには 4 - ヒドロキシフェニルを表さない；

(a)  $E^{a\ 1}$  が水素を表す；

(b)  $E^{a\ 1}$  が  $-C(-L^{1\ a} - Y^1) =$  を表し、そして  $-L^{1\ a} - Y^1$  が  $-COOH$  を表す]

の化合物又は医薬的に許容されるその塩が提供され、前記化合物及び塩は、本明細書中以下では「本発明の化合物」と称される。

#### 【0028】

医薬的に許容される塩は、酸付加塩及び塩基付加塩を含む。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、場合により溶媒中で又はその塩が不溶性である媒質中で、式 I の化

10

20

30

40

50

合物の遊離酸又は遊離塩基形態を1又はそれ以上の当量の適切な酸又は塩基と反応させ、続いて標準的な技術を使用して（例えば減圧、凍結乾燥又はろ過によって）前記溶媒又は前記媒質を除去することによって生成され得る。塩はまた、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、別の対イオンと交換することによっても調製され得る。

【0029】

本発明の化合物は二重結合を含んでもよく、従って各々個々の二重結合についてE（*entgegen*：反対側）及びZ（*zusammen*：同じ側）幾何異性体として存在し得る。すべてのそのような異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0030】

本発明の化合物はまた、互変異性を示してもよい。すべての互変異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0031】

本発明の化合物はまた、1又はそれ以上の不斉炭素原子を含んでもよく、従って光学異性及び/又はジアステレオ異性を示し得る。ジアステレオ異性体は、従来技術、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶化を使用して分離され得る。様々な立体異性体は、従来技術、例えば分別結晶化又はHPLC技術を使用して化合物のラセミ混合物又は他の混合物の分離によって単離され得る。あるいは、所望光学異性体は、ラセミ化若しくはエピマー化を引き起こさない条件下での適切な光学活性出発物質の反応によって（すなわち「キラルプール」法）、後程適切な段階で除去できる「キラル補助基」と適切な出発物質との反応によって、例えばホモキラル酸での、誘導体化（すなわち動力学的分割を含む分割）と、それに続くクロマトグラフィーなどの従来手段によるジアステレオマー誘導体の分離によって、又はすべて当業者に公知の条件下での適切なキラル試薬若しくはキラル触媒との反応によって生成され得る。すべての立体異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0032】

特に指定のない限り、本明細書で定義される $C_1 - q$ アルキル基及び $C_1 - q$ アルキレン基（ $q$ は範囲の上限である）は直鎖であってもよく、又は十分な数（すなわち、適宜に、少なくとも2若しくは3）の炭素原子が存在する場合は、分枝状及び/又は環状（従って、アルキルの場合は $C_3 - q$ シクロアルキル基を形成し、又はアルキレンの場合は $C_3 - q$ シクロアルキレン基を形成する）であってもよい。さらに、十分な数（すなわち少なくとも4）の炭素原子が存在する場合は、そのような基は部分的に環状であってもよい。さらに、特に指定のない限り、そのようなアルキル基はまた、飽和であってもよく、又は十分な数（すなわち少なくとも2）の炭素原子が存在する場合は、特に指定のない限り、不飽和であってもよい（例えば、アルキルの場合は $C_2 - q$ アルケニル若しくは $C_2 - q$ アルキニル基を形成し、又はアルキレンの場合は $C_2 - q$ アルケニレン若しくは $C_2 - q$ アルキニレン基を形成する）。アルキレン基の場合は、それらが非環状及び/又は直鎖状であることが好ましいが、飽和又は不飽和であってもよい。

【0033】

「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

【0034】

挙げることができるヘテロシクロアルキル基は、環系内の原子の少なくとも1個（例えば1～4個）が炭素以外（すなわちヘテロ原子）であり、そして環系内の原子の総数が3～12個（例えば5～10個）である非芳香族単環式及び二環式ヘテロシクロアルキル基（それらの基はさらに架橋されてもよい）を含む。さらに、そのようなヘテロシクロアルキル基は、飽和であってもよく、又は1若しくはそれ以上の二重結合及び/若しくは三重結合を含み、例えば $C_2 - q$ ヘテロシクロアルケニル（ $q$ は範囲の上限である）若しくは $C_7 - q$ ヘテロシクロアルキニル基を形成する不飽和であってもよい。挙げることができる $C_2 - q$ ヘテロシクロアルキル基は、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6

10

20

30

40

50

- アザピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタニル、6 - アザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル、8 - アザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル ( 2 , 5 - ジヒドロピロリルを含む )、ジオキサニル ( 1 , 3 - ジオキサニルを含む )、ジオキサニル ( 1 , 3 - ジオキサニル及び 1 , 4 - ジオキサニルを含む )、ジチアニル ( 1 , 4 - ジチアニルを含む )、ジチオラニル ( 1 , 3 - ジチオラニルを含む )、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、7 - オキサピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、6 - オキサピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] - オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ペリリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3 - スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジル ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジル及び 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジルなど )、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル ( 1 , 3 , 5 - トリチアニルを含む )、トロパニル等を含む。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適切な場合は、ヘテロ原子を含む環系内の任意の原子上に位置してもよい。さらに、置換基が別の環状化合物である場合、環状化合物は、ヘテロシクロアルキル基上の単一原子を介して結合し、いわゆる「スピロ」化合物を形成してもよい。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、(適切な場合は)ヘテロ原子(窒素原子など)を含む環系内の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介してもよい。ヘテロシクロアルキル基はまた、N - 又は S - 酸化形態であってもよい。

10

#### 【 0 0 3 5 】

20

誤解を避けるため、「二環式」という用語は(例えばヘテロシクロアルキル基に関して使用される場合)、二環系の2番目の環が1番目の環の2つの隣接原子の間に形成される基を指す。「架橋」という用語は(例えばヘテロシクロアルキル基に関して使用される場合)、2つの非隣接原子がアルキレン鎖又はヘテロアルキレン鎖(適宜に)のいずれかによって連結された単環式基又は二環式基を指す。

#### 【 0 0 3 6 】

挙げることができるアリール基は、 $C_{6-14}$  ( $C_{6-13}$  (例えば  $C_{6-10}$ ) など)アリール基を含む。そのような基は、単環式又は二環式であってもよく、6 ~ 14 個の環炭素原子を有し、その少なくとも1つの環は芳香族である。 $C_{6-14}$  アリール基は、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル及びフルオレニルなどの、フェニル、ナフチル等を含む。アリール基の結合点は、環系の任意の原子を介してもよい。しかし、アリール基が二環式又は三環式である場合、それらは、好ましくは芳香環を介して分子の残りの部分に連結される。

30

#### 【 0 0 3 7 】

挙げることができるヘテロアリール基は、5 ~ 14 (例えば 10) 員を有するものを含む。そのような基は、単環式、二環式又は三環式であってもよく、但し、環の少なくとも1つのは芳香族であり、環系内の原子の少なくとも1個(例えば 1 ~ 4 個)は炭素以外(すなわちヘテロ原子)である。挙げることができるヘテロアリール基は、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキサソリル ( 1 , 3 - ベンゾジオキサソリルを含む )、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル ( 2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾリルを含む )、ベンゾオキサジニル ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジニルを含む )、ベンゾオキサゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル ( 2 , 1 , 3 - ベンゾセレナジアゾリルを含む )、ベンゾチアジアゾリル ( 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾリルを含む )、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジル ( イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジル、イミダゾ [ 5 , 4 - b ] ピリジル及びイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジルを含む )、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアジオリル、イソチオクロマニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル ( 1 , 6 - ナフチリジニル又は、好ましくは 1 , 5 - ナフチリジニル及び 1 ,

40

50

8 - ナフチリジニルを含む)、オキサジアゾリル(1, 3, 4 - オキサジアゾリルを含む)、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フトラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル及び5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリニルを含む)、テトラヒドロキノリニル(1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル及び5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリニルを含む)、テトラゾリル、チアジアゾリル(1, 3, 4 - チアジアゾリルを含む)、チアゾリル、オキサゾロピリジル(オキサゾロ[4, 5 - b]ピリジル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジル及び、特にオキサゾロ[4, 5 - c]ピリジル及びオキサゾロ[5, 4 - c]ピリジルを含む)、チアゾロピリジル(チアゾロ[4, 5 - b]ピリジル、チアゾロ[5, 4 - b]ピリジル及び、特にチアゾロ[4, 5 - c]ピリジル及びチアゾロ[5, 4 - c]ピリジルを含む)、チオクロマニル、チエニル、トリアゾリル(1, 2, 3 - トリアゾリル及び1, 2, 4 - トリアゾリルを含む)等を含む。ヘテロアリール基上の置換基は、適切な場合は、ヘテロ原子を含む環系内の任意の原子上に位置してもよい。ヘテロアリール基の結合点は、(適切な場合は)ヘテロ原子(窒素原子など)を含む環系内の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介してもよい。しかし、ヘテロアリール基が多環式である場合、それらは、好ましくは芳香環を介して分子の残りの部分に連結される。ヘテロアリール基はまた、N - 又はS - 酸化形態であってもよい。

10

20

#### 【0038】

挙げることができるヘテロ原子は、リン、ケイ素、ホウ素、テルル、セレン及び、好ましくは酸素、窒素及び硫黄を含む。

#### 【0039】

疑わしさを避けるため、本発明の化合物における2又はそれ以上の置換基が同一であり得る場合、それぞれの置換基の実際の同一性はいかなる意味においても相互依存しない。例えば、2つの $X^1$ 基が存在し、どちらも $R^{5a}$ 、すなわち場合により前記で定義されたように置換された $C_{1-6}$ アルキル基を表す状況では、問題のアルキル基は同じであってもよく又は異なってもよい。同様に、基が本明細書中で定義される2以上の置換基によって置換されている場合、それらの個々の置換基の同一性は相互依存しているとはみなされない。例えば、 $-R^{5a}$ 及び $-C(O)R^{5b}$ を表す2つの $X^1$ 置換基が存在し、 $R^{5b}$ が $R^{5a}$ を表す場合、2つの $R^{5a}$ 基の同一性は相互依存しているとはみなされない。同様に、 $Y^2$ 又は $Y^3$ が、例えば $C_{1-8}$ アルキルに加えて $G^1$ によって置換されたアリール基を表し、後者の基が $G^1$ によって置換されている場合、2つの $G^1$ 基の同一性は相互依存しているとはみなされない。

30

#### 【0040】

疑わしさを避けるため、「 $R^{5a} \sim R^{5h}$ 」のような用語が本明細書中で使用される場合、これが $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 及び $R^{5h}$ を包括的に意味することは当業者に了解される。

#### 【0041】

疑わしさを避けるため、本明細書中で「 $R^5$ 基」という用語に言及する場合は、 $R^{5a} \sim R^{5k}$ 、 $R^{5m}$ 、 $R^{5n}$ 又は $R^{5p}$ のいずれか1つを意味する。

40

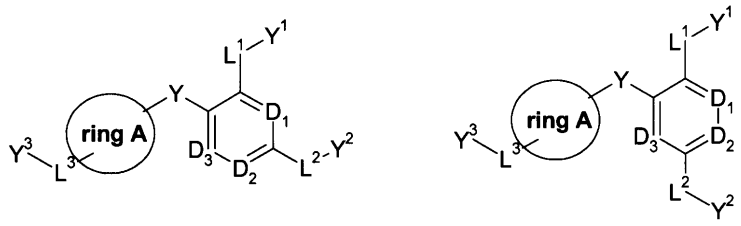
#### 【0042】

疑わしさを避けるため、本明細書中で「 $R^{16a} \sim R^{16c}$ と $R^{17a} \sim R^{17f} \dots$ のいずれかの対は共に連結して $\dots$ してもよい」と述べる場合は、 $R^{16a}$ 、 $R^{16b}$ 又は $R^{16c}$ のいずれか1つが $R^{17a}$ 、 $R^{17b}$ 、 $R^{17c}$ 、 $R^{17d}$ 、 $R^{17e}$ 又は $R^{17f}$ のいずれか1つと連結して、前記で定義された環を形成してもよいことを意味する。例えば、 $R^{16a}$ と $R^{17b}$ (すなわち $G^1$ 基が存在し、 $G^1$ が $-A^1-R^{16a}$ を表し、 $A^1$ が $-C(O)A^2$ を表し、そして $A^2$ が $-N(R^{17b})-$ を表す場合)又は $R^{16c}$ と $R^{17f}$ が共に連結して、それらが必然的に結合している窒素原子と共に前記で定義された環を形成してもよい。

50

## 【 0 0 4 3 】

疑わしさを避けるため、本発明の化合物は、式 I の以下の化合物：



10

のいずれかに関する。

## 【 0 0 4 4 】

当業者は、式 I の化合物中に必須の「 $-L^3-Y^3$ 」基が存在することを考慮して、例えば、環 A が環 I ) を表す場合、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$  及び  $-C(R^{2d})=$  [ 式中、関連する  $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  及び  $R^{2d}$  基のいずれか 1 つは必須の  $-L^3-Y^3$  基を表す ] の少なくとも 1 つが存在しなければならないことを認識する。

## 【 0 0 4 5 】

$L^1$  又は  $L^{1a}$  が、炭素原子のいずれか 1 つが Q で置換されている  $C_1 \sim 6$  アルキレンを表す場合、 $C_1 \sim 6$  アルキレン基は Q によって中断されていることが好ましい。すなわち、それは、 $-C_{q1}(\text{アルキレン})-Q-C_{q2}(\text{アルキレン})$  [ 式中、 $q1$  と  $q2$  の合計は 6 に等しく、但し、 $q1$  又は  $q2$  はどちらも 0 を表さない ] を表し得る。好ましくは、 $q1$  と  $q2$  の合計は 3 に等しい。

20

## 【 0 0 4 6 】

挙げることができる本発明の化合物は：

各々の  $r$  が、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、2 を表し；

$L^2$  及び  $L^3$  が、独立して、単結合又は  $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-A^{16}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}$ 、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-(CH_2)_p-SC(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}$  - 若しくは  $-(CH_2)_p-OA^{20}$  - から選択されるスペーサー基を表す

30

ものを含む。

## 【 0 0 4 7 】

挙げることができる本発明の化合物は、例えば：

$R^{5a}$  又は  $R^{8a} \sim R^{8h}$  が、場合により置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルを表す場合、好ましくは、それらは、アルキル基の末端位置において  $=O$  及び  $-OR^{8a}$  の両方、 $=O$  及び  $-OR^{11a}$  の両方又は  $=O$  及び  $-OR^{13a}$  の両方 (適宜に) では置換されていない (従って、例えば  $-C(O)OR^{8a}$ 、 $-C(O)OR^{11a}$  又は  $-C(O)OR^{13a}$  基を形成する)；

$R^{5a}$  又は  $R^{8a} \sim R^{8h}$  が、場合により置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルを表す場合、好ましくは、それらは、アルキル基の末端位置において  $=O$  及び  $-N(R^{8b})R^{8c}$  の両方、 $=O$  及び  $-N(R^{12a})R^{12b}$  の両方又は  $=O$  及び  $-N(R^{14a})R^{14b}$  の両方 (適宜に) では置換されていない (従って、例えば  $-C(O)N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-C(O)N(R^{12a})R^{12b}$  又は  $-C(O)N(R^{14a})R^{14b}$  基を形成する)；

40

本明細書中で定義されるアルキル基が 1 又はそれ以上のハロ原子で置換されている場合、ハロ原子は、好ましくはフルオロである

ものを含む。

## 【 0 0 4 8 】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 $D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  が、それぞれ  $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$  及び  $-C(R^{1c})=$  を表し、環 A が環 (I)

50



を表し、そして  $E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  が、それぞれ  $-C(R^{2a}) =$ 、 $-C(R^{2b}) =$ 、 $-C(R^{2c}) =$ 、 $-C(R^{2d}) =$  及び  $-C(R^{2e}) =$  を表す場合：

例えば  $Y^2$  及び  $Y^3$  がどちらもヘテロアリール（例えば 4 ~ 10 員ヘテロアリール）基を表すときには、 $L^1$  及び、存在する場合は、 $L^{1a}$  は、独立して単結合、炭素原子のいずれか 1 つが Q によって中断されている  $C_{1-6}$  アルキレン、又は炭素原子のいずれか 1 つが  $-C(O)$  - 又は  $-C(R^{y1})(R^{y2})$  - で置換されている  $C_{1-6}$  アルキレンを表す；

例えば  $Y^2$  及び  $Y^3$  がどちらもヘテロアリール基を表すときには、 $L^2$  及び  $L^3$  の両方ともが単結合を表すことはない  
ものを含む。

#### 【0049】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 $D_{2a}$  が  $D_2$  を表し、そして  $D_1$  及び  $D_2$  が、それぞれ  $-C(R^{1a}) =$  及び  $-C(R^{1b}) =$  を表す場合：

$R^{1a}$  及び / 又は  $R^{1b}$  は、 $-C(O)OR^{5c}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(CF_3)_2OH$  又は  $-S(O)_2N(R^{6h})R^{7h}$  を表さず（特に  $R^{1a}$  及び / 又は  $R^{1b}$  は  $-C(O)OR^{5c}$  を表さない）；

$R^{1a}$  及び / 又は  $R^{1b}$  は、独立して水素、 $Z^{2a}$  から選択される基、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$  を表し；

例えば  $R^{1a}$  及び / 又は  $R^{1b}$  が  $Z^{2a}$  を表すときには、 $Z^{2a}$  は、好ましくは  $-R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$  又は  $-S(O)_mR^{5j}$  を表し；

例えば  $Z^{2a}$  が  $-R^{5a}$  を表すときには、 $R^{5a}$  は、好ましくは、場合により  $=O$  又は、好ましくはハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$  及び  $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

例えば  $Z^{2a}$  が  $-R^{5a}$  を表すときには、 $R^{5a}$  は、好ましくは、1 以上の置換基 [ 置換基は、 $-OR^{8a}$  とフルオロの両方；及び  $=O$  とフルオロの両方を含む ] によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表さず；

例えば  $Z^{2a}$  が  $-R^{5a}$  を表し、 $R^{5a}$  が 1 又はそれ以上の置換基 [ 置換基の少なくとも 1 つは  $-OR^{8a}$  である ] によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表すときには、好ましくは、 $R^{8a}$  は、場合により前記で定義されたように置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

$R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して  $-S(O)_mR^{5j}$  又は、好ましくは水素、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$  を表す

ものを含む。

#### 【0050】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、環 A が環 (I) を表し、 $E^a$   $^2$  及び  $E^a$   $^4$  が、それぞれ  $-C(R^{2b}) =$  及び  $-C(R^{2d}) =$  を表す場合：

$R^{2b}$  及び / 又は  $R^{2d}$  は、 $-C(O)OR^{5c}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(CF_3)_2OH$  又は  $-S(O)_2N(R^{6h})R^{7h}$  を表さず（特に  $R^{2b}$  及び / 又は  $R^{2d}$  は -

10

20

30

40

50

C ( O ) O R <sup>5 c</sup> を表さない ) ;

R <sup>2 b</sup> 及び R <sup>2 d</sup> は、独立して水素、Z <sup>2 a</sup> から選択される基、ハロ、- C N、- N ( R <sup>6 b</sup> ) R <sup>7 b</sup>、- N ( R <sup>5 d</sup> ) C ( O ) R <sup>6 c</sup>、- N ( R <sup>5 e</sup> ) C ( O ) N ( R <sup>6 d</sup> ) R <sup>7 d</sup>、- N ( R <sup>5 f</sup> ) C ( O ) O R <sup>6 e</sup>、- N <sub>3</sub>、- N O <sub>2</sub>、- N ( R <sup>5 g</sup> ) S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>6 f</sup> ) R <sup>7 f</sup>、- O R <sup>5 h</sup>、- O C ( O ) N ( R <sup>6 g</sup> ) R <sup>7 g</sup>、- O S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 i</sup>、- O C ( O ) R <sup>5 n</sup>、- O C ( O ) O R <sup>5 p</sup> 又は - O S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>6 i</sup> ) R <sup>7 i</sup> を表し ;

例えば R <sup>2 b</sup> 及び / 又は R <sup>2 d</sup> が ( X <sup>1</sup> を表し、そして X <sup>1</sup> が ) Z <sup>2 a</sup> を表すときには、Z <sup>2 a</sup> は、好ましくは - R <sup>5 a</sup>、- C ( O ) N ( R <sup>6 a</sup> ) R <sup>7 a</sup> 又は - S ( O ) <sub>m</sub> R <sup>5 j</sup> を表し ;

例えば Z <sup>2 a</sup> が - R <sup>5 a</sup> を表すときには、R <sup>5 a</sup> は、好ましくは、場合により = O 又は、好ましくはハロ、- C N、- N <sub>3</sub>、- N ( R <sup>8 b</sup> ) R <sup>8 c</sup>、- S ( O ) <sub>n</sub> R <sup>8 d</sup>、- S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>8 e</sup> ) R <sup>8 f</sup> 及び - O S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>8 g</sup> ) R <sup>8 h</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルを表し ;

例えば Z <sup>2 a</sup> が - R <sup>5 a</sup> を表すときには、R <sup>5 a</sup> は、好ましくは、1 以上の置換基 [ 置換基は、- O R <sup>8 a</sup> とフルオロの両方 ; 及び = O とフルオロの両方を含む ] によって置換された C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルを表さず ;

例えば Z <sup>2 a</sup> が - R <sup>5 a</sup> を表し、R <sup>5 a</sup> が 1 又はそれ以上の置換基 [ 置換基の少なくとも 1 つは - O R <sup>8 a</sup> である ] によって置換された C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルを表すときには、好ましくは、R <sup>8 a</sup> は、場合により前記で定義されたように置換された C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルを表し ;

R <sup>2 b</sup> 及び R <sup>2 d</sup> は、独立して - S ( O ) <sub>m</sub> R <sup>5 j</sup> 又は、好ましくは水素、- C ( O ) N ( R <sup>6 a</sup> ) R <sup>7 a</sup>、ハロ、- C N、- N ( R <sup>6 b</sup> ) R <sup>7 b</sup>、- N ( R <sup>5 d</sup> ) C ( O ) R <sup>6 c</sup>、- N ( R <sup>5 e</sup> ) C ( O ) N ( R <sup>6 d</sup> ) R <sup>7 d</sup>、- N ( R <sup>5 f</sup> ) C ( O ) O R <sup>6 e</sup>、- N <sub>3</sub>、- N O <sub>2</sub>、- N ( R <sup>5 g</sup> ) S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>6 f</sup> ) R <sup>7 f</sup>、- O R <sup>5 h</sup>、- O C ( O ) N ( R <sup>6 g</sup> ) R <sup>7 g</sup>、- O S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 i</sup>、- O C ( O ) R <sup>5 n</sup>、- O C ( O ) O R <sup>5 p</sup> 又は - O S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>6 i</sup> ) R <sup>7 i</sup> を表すものを含む。

#### 【 0 0 5 1 】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、D <sub>1</sub>、D <sub>2</sub> 及び D <sub>3</sub> が、それぞれ - C ( R <sup>1 a</sup> ) =、- C ( R <sup>1 b</sup> ) = 及び - C ( R <sup>1 c</sup> ) = を表し、環 A が環 ( I ) を表し、そして E <sup>a 1</sup>、E <sup>a 2</sup>、E <sup>a 3</sup>、E <sup>a 4</sup> 及び E <sup>a 5</sup> が、それぞれ - C ( R <sup>2 a</sup> ) =、- C ( R <sup>2 b</sup> ) =、- C ( R <sup>2 c</sup> ) =、- C ( R <sup>2 d</sup> ) = 及び - C ( R <sup>2 e</sup> ) = を表す場合、

L <sup>1</sup> は、単結合、炭素原子のいずれか 1 つが Q によって中断されている C <sub>1</sub> ~ 6 アルキレン、又は炭素原子のいずれか 1 つが - C ( O ) - 又は - C ( R <sup>y 1</sup> ) ( R <sup>y 2</sup> ) - で置換されている C <sub>1</sub> ~ 6 アルキレン基を表し ;

R <sup>5 a</sup> は、本明細書中で使用される各々の場合に、場合によりハロ、- C N、- N <sub>3</sub>、- O R <sup>8 a</sup>、- N ( R <sup>8 b</sup> ) R <sup>8 c</sup>、- S ( O ) <sub>n</sub> R <sup>8 d</sup>、- S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>8 e</sup> ) R <sup>8 f</sup> 又は - O S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>8 g</sup> ) R <sup>8 h</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルを表し ;

R <sup>5 a</sup> は、本明細書中で使用される各々の場合に、場合によりハロ、- C N、- N <sub>3</sub>、= O、- N ( R <sup>8 b</sup> ) R <sup>8 c</sup>、- S ( O ) <sub>n</sub> R <sup>8 d</sup>、- S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>8 e</sup> ) R <sup>8 f</sup> 又は - O S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>8 g</sup> ) R <sup>8 h</sup> から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された C <sub>1</sub> ~ 6 アルキルを表し ;

L <sup>2</sup> 及び L <sup>3</sup> ( 例えばその一方 ) は、独立して、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> - C ( R <sup>y 3</sup> ) ( R <sup>y 4</sup> ) - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>q</sub> - A <sup>1 6</sup> -、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> - C ( O ) A <sup>1 7</sup> -、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> - S -、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> - S C ( R <sup>y 3</sup> ) ( R <sup>y 4</sup> ) -、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> - S ( O ) <sub>2</sub> A <sup>1 8</sup> -、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> - N ( R <sup>w</sup> ) A <sup>1 9</sup> - 又は - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>p</sub> - O A <sup>2 0</sup> - から選択されるスペーサー基を表し ;

10

20

30

40

50

$Y^2$  及び  $Y^3$  (例えばその一方) は、場合により本明細書中で定義されるように置換されたアリール基を表すものを含む。

#### 【0052】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 $D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  が、それぞれ  $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$  及び  $-C(R^{1c})=$  を表し、環 A が環 (I) を表し、そして  $E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  が、それぞれ  $-C(R^{2a})=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$  及び  $-C(R^{2e})=$  を表す場合、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$  又は、存在する場合、 $X^1$  が  $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$  を表し、そして  $R^{6c}$  が  $R^{5a}$  を表すときには、 $R^{5a}$  は、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $=O$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された直鎖又は分枝状  $C_{1-6}$  アルキル基を表し；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  及び  $R^{1c}$  は、独立して水素、 $Z^{2a}$  から選択される基、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$  を表し；

$X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立して、 $Z^{2a}$  から選択される基、ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$  又は  $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$  を表す

ものを含む。

#### 【0053】

挙げることができる本発明のなおさらなる化合物は、

例えば、環 A が環 (I) を表し、 $L^2$  又は  $L^3$  が  $-N(R^w)A^{19}$  を表し、 $A^{19}$  が単結合を表し、及び / 又は  $R^w$  が H を表す場合、

$Y^2$  又は  $Y^3$  (適宜に) は、ベンズイミダゾリル (イミダゾリル部分を介して  $L^2$  又は  $L^3$  基に結合しているもの、例えばベンズイミダゾリル-2-イルなど) 基を表さず；

$Y^2$  又は  $Y^3$  がヘテロアリール基を表すときには、それは、好ましくは 1、3 又は 4 個の窒素ヘテロ原子、1 又は 2 個の酸素ヘテロ原子及び / 又は 1 個の硫黄原子から成る 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む単環式ヘテロアリール基又は二環式ヘテロアリール基を表し、例えば二環式ヘテロアリール基は、1 個の窒素、酸素又は硫黄ヘテロ原子 (そのすべてが、場合により A から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換されている) を含んでもよく；

$Y^2$  又は  $Y^3$  が多環式 (例えば二環式) ヘテロアリール基を表すときには、それは、好ましくはヘテロ原子を含む環を介して  $L^2$  又は  $L^3$  基に結合しておらず；

$Y^2$  及び / 又は  $Y^3$  (適宜に) は、アリール又は 5 若しくは 6 員単環式環 (そのすべてが、場合により A から選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換されている) を表すものを含む。

#### 【0054】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、環 A がトリアジニル環を表さないものを含む。すなわち環 A は、 $E^{a1}$ 、 $E^{a3}$  及び  $E^{a5}$  がすべて  $-N=$  を表す環 (I) を表さない。

#### 【0055】

10

20

30

40

50

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 $L^2$  又は  $L^3$  のいずれかが  $-C(O)N(H)-$  を表す場合、 $Y^2$  又は  $Y^3$  (適宜に) は、三環式ヘテロアリール基 (例えばジベンゾチオフェン) を表さないものを含む。

#### 【0056】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^{Z1}$ 、 $X^3$  又は  $R^{Z2}$  置換基が存在する場合：

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^{Z1}$ 、 $X^3$  又は  $R^{Z2}$  は、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$  [式中、 $R^{6a}$  及び  $R^{7a}$  は  $R^{5a}$  を表し、そして  $R^{5a}$  は末端が  $=O$  基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル (例えばエチル) を表す (従ってアルデヒドを形成する)] を表さず；

例えば  $R^{6a}$  及び / 又は  $R^{7a}$  が  $R^{5a}$  を表すときには、 $R^{5a}$  は、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$  及び / 又は  $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表すものを含む。

#### 【0057】

本発明の好ましい化合物は、

$D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  の 1 つ (例えば  $D_1$ 、 $D_2$  (例えば  $D_{2a}$ ) 若しくは  $D_3$ ) が  $-N=$  を表すか、又は  $D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  のいずれもが  $-N=$  を表さず；

$D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  は、それぞれ  $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$  及び  $-C(R^{1c})=$  を表し；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  及び  $R^{1c}$  は、独立して、 $Z^{2a}$  から選択される基、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、好ましくはハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{5h}$  又は、より好ましくは水素を表し；

環 A が環 (I) を表す場合、 $E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  のうちの 2 つ (例えば  $E^{a1}$  及び  $E^{a2}$ )、好ましくは 1 つ (例えば  $E^{a1}$  又は  $E^{a2}$ ) は  $-N=$  基を表すか、又は、例えばより好ましくは、 $E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  のいずれもが  $-N=$  基を表さず；

$E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  は、それぞれ  $-C(R^{2a})=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$  及び  $-C(R^{2e})=$  を表し；

$R^{2a} \sim R^{2e}$  の 1 つだけ、例えば  $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  及び  $R^{2d}$  の 1 つだけ (例えば  $R^{2b}$ ) は  $-L^{1a}-Y^{1a}$  を表してもよく；

$R^{2a}$  及び  $R^{2e}$  は、独立して  $X^1$  から選択される置換基又は、より好ましくは水素を表し；

$R^{2a} \sim R^{2e}$  の 1 つ (例えば  $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  及び  $R^{2d}$ ) が  $-L^{1a}-Y^{1a}$  を表す場合、 $Y^{1a}$  は、好ましくは 5-テトラゾリル又は、より好ましくは  $-COOR^{9b}$  [式中、 $R^{9b}$  は、好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル若しくは H である] であり；

$R^{3c}$  及び  $R^{3d}$  は、独立して F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$  又は、より好ましくは水素を表し；

例えば環 A が環 (II) を表す場合、 $R^{3a}$  及び  $R^{3b}$  の一方は、置換基  $X^2$  又は、より好ましくは H 又は  $-L^{1a}-Y^{1a}$  を表し、他方は必須の  $-L^3-Y^3$  基を表し；

$R^{4b}$  及び  $R^{4c}$  は、独立して F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$  又は、より好ましくは水素を表し；

例えば環 A が環 (III) を表す場合、 $R^{4a}$  及び、存在する場合は、 $R^{4d}$  の一方は、置換基  $X^3$  又は、より好ましくは H 又は  $-L^{1a}-Y^{1a}$  を表し、他方は必須の  $-L^3-Y^3$  基を表し；

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$  又は  $R^{4d}$  (例えば  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$  又は  $R^{4d}$ ) のいずれか 1 つが  $-L^{1a}-Y^{1a}$  を表す場合、 $Y^{1a}$  は、好ましくは 5-テトラゾリル基又は  $-COOR^{9b}$  [式中、 $R^{9b}$  は、好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル若しくは H である] であり；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$  (そのような  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  及び  $R^{1c}$  基が置換基、すなわち

10

20

30

40

50

水素以外の基を表す場合)、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立して、 $Z^{2a}$  から選択される基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{5h}$  又は  $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$  を表し(より好ましくは、そのような  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  及び  $R^{1c}$  は、独立して水素、又は  $Z^{2a}$  から選択される置換基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-OR^{5h}$  又は  $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$  を表し、そして各々の  $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立して、 $Z^{2a}$  から選択される基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-OR^{5h}$  又は  $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$  を表す)；

$Z^{1a}$  及び  $Z^{2a}$  は、独立して  $-C(O)OR^{5c}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$  又は、好ましくは  $-R^{5a}$  を表し；

$R^{6a}$  と  $R^{7a}$ 、 $R^{6b}$  と  $R^{7b}$ 、 $R^{6d}$  と  $R^{7d}$ 、 $R^{6f}$  と  $R^{7f}$ 、 $R^{6g}$  と  $R^{7g}$ 、 $R^{6h}$  と  $R^{7h}$  又は  $R^{6i}$  と  $R^{7i}$  の対のいずれかが共に連結している場合、それらは、場合により  $F$ 、 $-OCH_3$  又は、好ましくは  $=O$  又は  $R^{5a}$  によって置換された 5 又は 6 員環を形成し、そして前記環は、場合により酸素又は窒素ヘテロ原子(前記窒素ヘテロ原子は、場合により、例えばメチル基で置換されてもよく、従って例えば  $-N(H)-$  又は  $-N(CH_3)-$  を形成する)を含み；

$R^{5c}$  及び  $R^{5j}$  は、独立して  $R^{5a}$  を表し；

$R^{5a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  及び  $R^{8g}$  が、場合により 1 又はそれ以上のハロ置換基によって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表す場合、それらのハロ置換基は、好ましくは  $F$  又は  $Cl$  (特にフルオロ)であり；

$R^{5a}$  は、場合により  $Cl$ 、 $-N_3$ 、好ましくは  $=O$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$  及び、より好ましくは  $F$  及び  $-OR^{8a}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-6}$  (例えば  $C_{1-4}$ ) アルキルを表し；

$m$  及び  $n$  は、独立して 2 を表し；

$R^{8a} \sim R^{8h}$  のいずれか 1 つ (例えば  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  及び  $R^{8g}$ ) が、ハロによって置換された  $C_{1-6}$  アルキルを表す場合、好ましいハロ基はフルオロ及びクロロ (特にフルオロ) であり；

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  及び  $R^{8g}$  は、独立して  $H$  又は場合により 1 若しくはそれ以上のフルオロ原子によって置換された  $C_{1-3}$  アルキルを表し；

$R^{8c}$ 、 $R^{8f}$  及び  $R^{8h}$  は、独立して  $H$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$  又は場合により 1 若しくはそれ以上のフルオロ原子によって置換された  $C_{1-3}$  アルキルを表すか、又は関連する対(すなわち  $R^{8b}$  と  $R^{8c}$ 、 $R^{8e}$  と  $R^{8f}$  若しくは  $R^{8g}$  と  $R^{8h}$ ) は、本明細書中で定義されるように共に連結しており；

$R^{8b}$  と  $R^{8c}$ 、 $R^{8e}$  と  $R^{8f}$  又は  $R^{8g}$  と  $R^{8h}$  が共に連結している場合、それらは、場合により  $F$ 、 $=O$  又は  $-CH_3$  から選択される 1 又はそれ以上 (例えば 1 又は 2) の置換基によって置換された 5 又は 6 員環を形成し；

$M^1$  及び  $M^2$  は、独立して  $-N(R^{15a})R^{15b}$  又は、好ましくは  $-CH_3$  又は  $-CF_3$  を表し；

$R^{11a}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{12b}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{14a}$ 、 $R^{14b}$ 、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  は、独立して  $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$  ( $R^{11a}$  及び  $R^{13a}$  の場合) 又は、好ましくは  $H$  又は  $-CH_3$  を表し；

$Y^1$  及び  $Y^{1a}$  は、独立して  $-N(H)S(O)_2R^{9a}$ 、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$  又は 5 - テトラゾリルを表し；

$Y^1$  及び / 又は  $Y^{1a}$  が 5 - テトラゾリルを表す場合、そのような基は、場合により  $R^{9x}$  [ $R^{9x}$  は、好ましくは水素を表す] によって 1 (N) 位で置換されており、従って非置換 5 - テトラゾリル基を形成し；

$Y^1$  及び / 又は  $Y^{1a}$  が  $-P(O)(OR^{9d})_2$  を表す場合、好ましくは、一方の  $R^{9d}$  基は水素を表し、他方は本明細書中で定義されるアルキル基を表す(従って  $-P(O)(O-アルキル)(OH)$  基を形成する)か、又は、より好ましくは両方の  $R^{9d}$  基は水素を表し(従って  $-P(O)(OH)_2$  基を形成する)；

10

20

30

40

50

$R^{9f}$  と  $R^{10f}$ 、 $R^{9g}$  と  $R^{10g}$  及び  $R^{9i}$  と  $R^{10i}$  のいずれかの対が、共に連結して、前記で定義された 3 ~ 6 員環を形成する場合、その環は、場合により C1 及び、好ましくは F、= O 及び / 又は  $R^{5a}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

$R^{9a}$  は、その両方が、場合により  $G^1$  及び / 又は  $Z^1$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$  アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表し；

$R^{9a}$  は、場合により 1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）原子によって置換された  $C_1 \sim 4$ （例えば  $C_1 \sim 3$ ）アルキルを表すか、又は  $D_{2a}$  が  $D_2$  であり且つ - N = を表すときには、1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ若しくはクロロ）原子によって置換されたアリール基（例えばフェニル）を表し；

$R^{9b} \sim R^{9z}$ 、 $R^{9aa}$ 、 $R^{ab}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10i}$  及び  $R^{10j}$  は、独立して水素又は、場合により 1 若しくはそれ以上のハロ（例えばフルオロ）原子によって置換された  $C_1 \sim 6$ （例えば  $C_1 \sim 4$ ）アルキルを表し；

$R^{9b}$  は H を表し；

$R^{10i}$  は H を表し；

$R^{9i}$  は、水素又は  $C_1 \sim 3$  アルキル（メチル、エチル及びイソプロピルなど）を表し；

A は、場合により B によって置換されたアリール（例えばフェニル）；場合により  $G^1$  及び / 若しくは  $Z^1$  によって置換された  $C_1 \sim 8$  アルキル；又は  $G^1$  を表し；

$G^1$  は、-  $N_3$ 、-  $NO_2$  又は、好ましくはハロ、シアノ又は -  $A^1 - R^{16a}$  を表し；

$A^2$  は、単結合又は - O - を表し；

$A^4$  は、-  $C(O)N(R^{17d})$  -、-  $C(O)O$  - 又は、より好ましくは単結合又は -  $C(O)$  - を表し；

$A^5$  は、-  $C(O)$  - 又は、好ましくは単結合を表し；

$Z^1$  は、= S、=  $NCN$ 、好ましくは =  $NOR^{16b}$  又は、より好ましくは = O を表し；

B は、ヘテロアリール（例えばオキサゾリル、チアゾリル、チエニル若しくはピリジル）又は、より好ましくは場合により  $G^2$  によって置換されたアリール（例えばフェニル）；場合により  $G^2$  及び / 若しくは  $Z^2$  によって置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルを表すか；又は、好ましくは、B は  $G^2$  を表し；

$G^2$  は、シアノ、好ましくは -  $NO_2$  又は、より好ましくはハロ又は -  $A^6 - R^{18a}$  を表し（あるいは、 $G^2$  は、シアノ又は、好ましくはハロ又は -  $A^6 - R^{18a}$  を表し）；

$A^6$  は、単結合、-  $N(R^{19a})A^9$  - 又は -  $OA^{10}$  - を表し；

$A^9$  は、-  $C(O)N(R^{19d})$  -、-  $C(O)O$  - 又は、より好ましくは単結合又は -  $C(O)$  - を表し；

$A^{10}$  は単結合を表し；

$Z^2$  は、= S、=  $NCN$ 、好ましくは =  $NOR^{18b}$  又は、より好ましくは = O を表し；

$R^{16a}$ 、 $R^{16b}$ 、 $R^{16c}$ 、 $R^{17a}$ 、 $R^{17b}$ 、 $R^{17c}$ 、 $R^{17d}$ 、 $R^{17e}$ 、 $R^{17f}$ 、 $R^{18a}$ 、 $R^{18b}$ 、 $R^{18c}$ 、 $R^{19a}$ 、 $R^{19b}$ 、 $R^{19c}$ 、 $R^{19d}$ 、 $R^{19e}$  及び  $R^{19f}$  は、独立して、水素、アリール（例えばフェニル）又はヘテロアリール（最後の 2 つの基は場合により  $G^3$  によって置換されている）又は  $C_1 \sim 8$ （例えば  $C_1 \sim 6$ ）アルキル（場合により  $G^3$  及び / 若しくは  $Z^3$  によって置換された）から選択されるか、又は関連する対が前記で定義されたように共に連結しており；

$R^{16a} \sim R^{16c}$  と  $R^{17a} \sim R^{17f}$  又は  $R^{18a} \sim R^{18c}$  と  $R^{19a} \sim R^{19f}$  のいずれかの対が共に連結している場合、それらは、場合により  $G^3$  及び / 又は  $Z^3$  から選択される 1 又はそれ以上（例えば 1 又は 2）の置換基によって置換された、5 又は 6 員環を形成し；

10

20

30

40

50

$G^3$  は、ハロ又は  $-A^{11}-R^{20a}$  を表し；  
 $A^{11}$  は、単結合又は  $-O-$  を表し；  
 $A^{12}$  は、単結合又は、好ましくは  $-N(R^{21b})-$  を表し；  
 $A^{13}$  は、単結合又は、好ましくは  $-N(R^{21c})-$  を表し；  
 $A^{14}$  及び  $A^{15}$  は、独立して単結合、 $-C(O)-$  又は  $-S(O)_2-$  を表し；  
 $Z^3$  は、 $=S$ 、 $=NOR^{20b}$  又は、好ましくは  $=O$  を表し；  
 $R^{20a}$ 、 $R^{20b}$ 、 $R^{20c}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{21c}$ 、 $R^{21d}$ 、 $R^{21e}$   
 及び  $R^{21f}$  は、独立して、H、場合により 1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）原子  
 によって置換された  $C_{1-3}$ （例えば  $C_{1-2}$ ）アルキル（例えばメチル）、又は場合  
 により置換されたアリール（例えばフェニル）から選択されるか、又は関連する対が本明  
 細書中で定義されるように共に連結しており；

$R^{20a} \sim R^{20c}$  と  $R^{21a} \sim R^{21f}$  のいずれかの対が共に連結している場合、そ  
 れらは、場合によりハロ（例えばフルオロ）及び  $C_{1-2}$  アルキル（例えばメチル）から  
 選択される 1 又はそれ以上（例えば 1 又は 2）の置換基によって置換された、5 又は 6 員  
 環を形成し；

$R^{y1}$  及び  $R^{y2}$  は、独立して水素若しくはメチルを表すか、又はそれらは共に連結し  
 て、3 員シクロプロピル基を形成し；

$Q$  は、 $-C(R^{y1})(R^{y2})-$  又は  $-C(O)-$  を表し；  
 $L^2$  及び  $L^3$  は、独立して  $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-$   
 $A^{16}$  -、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}$  -、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-SC(R^{y3})$   
 $(R^{y4})-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}$  -、 $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}$   
 $A^{16}$  - 又は  $-(CH_2)_p-O-$  を表し；

$A^{16}$  は、単結合又は、好ましくは  $-C(O)-$  を表し；  
 $A^{18}$  は、 $-N(R^w)-$  又は単結合を表し；  
 $A^{19}$  は、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$  又は  $-C(O)N(R^w)-$  を表し；

$A^{20}$  は、単結合又は  $-C(R^{y3})(R^{y4})-$  を表し；  
 $R^{y3}$  及び  $R^{y4}$  は、独立して H 若しくは  $X^6$  を表すか、又は共に連結して 3 員シクロ  
 プロピル基を形成し；

$X^4 \sim X^8$  は、独立して  $C_{1-6}$ （例えば  $C_{1-4}$ ）アルキル（場合によりフルオロに  
 よって置換された）又は場合によりハロ、 $C_{1-3}$  アルキル及び  $-C(O)R^{26d}$  から  
 選択される 1 若しくはそれ以上の置換基によって置換されたアリール（例えばフェニル）  
 を表し；

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{22c}$ 、 $R^{22d}$ 、 $R^{22e}$ 、 $R^{22f}$ 、 $R^{23a}$ 、 $R^{23b}$   
 $R^{23c}$ 、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{24c}$ 、 $R^{24d}$ 、 $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  は、独立  
 して水素又は、場合により  $=O$  若しくは、より好ましくは 1 若しくはそれ以上のフルオロ  
 原子によって置換された  $C_{1-2}$  アルキルを表し；

$R^{26a}$ 、 $R^{26b}$ 、 $R^{26c}$  及び  $R^{26d}$  は、独立して水素又は、場合により 1 若し  
 くはそれ以上のフルオロ原子によって置換された  $C_{1-4}$  アルキルを表す  
 ものを含む。

#### 【0058】

本発明のより好ましい化合物は、

環 A が、1 個の  $-N=$  基が存在する環 (I) を表す場合、 $E^{a1}$ 、 $E^{a3}$  又は  $E^{a5}$  は  
 そのような基を表し；

環 A が環 (II) を表す場合、 $W^b$  は、 $-N(R^{3d})-$  を表してもよく（従ってピロ  
 リル若しくはイミダゾリル環を形成する）、又はより好ましくは、 $Y^b$  が  $-C(R^{3c})$   
 $=$  を表すときには、 $W^b$  は、好ましくは  $-O-$  又は、特に  $-S-$  を表し（従ってフラニル  
 若しくは、特にチエニル環を形成する）、又は  $Y^b$  が  $-N=$  を表すときには、 $W^b$  は、好  
 ましくは  $-O-$  又は  $-S-$  を表し（従って、例えばオキサゾリル若しくはチアゾリル環を

10

20

30

40

50

形成する) ;

$R^{3c}$  及び  $R^{3d}$  は、独立して H を表し ;

環 A が環 ( I I I ) を表す場合、 $W^c$  は、好ましくは  $-N(R^{4d})-$  を表し ;

$R^{4d}$  は H を表し ;

$X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立してハロ (例えばクロロ若しくは、特にフルオロ)、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{5h}$  又は  $Z^{2a}$  を表し ;

$R^{5h}$  は  $R^{5a}$  を表し ;

$Z^{2a}$  は  $-R^{5a}$  を表し ;

$R^{5a}$  は、場合により 1 又はそれ以上のハロ (例えばフルオロ) によって置換された  $C_{1-4}$  アルキル (メチル、エチル及びイソプロピルなど) を表し、従って、例えばジフルオロメチル又はトリフルオロメチル基を形成し ;

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $R^{8g}$  及び  $R^{8h}$  は、独立して H 又は場合により 1 若しくはそれ以上のフルオロ原子によって置換された  $C_{1-3}$  アルキルを表す

ものを含む。

#### 【0059】

環 A が表し得る好ましい環は、イミダゾリル (例えば 2 - イミダゾリル)、好ましくはフラニル (例えば 2 - フラニル)、チエニル (例えば 2 - チエニル)、オキサゾリル (例えば 2 - オキサゾリル)、チアゾリル (例えば 2 - チアゾリル)、ピリジル (例えば 2 - 若しくは 4 - ピリジル)、ピロリル (例えば 3 - ピロリル)、イミダゾリル (例えば 4 - イミダゾリル) 又は、より好ましくはフェニルを含む。あるいは、A が表し得る他の好ましい環は、フラニル (例えば 2 - フラニル)、チエニル (例えば 2 - チエニル)、イミダゾリル (例えば 2 - イミダゾリル)、オキサゾリル (例えば 2 - オキサゾリル)、チアゾリル (例えば 2 - チアゾリル) 又は、好ましくはピリジル (例えば 3 - ピリジル) 又はフェニルを含む。

#### 【0060】

$D_1 \sim D_3$  を含有する環が表し得る好ましい環は、2 - 、3 - 若しくは 4 - ピリジル又は、好ましくはフェニルを含む。

#### 【0061】

$Y^2$  及び  $Y^3$  が独立して表し得る好ましいアリール及びヘテロアリール基は、場合により置換された (すなわち A によって) フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル (例えば 2 - チエニル若しくは 3 - チエニル)、イミダゾリル (例えば 2 - イミダゾリル若しくは 4 - イミダゾリル)、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル (例えば 2 - ピリジル、3 - ピリジル若しくは 4 - ピリジル)、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 3 - ベンゾジオキサリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、及び / 又はベンゾジオキサニル基を含む。好ましい価 (value) は、ピリジル (例えば 3 - ピリジル)、ベンゾフラニル (例えば 5 - ベンゾフラニル)、イソキノリニル (部分的に飽和であってもよく、例えば 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、例えば 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イルを形成してもよい) 及び、特にフェニルを含む。あるいは、 $Y^2$  及び  $Y^3$  が独立して表し得る他の好ましいアリール及びヘテロアリール基は、場合により置換されたチエニル (例えば 2 - チエニル)、オキサゾリル (例えば 2 - オキサゾリル)、チアゾリル (例えば 2 - チアゾリル) 又は、より好ましくはフェニルを含む。

#### 【0062】

$Y^2$  及び  $Y^3$  基上の好ましい任意置換基は、

$-NO_2$  ; 又は、より好ましくは、



ハロ（例えばフルオロ、クロロ若しくはブロモ）；  
シアノ；

C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル [ 前記アルキル基は、環状、部分環状、不飽和又は、好ましくは直鎖又は分枝状であってもよく（例えば C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル（プロピル（例えば n - プロピル及びイソプロピル）、エチル又は、好ましくはブチル（例えば t - ブチル若しくは n - ブチル）又はメチルなど））、それらのすべてが、場合により 1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）基で置換されている（従って、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル又は、好ましくはトリフルオロメチルを形成する）] ；

ヘテロシクロアルキル、例えば、好ましくは窒素原子及び、場合によりさらなる窒素又は酸素原子を含み、従って、例えばモルホリニル（例えば 4 - モルホリニル）、ピペラジニル（例えば 4 - ピペラジニル）又はピペリジニル（例えば 1 - ピペリジニル及び 4 - ピペリジニル）又はピロリジニル（例えば 1 - ピロリジニル）を形成する、5 又は 6 員ヘテロシクロアルキル基 [ 前記ヘテロシクロアルキル基は、場合により C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル（例えばメチル）及び = O から選択される 1 又はそれ以上（例えば 1 又は 2）の置換基によって置換されている ] ；

- OR<sup>2 6</sup> ；
- SR<sup>2 6</sup> ；
- C(O)R<sup>2 6</sup> ；
- C(O)OR<sup>2 6</sup> ；
- N(R<sup>2 6</sup>)R<sup>2 7</sup> ；並びに
- S(O)<sub>2</sub>R<sup>2 8</sup>

[ 式中、R<sup>2 6</sup> 及び R<sup>2 7</sup> は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、H、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、例えば場合により 1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）基によって置換された（従って、例えばトリフルオロメチル基を形成する）C<sub>1</sub> ~ 5（例えば C<sub>1</sub> ~ 4）アルキル（例えばエチル、n - プロピル、シクロペンチル又は、好ましくはブチル（例えば t - ブチル若しくは、好ましくは n - ブチル）、シクロプロピル、メチル又はイソプロピル）、又は場合により 1 又はそれ以上のハロ又は C<sub>1</sub> ~ 3（例えば C<sub>1</sub> ~ 2）アルキル基（前記アルキル基は、場合により 1 若しくはそれ以上のハロ（例えばフルオロ）原子によって置換されている）によって置換されたアリール（例えばフェニル）を表し；そして R<sup>2 8</sup> は、好ましくはアリール又は、特に、例えば R<sup>2 6</sup> 及び R<sup>2 7</sup> に関して定義された、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルを表す ]  
を含む。

#### 【0063】

本発明の特に好ましい化合物は、

D<sub>2 b</sub> 又は、好ましくは D<sub>2 a</sub> は D<sub>2</sub> を表し、他方（すなわち好ましくは D<sub>2 b</sub>）は - C(-L<sup>2</sup> - Y<sup>2</sup>) = を表し；

D<sub>1</sub> 及び D<sub>3</sub> は、それぞれ - C(R<sup>1 a</sup>) = 及び - C(R<sup>1 c</sup>) = を表し；

D<sub>2</sub> は、- C(R<sup>1 b</sup>) = 又は - N = を表し；

R<sup>1 a</sup>、R<sup>1 b</sup> 又は R<sup>1 c</sup> が水素以外の置換基を表す場合、その置換基は、好ましくは - OR<sup>5 h</sup>、- N(R<sup>6 b</sup>)R<sup>7 b</sup>、- CN 又は、より好ましくは Z<sup>2 a</sup>（例えば、場合により 1 若しくはそれ以上のフルオロ原子によって置換された C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルなどの、R<sup>5 a</sup>）又はハロ（例えばフルオロ）であり；

R<sup>1 a</sup>、R<sup>1 b</sup> 及び R<sup>1 c</sup> は、独立して水素又は本明細書中で定義される置換基（特にハロ、例えばフルオロ）を表し；

R<sup>1 a</sup>、R<sup>1 b</sup> 及び R<sup>1 c</sup> のいずれか 1 つ（例えば R<sup>1 c</sup> 又は、好ましくは R<sup>1 b</sup>）は、水素又は本明細書中で定義される置換基（特にハロ、例えばフルオロ）を表し、そしてその他は水素を表し（最も好ましくは、R<sup>1 a</sup>、R<sup>1 b</sup> 及び R<sup>1 c</sup> は独立して水素を表し）；

環 A は、前記で定義された環 I ) を表し；

E<sup>a 1</sup> は、- C(H) = 又は - N = を表し；

10

20

30

40

50

$E^{a2}$  は、 $-C(R^{2c}) =$  又は  $-N =$  を表し；  
 $E^{a3}$  及び  $E^{a4}$  は、それぞれ  $-C(R^{2b}) =$  及び  $-C(R^{2d}) =$  を表し；  
 $E^{a5}$  は、 $-C(H) =$  を表し；  
 $R^{2b}$  又は  $R^{2c}$  (好ましくは  $R^{2c}$ ) の一方は必須の  $-L^3 - Y^3$  基を表し、他方は、 $X^1$  から選択される置換基又は、好ましくは水素又は  $-L^1a - Y^1a$  を表し；  
 $E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  の 1 つだけは、 $-N =$  を表してもよく (又はこれらの各々は、それぞれ  $-C(R^{2a}) =$ 、 $-C(R^{2b}) =$ 、 $-C(R^{2c}) =$ 、 $-C(R^{2d}) =$  及び  $-C(R^{2e}) =$  を表し)；  
 $R^{2a}$  及び  $R^{2e}$  は、独立して水素を表し；  
 $R^{2d}$  は水素を表し；  
 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  は、独立して  $-OR^{5h}$ 、 $Z^{2a}$  又は、最も好ましくはハロ (例えばクロロ若しくは、特にフルオロ) を表し (例えば  $X^1$  はフルオロを表し)；  
 $L^1$  及び  $L^1a$  は、独立して単結合又は  $C_{1-4}$  (例えば  $C_{1-3}$ ) アルキレン (例えばメチレン若しくはエチレン) を表し、前記アルキレン基は場合により不飽和であり (従って、例えば  $-CH_2 = CH_2 -$  を形成する)；  
 $L^1$  は、単結合又は、炭素原子のいずれか 1 つが  $-C(O) -$  によって置換されてもよい  $C_{1-4}$  アルキレン (例えばメチレン、エチレン若しくはエテニレン) を表し；  
 $L^1a$  は単結合を表し；  
 $Y^1$  及び  $Y^1a$  は、独立して 5 - テトラゾリル (例えば非置換 5 - テトラゾリル) 又は、好ましくは  $-C(O)OR^{9b}$  又は  $-N(H)SO_2R^{9a}$  を表し；  
 $R^{9a}$  は、場合により 1 又はそれ以上 (例えば 2) のハロ (例えばフルオロ又はクロロ) 原子によって置換されたアリール基を表し；  
 $R^{9b}$  は、水素又は  $C_{1-6}$  (例えば  $C_{1-4}$ ) アルキル (ブチル、例えば *t* - ブチル若しくはメチルなど) を表し；  
 $Y^2$  及び  $Y^3$  は、独立して、その両方が場合により A から選択される 1 又はそれ以上 (例えば 1 ~ 3) の置換基によって置換された、アリール (例えばフェニル) 又はヘテロアリール (例えば、好ましくは硫黄又は、特に窒素又は酸素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、従って、例えばピリジル、ベンゾフラニル又は完全若しくは部分的芳香族イソキノリニルを形成する、単環式 5 若しくは 6 員又は二環式 9 若しくは 10 員ヘテロアリール基) を表し；  
A は、I) 場合により  $G^1$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された  $C_{1-8}$  (例えば  $C_{1-6}$ ) アルキル (例えば *n* - ブチル、*t* - ブチル若しくはメチル)；又は II)  $G^1$  を表し；  
 $G^1$  は、 $-NO_2$  又は、より好ましくはハロ (例えばフルオロ若しくはクロロ)、シアノ又は  $-A^1 - R^{16a}$  を表し；  
 $A^1$  は、単結合、 $-C(O)A^2 -$ 、 $-S -$ 、 $-S(O)_2A^3 -$ 、 $-N(R^{17a})A^4 -$  又は  $-OA^5 -$  を表し；  
 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  及び  $A^5$  は、独立して単結合を表し；  
 $R^{16a}$  は、水素又は場合により  $G^3$  から選択される 1 又はそれ以上の基によって置換された  $C_{1-8}$  アルキル ( $C_{1-6}$  アルキル若しくは  $C_{3-5}$  シクロアルキルなど、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、ブチル、イソプロピル、エチル若しくはメチル) を表し；  
 $R^{17a}$  は、水素又は、好ましくは  $C_{1-6}$  (例えば  $C_{1-3}$ ) アルキル (メチルなど) を表し；  
 $G^3$  はハロ (例えばフルオロ) を表し；  
 $L^2$  及び  $L^3$  は、独立して、 $-(CH_2)_p - C(O)A^{17} -$ 、 $-(CH_2)_p - S(O)_2A^{18} -$ 、 $-(CH_2)_p - N(R^w)A^{19} -$  及び  $-(CH_2)_p - OA^{20} -$  (例えば  $-(CH_2)_p - O -$ ) から選択されるスペーサー基を表し；  
p は 0 又は 1 を表し；  
 $L^2$  又は  $L^3$  が  $-(CH_2)_p - S(O)_2A^{18} -$ 、 $-(CH_2)_p - N(R^w)A$

10

20

30

40

50

$1^9$  - 又は -  $(CH_2)_p - O -$  を表す場合、 $p$  は、好ましくは 0 を表し；  
 $L^2$  又は  $L^3$  が -  $(CH_2)_p - C(O)A^{17}$  - を表す場合、 $p$  は、0 又は 1 を表してもよく；

$A^{17}$  は、-  $N(R^w)$  - 又は、好ましくは -  $N(R^w)SO_2$  - を表し；

$A^{18}$  は -  $N(R^w)$  - を表し；

$A^{19}$  は、単結合、-  $C(R^{y3})(R^{y4})$  -、-  $C(O)$  -、-  $C(O)C(R^{y3})(R^{y4})$  -、-  $S(O)_2$  - 又は -  $C(O)N(R^w)$  - を表し；

$R^w$  は、水素又は  $X^8$  を表し；

$A^{17}$  が -  $N(R^w)SO_2$  - を表す場合、 $R^w$  は水素を表し；

$A^{19}$  が -  $C(O)N(R^w)$  - を表す場合、 $R^w$  は水素を表し；

$R^{y3}$  及び  $R^{y4}$  は、独立して水素を表し；

$X^8$  は、 $C_1 \sim 4$  アルキル（例えばブチル若しくはメチル）又は場合によりハロ（例えばクロロ若しくは、好ましくはフルオロ）及び -  $C(O)R^{26d}$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されたアリール（例えばフェニル）を表し（従って、例えばハロフェニル又はシクロプロピルカルボニルフェニル基を形成する）；

$R^{26d}$  は、 $C_1 \sim 4$  アルキル（例えばシクロプロピルなどの環状  $C_3 \sim 4$  アルキル）を表す

ものを含む。

#### 【0064】

本発明の特に好ましい化合物は、

$D_{2a}$  は  $D_2$  を表し；

$D_{2b}$  は -  $C(-L^2 - Y^2) =$  を表し；

$D_1$ 、 $D_2$  及び  $D_3$  は、それぞれ -  $C(R^{1a}) =$ 、-  $C(R^{1b}) =$  及び -  $C(R^{1c}) =$  を表し；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、及び  $R^{1c}$  は独立して水素を表し、

環 A は環 I) を表し；

$E^{a1}$ 、 $E^{a2}$ 、 $E^{a3}$ 、 $E^{a4}$  及び  $E^{a5}$  は、それぞれ -  $C(R^{2a}) =$ 、-  $C(R^{2b}) =$ 、-  $C(R^{2c}) =$ 、-  $C(R^{2d}) =$  及び -  $C(R^{2e}) =$  を表し；

$R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  及び  $R^{2e}$  は、独立して水素を表し；

$R^{2b}$  は、水素又は -  $L^{1a} - Y^{1a}$  を表し；

$L^1$  及び  $L^{1a}$  は、独立して直接結合を表し；

$Y^1$  及び  $Y^{1a}$  は、独立して -  $C(O)OR^{9b}$  を表し；

$R^{9b}$  は、H 又は  $C_1 \sim 4$ （例えば  $C_1 \sim 2$ ）アルキル（例えばメチル）を表し；

$L^2$  及び  $L^3$  は、独立して -  $(CH_2)_p - N(R^w)A^{19}$  - を表し；

$p$  は 0 を表し；

$R^w$  は水素を表し；

$A^{19}$  は、存在する各々の場合に、単結合又は -  $S(O)_2$  - を表し；

$L^2$  が -  $(CH_2)_p - N(R^w)A^{19}$  を表す場合、 $A^{19}$  は、好ましくは単結合を表し；

$Y^1$  及び  $Y^2$  は、独立して、場合により A から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されたフェニルを表し；

A は、ハロ（例えばクロロ若しくは、好ましくはフルオロ）又は  $G^1$  を表し；

$G^1$  は -  $A^1 - R^{16a}$  を表し；

$A^1$  は -  $OA^5$  - を表し；

$A^5$  は単結合を表し；

$R^{16a}$  は、 $C_1 \sim 6$ （例えば  $C_1 \sim 4$ ）アルキル（例えば  $n$ -ブチルなどのブチル）を表す

ものを含む。

#### 【0065】

好ましい  $Y^2$  及び  $Y^3$  基は、例えばそれらがアリール基を表す場合は、3, 4-ジフル

10

20

30

40

50

オロフェニル及び 4 - n - ブトキシフェニルを含む。

【 0 0 6 6 】

Y<sup>2</sup> 及び Y<sup>3</sup> 基上の好ましい置換基は、C<sub>1</sub> ~ 6 (例えば C<sub>1</sub> ~ 4) アルキル又は、好ましくはハロ (例えばクロロ若しくは、好ましくはフルオロ) 又は C<sub>1</sub> ~ 6 (例えば C<sub>1</sub> ~ 4) アルコキシ (例えば n - ブトキシなどのブトキシ) を含む。

【 0 0 6 7 】

挙げることができる特定の L<sup>2</sup> 及び L<sup>3</sup> 基は、- N ( H ) - 及び - N ( H ) S ( O )<sub>2</sub> - を含む。

【 0 0 6 8 】

本発明の特に好ましい化合物は、以下で述べる実施例の化合物を含む。

10

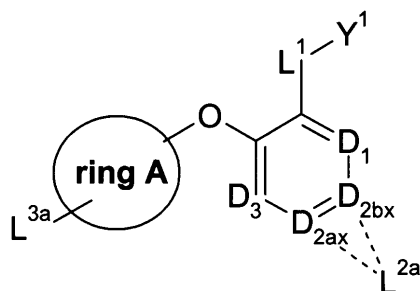
【 0 0 6 9 】

本発明の化合物は、例えば以下で述べるような、当業者に周知の技術に従って製造され得る。

【 0 0 7 0 】

本発明のさらなる態様によれば、以下を含む、式 I の化合物の製造のための方法が提供される：

( i ) L<sup>2</sup> 及び / 又は L<sup>3</sup> が - ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - N ( R<sup>w</sup> ) A<sup>1 9</sup> - [ 式中、p は 0 を表し、そして R<sup>w</sup> は H を表す ] を表す式 I の化合物に関しては、式 I I :



20

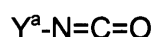
[ 式中、D<sub>2ax</sub> 及び D<sub>2bx</sub> の一方は D<sub>2</sub> を表し、他方は - C ( - L<sup>2a</sup> ) = を表し (すなわち L<sup>2a</sup> 置換基は D<sub>2ax</sub> 及び D<sub>2bx</sub> のいずれか 1 つに結合している)、L<sup>2a</sup> は - N H<sub>2</sub> 又は - L<sup>2</sup> - Y<sup>2</sup> を表し、L<sup>3a</sup> は - N H<sub>2</sub> 又は - L<sup>3</sup> - Y<sup>3</sup> を表し、但し、L<sup>2a</sup> 及び L<sup>3a</sup> の少なくとも 1 つは - N H<sub>2</sub> を表し、そして環 A、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、L<sup>1</sup> 及び Y<sup>1</sup> は前記で定義されたとおりである ]

30

の化合物又はその保護された誘導体 (例えばアミノ保護誘導体) と、

( A ) A<sup>1 9</sup> が - C ( O ) N ( R<sup>w</sup> ) - [ 式中、R<sup>w</sup> は H を表す ] を表す場合は：

( a ) 式 I I I :



III

の化合物と；又は

( b ) C O (又は C O の適切な供給源である試薬 (例えば M o ( C O )<sub>6</sub> 若しくは C o<sub>2</sub> ( C O )<sub>8</sub> ) ) 又はホスゲン若しくはトリホスゲンなどの試薬との、式 I V :

40



IV

[ 式中、両方の場合に、Y<sup>a</sup> は、前記で定義された Y<sup>2</sup> 又は Y<sup>3</sup> (適宜に / 必要に応じて) を表す ]

の化合物の存在下での反応。例えば、前記 ( a ) の場合は、適切な溶媒 (例えば T H F、ジオキサン又はジエチルエーテル) の存在下に、当業者に公知の反応条件下で (例えば室温で)。( b ) の場合は、適切な条件は当業者に公知であり、例えば反応は、適切な触媒系 (例えばパラジウム触媒) の存在下に、好ましくは加圧下で及び / 又はマイクロ波照射

50

条件下で実施され得る。当業者は、そのようにして形成された化合物が、沈殿又は結晶化（例えば *n* - ヘキサンからの）によって単離され、再結晶化技術（例えば、THF、ヘキサン（例えば *n* - ヘキサン）、メタノール、ジオキサン、水又はそれらの混合物などの適切な溶媒から）によって精製され得ることを認識する。当業者は、 $-L^2-Y^2$  が  $-C(O)N(H)-Y^2$  を表し、 $-L^3-Y^3$  が  $-C(O)N(H)-Y^3$  を表し、そして  $Y^2$  と  $Y^3$  が異なる式 I の化合物の製造のために、式 III 又は IV（適宜に）の 2 つの異なる化合物を連続的な反応段階において使用する必要があることを認識する。そのような化合物の製造のためには、 $L^{2a}$  及び  $L^{3a}$  の両方が  $-NH_2$  を表す式 II の化合物から出発して、次にモノ保護（単一アミノ基において）とそれに続く脱保護を必要とし得るか、又は 2 当量未満の式 III 又は IV（適宜に）の化合物で反応を実施してもよい；

10

(B)  $A^{19}$  が  $-S(O)_2N(R^w)-$  を表す場合は、式 V：



V

[ 式中、 $Y^a$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物との、例えば、前記製造段階 (i) (A) (a) に関して前述した反応条件下で、続いて標準的な酸化反応条件下での反応（例えば、適切な溶媒、例えば *Journal of Organic Chemistry*, (1988) 53 (13), 3012-16 に記載されているジクロロメタン、又は例えば *Journal of Organic Chemistry*, (1979), 44 (13), 2055-61 に記載されている  $KMnO_4$  の存在下に、酸化試薬、例えばメタクロロペル安息香酸の存在下での反応）。当業者はまた、式 V の化合物が、例えば前記で定義された式 IV の対応する化合物及び  $SO_2$ （又はその適切な供給源）又は  $SOCl_2$  から製造する必要があることを認識する；

20

(C)  $A^{19}$  が単結合を表す場合は、式 VI：



VI

[ 式中、 $L^a$  は、適切な脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホン酸基（例えば  $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$  若しくはノナプレート）又は  $-B(OH)_2$ （又はその保護された誘導体、例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基を形成する）を表し、そして  $Y^a$  は前記で定義されたとおりである ]

30

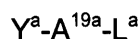
の化合物との、例えば、場合により適切な金属触媒（又はその塩若しくは錯体）、例えば  $Cu$ 、 $Cu(OAc)_2$ 、 $CuI$ （又は  $CuI$  / ジアミン錯体）、臭化トリス（トリフェニルホスフィン）銅、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$  又は  $NiCl_2$  及び任意の添加剤、例えば  $Ph_3P$ 、2, 2' - ビス（ジフェニルホスフィノ）- 1, 1' - ビナフチル、キサントホス、 $NaI$  又は 18 - クラウン - 6 - ベンゼンなどの適切なクラウンエーテルの存在下に、適切な塩基、例えば  $NaH$ 、 $Et_3N$ 、ピリジン、 $N, N'$  - ジメチルエチレンジアミン、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $K_3PO_4$ 、 $Cs_2CO_3$ 、 $t-BuONa$  又は  $t-BuOK$ （又はそれらの混合物、場合により 4 分子ふるいの存在下で）の存在下に、適切な溶媒（例えばジクロロメタン、ジオキサン、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、*N* - メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物）中で、又は試薬自体が溶媒としての機能を果たし得る場合（例えば  $Y^a$  がフェニルを表し、そして  $L^a$  がブロモを表す、すなわちブロモベンゼンの場合）は、付加的な溶媒の不在下での反応。この反応は、室温又はそれ以上で（例えば使用される溶媒系の還流温度などの高温で）、又はマイクロ波照射を使用して実施してもよい；

40

(D)  $A^{19}$  が  $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C$

50

(O) - C ( R <sup>y 3</sup> ) ( R <sup>y 4</sup> ) - 又は - C ( O ) O - を表す場合は、式 V I I I :

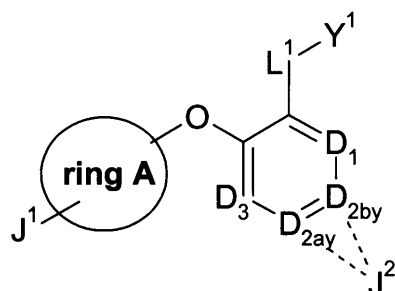


VII

[ 式中、A <sup>19a</sup> は、- S ( O ) <sub>2</sub> - 、- C ( O ) - 、- C ( R <sup>y 3</sup> ) ( R <sup>y 4</sup> ) - 、- C ( O ) - C ( R <sup>y 3</sup> ) ( R <sup>y 4</sup> ) - 又は - C ( O ) O - を表し、Y <sup>a</sup> 及び L <sup>a</sup> は前記で定義されたとおりであり、そして L <sup>a</sup> は、好ましくはプロモ又はクロロである ]

の化合物との、当業者に公知の反応条件下での反応。前記反応は、ほぼ室温又はそれ以上（例えば 40 ~ 180 まで）で、場合により適切な塩基（例えば水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン、水酸化ナトリウム、N - エチルジイソプロピルアミン、N - (メチルポリスチレン) - 4 - (メチルアミノ) ピリジン、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム t e r t - ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン又はそれらの混合物) 及び適切な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン又はトリエチルアミン）の存在下で実施してもよい；

( i i ) L <sup>2</sup> 及び L <sup>3</sup> の一方が - N ( R <sup>w</sup> ) C ( O ) N ( R <sup>w</sup> ) - を表し、そして他方が - N H <sub>2</sub> (若しくはその保護された誘導体) 又は - N ( R <sup>w</sup> ) C ( O ) N ( R <sup>w</sup> ) - を表す [ 式中、R <sup>w</sup> は H を表す (すべての場合に) ] 式 I の化合物に関しては、式 V I I I I :

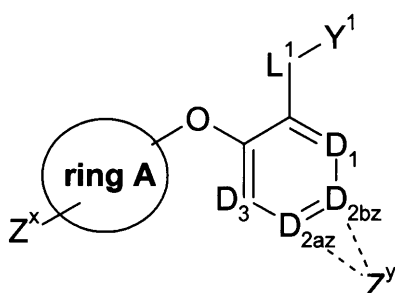


VIII

[ 式中、D <sub>2ay</sub> 及び D <sub>2by</sub> の一方は D <sub>2</sub> を表し、他方は - C ( - J <sup>2</sup> ) = を表し (すなわち J <sup>2</sup> 置換基は D <sub>2ax</sub> 及び D <sub>2bx</sub> のいずれか 1 つに結合している)、J <sup>1</sup> 又は J <sup>2</sup> の一方は - N = C = O を表し、他方は - L <sup>2</sup> - Y <sup>2</sup> 又は - L <sup>3</sup> - Y <sup>3</sup> (適宜に)、- N H <sub>2</sub> (若しくはその保護された誘導体) 又は - N = C = O (適宜に) を表し、そして環 A、D <sub>1</sub>、D <sub>2</sub>、D <sub>3</sub>、L <sup>1</sup> 及び Y <sup>1</sup> は前記で定義されたとおりである ]

の化合物と、前記で定義された式 V の化合物との、前記製造段階 ( i ) ( A ) ( b ) に関して前述したような、当業者に公知の反応条件下での反応；

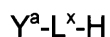
( i i i ) 式 I X :



IX

[ 式中、D <sub>2az</sub> 及び D <sub>2bz</sub> の一方は D <sub>2</sub> を表し、他方は - C ( - Z <sup>y</sup> ) = を表し (す

なわち  $Z^y$  置換基は  $D_{2a_z}$  及び  $D_{2b_z}$  のいずれか 1 つに結合している)、 $Z^x$  及び  $Z^y$  は、独立して適切な脱離基、例えばクロロ、プロモ、ヨード、スルホン酸基 (例えば  $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$  若しくはノナフレート)、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^{wx})_2$ 、 $-Sn(R^{wx})_2$  又はジアゾニウム塩 [ 式中、各々の  $R^{wx}$  は、独立して  $C_{1-6}$  アルキル基を表すか、又は  $-B(OR^{wx})_2$  の場合は、それぞれの  $R^{wx}$  基は共に連結して、4 ~ 6 員環式基 (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基など) を形成してもよい ] を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は前記で定義されたとおりである ] の化合物と、式 X :



10

[ 式中、 $L^x$  は  $L^2$  又は  $L^3$  ( 適宜に / 必要に応じて ) を表し、そして  $Y^a$  は前記で定義されたとおりである ]

の 1 つの ( 又は 2 つの別々の ) 化合物 ( 適宜に / 必要に応じて ) との、前記製造段階 ( i ) ( B ) 又は ( i ) ( C ) に関して前述したような、当業者に公知の適切な反応条件下での、又は ( 例えば  $L^x$  が  $-S(O)_2A^{18}$  - を表し、 $A^{18}$  が  $-N(R^w)$  - を表す場合は ) Tetrahedron Letters, ( 2006 ), 47 ( 28 ), 4973 - 4978 に記載されているようなウルマン反応条件下での反応。当業者は、 $L^2$  と  $L^3$  が異なる式 I の化合物が必要とされる場合は、式 X の異なる化合物との反応 ( 例えば  $L^x$  が  $-N(R^w)A^{19}$  - を表す式 X の化合物との最初の反応、続いて  $L^x$  が  $-OA^{20}$  - を表す式 X のもう 1 つ別の化合物との反応 ) が必要とされ得ることを認識する ;

20

( iv ) 水素を表さない  $R^w$  基が存在する ( 又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素を表さない  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  若しくは  $R^{26}$  基が存在する場合の ) 式 I の化合物は、水素を表すそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 X I :



30

[ 式中、 $R^{wy}$  は、水素を表さないことを条件として前記で定義されたいずれかの  $R^w$  ( 適宜に ) を表し ( 又は  $R^w$  は、水素を表さない  $R^5 \sim R^{19}$  基を表す )、そして  $L^b$  は、 $L^a$  に関して前記で定義されたような適切な脱離基又は  $-Sn(\text{アルキル})_3$  ( 例えば  $-SnMe_3$  又は  $-SnBu_3$  ) 又は当業者に公知の同様の基を表す ]

の化合物との、例えば前記製造段階 ( i ) ( C ) に関して述べたような、当業者に公知の適切な反応条件下での反応によって製造され得る。当業者は、様々な基 ( 例えば第一級アミノ基 ) がモノ保護され、その後式 X I の化合物との反応後に脱保護される必要があり得ることを認識する ;

( v ) 水素、アリール基又はヘテロアリール基を表さない  $R^w$  基が存在する ( 又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素、アリール基又はヘテロアリール基を表さない  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  若しくは  $R^{26}$  基が存在する場合の ) 式 I の化合物は、水素を表すそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 X I I :

40



[ 式中、 $R^{wy}$  は、水素、アリール基又はヘテロアリール基を表さないことを条件として前記で定義されたいずれかの  $R^w$  ( 適宜に ) を表し ( 例えば  $R^w$  は  $C_{1-6}$  アルキル ( 場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{24a})R^{25a}$ 、 $-OR^{24b}$ 、 $=O$  から選択される

50

1 若しくはそれ以上の置換基によって置換された)を表す)(又は $R^w$ は、水素、アリール基若しくはヘテロアリール基を表さない $R^5 \sim R^{19}$ 基を表す)、そして $L^c$ は適切な脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホン酸基(例えば $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ 若しくはノナフレート)又は当業者に公知の同様の基を表す]

の化合物との、当業者に公知の適切な反応条件、例えば前記製造段階(i)(D)に関して前述した反応条件下での反応によって製造され得る;

(vi)飽和アルキル基だけを含む式Iの化合物に関しては、二重又は三重結合などの不飽和を含む式Iの対応する化合物の、適切な還元条件の存在下での還元、例えば接触(例えばPdを使用する)水素化による還元;

(vii) $Y^1$ 及び/又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ 又は $-\text{B}(\text{OR}^{9h})_2$ [式中、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 及び $R^{9h}$ は水素を表す]を表す式Iの化合物に関しては(又は、例えば $Y^1$ 及び/又は $Y^{1a}$ が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ 、他のカルボン酸又はエステル保護誘導体(例えばアミド誘導体)を表す化合物の場合は)、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{9d}$ 又は $R^{9h}$ (適宜に)がHを表さない式Iの対応する化合物の、すべて標準的な条件下での加水分解、又は、 $Y^1$ 及び/又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ 又は $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ [式中、 $R^{9c}$ 及び $R^{9d}$ はHを表す]を表す式Iの化合物に関しては、 $Y^1$ 及び/又は $Y^{1a}$ が $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9e})\text{N}(\text{R}^{10f})\text{R}^{9f}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{10g})\text{R}^{9g})_2$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10i})\text{R}^{9i}$ (適宜に)を表す式Iの対応する化合物の、すべて標準的な条件下での加水分解、例えば場合により(付加的な)有機溶媒(ジオキサンなど)の存在下に塩基の水溶液(例えば2M NaOH水溶液)の存在下で、前記反応混合物を室温又は、好ましくは高温で、加水分解が完了するまでの期間(例えば5時間)攪拌し得る;

(viii) $Y^1$ 及び/又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9e})\text{N}(\text{R}^{10f})\text{R}^{9f}$ 又は $-\text{B}(\text{OR}^{9h})_2$ を表し、そして $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ (すなわち酸素原子に結合した $R^9$ 基)がHを表さない式Iの化合物に関しては、式XIII:



XIII

[式中、 $R^{9za}$ は、Hを表さないことを条件として $R^{9b} \sim R^{9e}$ 又は $R^{9h}$ (適宜に)を表す]

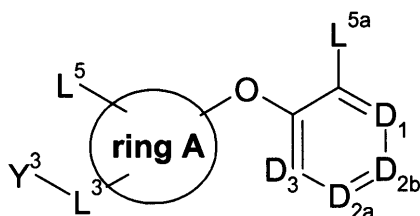
の適切なアルコールの存在下に標準的な条件下で、例えばさらに酸(例えば濃硫酸)の存在下に高温、例えば式XIIIのアルコールの還流温度で、

(A) $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ がHを表す式Iの対応する化合物のエステル化(又は同様のもの);又は

(B) $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ がHを表さない(そして製造される式Iの化合物において同じ値の対応する $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び $R^{9h}$ 基を表さない)式Iの対応する化合物のエステル交換反応(又は同様のもの);

(ix) $Y^1$ 及び/又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9e})\text{N}(\text{R}^{10f})\text{R}^{9f}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{10g})\text{R}^{9g})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{9h})_2$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10i})\text{R}^{9i}$ [式中、 $R^{9b} \sim R^{9e}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$ 及び $R^{10i}$ はH以外を表す]を表し、そして $L^1$ 及び/又は、存在する場合は、 $L^{1a}$ が、前記で定義されたとおりであるが、但し、環A又は $D_1 \sim D_3$ を含有する環に結合している炭素原子が $-\text{O}-$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表さない、式Iの化合物に関しては、式XIV:





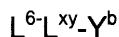
XIV

[ 式中、 $L^5$  及び  $L^{5a}$  の少なくとも 1 つは適切なアルカリ金属基（例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム）、 $-Mg-$  ハロゲン化物、亜鉛ベース基又はハロ若しくは  $-B(OH)_2$  などの適切な脱離基、又はその保護された誘導体（例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基を形成する）を表し、他方は  $-L^1 - Y^1$  又は  $-L^{1a} - Y^{1a}$ （又は水素；適宜に）を表してもよく、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである（当業者は、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5a}$  がアルカリ金属（例えばリチウム）、 $Mg$  - ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表す式 XIV の化合物が、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5a}$  がハロを表す式 XIV の対応する化合物から、例えばグリニャール反応条件、ハロゲン - リチウム交換反応条件 [ 最後の 2 つはそのあとに金属交換反応が続いてもよく、前記反応条件はすべて当業者に公知である ] などの条件下で製造され得ることを認識する ) ]

10

の化合物と、式 XV :

20



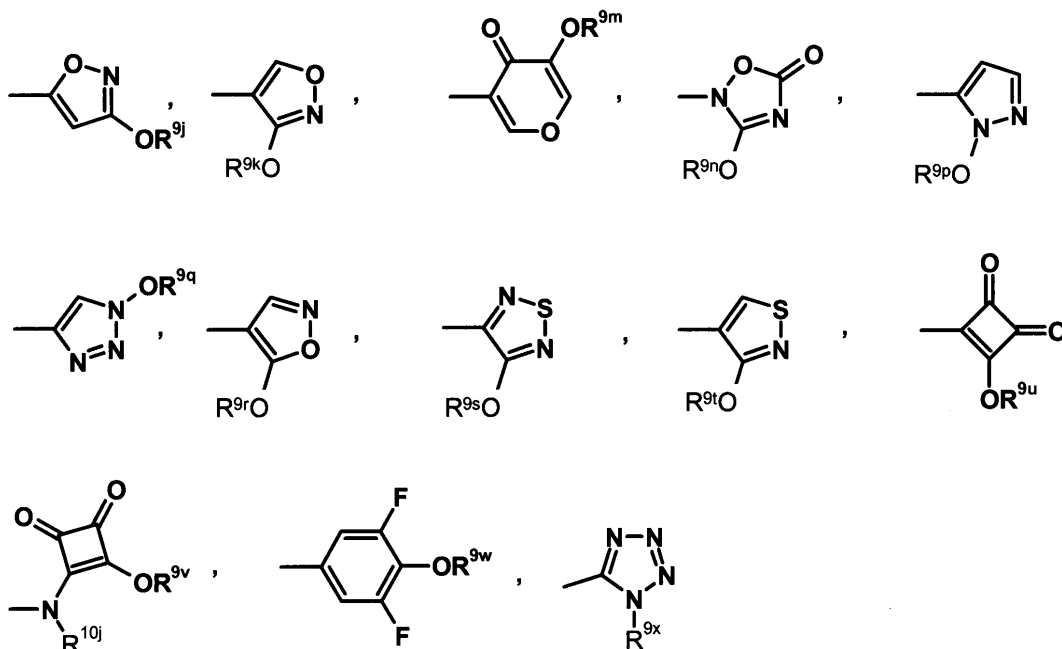
XV

[ 式中、 $L^{xy}$  は  $L^1$  又は  $L^{1a}$ （適宜に）を表し、 $Y^b$  は  $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^9$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$  又は  $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$  [ 式中、 $R^{9b} \sim R^{9i}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$  及び  $R^{10i}$  は H 以外である ] を表し、そして  $L^6$  は、当業者に公知の適切な脱離基、例えば  $Y^b$  が  $-C(O)OR^{9b}$  又は  $-S(O)_3R^{9c}$  を表す場合はハロ（特にクロロ若しくはブromo）、又は例えば  $Y^b$  が  $-B(OR^{9h})_2$  を表す場合は  $C_{1-3}$  アルコキシを表す ]

30

の化合物との反応。例えば、 $L^1$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  が  $-C(O)OR^{9b}$  を表す式 I の化合物に関しては、式 XV の化合物は  $Cl - C(O)OR^{9b}$  であり得る。この反応は標準的な反応条件下で、例えば極性非プロトン性溶媒（例えば THF 又はジエチルエーテル）の存在下で実施され得る。当業者は、 $L^5$  が  $-B(OH)_2$  を表す式 XIV の化合物が、同時に式 I の化合物でもあることを認識する；

( x )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が  $-B(OR^{9h})_2$  [ 式中、 $R^{9h}$  は H を表す ] ;  $-S(O)_3R^{9c}$  ; 又は以下の基 :



10

20

30

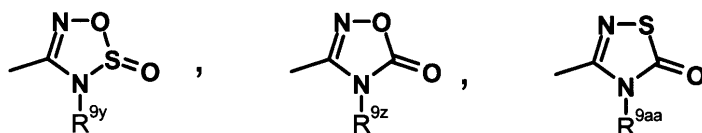
40

[ 式中、 $R^{9j}$ 、 $R^{9k}$ 、 $R^{9m}$ 、 $R^{9n}$ 、 $R^{9p}$ 、 $R^{9r}$ 、 $R^{9s}$ 、 $R^{9t}$ 、 $R^{9u}$ 、 $R^{9v}$ 、 $R^{10j}$  及び  $R^{9x}$  は水素を表し、そして  $R^{9w}$  は前記で定義されたとおりである ]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物は、国際公開公報第 WO 2006 / 077366 号に記載されている手順に従って製造され得る ;

( x a )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が非置換 5 - テトラゾリル基を表す式 I の化合物に関しては、国際公開公報第 WO 2006 / 077366 号に記載されている手順に従った反応、例えば、式 I の化合物に対応するが、関連する  $L^1$  及び / 又は  $L^{1a}$  基が - C N を表す化合物の、変換を生じさせる適切な試薬、例えば  $NaN_3$  等の存在下で、場合により塩基 ( 例えばアミン塩基、例えば 1 - メチルピロリジン - 2 - オン等 ) 及び添加剤 ( 例えば本明細書で述べるもの、例えばトリエチルアンモニウム塩酸塩 ) の存在下で、例えば高温、例えば 80 以上、例えば 100 以上、例えば約 150 での反応 ;

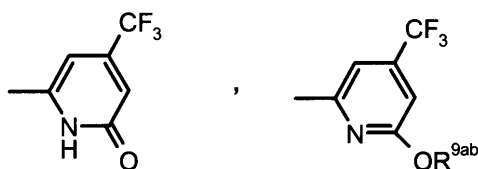
( x i )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が以下の基 :



[ 式中、 $R^{9y}$ 、 $R^{9z}$  及び  $R^{9aa}$  は H を表す ]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物は、式 I の化合物に対応するが、 $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が - C N を表す化合物と、ヒドロキシルアミンとの ( 従って対応するヒドロキシアミジノ化合物を形成する )、及び次に  $SOCl_2$ 、 $R^j - OC(O)Cl$  ( 例えば熱の存在下で ; 式中、 $R^j$  は  $C_1 \sim 6$  アルキル基を表す ) 又はチオカルボニルジイミダゾール ( 例えば  $BF_3OEt_2$  などのルイス酸の存在下で ) との、それぞれ、例えば Naganawa et al., Bioorg. Med. Chem., ( 2006 ) , 14, 7121 に記載されているような反応条件下での反応によって製造され得る ;

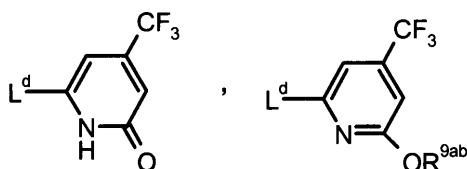
( x i i )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が以下の基 :



[ 式中、 $R^{9ab}$  は前記で定義されたとおりである ]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物は、式 X I V [ 式中、 $L^5$  及び  $L^{5a}$  の少なくとも 1 つは適切なアルカリ金属基 (例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム)、 $-Mg$  - ハロゲン化物、亜鉛ベース基又はハロ若しくは  $-B(OH)_2$  などの適切な脱離基、又はその保護された誘導体 (例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基を形成する) を表し、他方は  $-L^1 - Y^1$  又は  $-L^{1a} - Y^{1a}$  (適宜に) を表してもよく、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである (当業者は、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5a}$  がアルカリ金属 (例えばリチウム)、 $Mg$  - ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表す式 X I V の化合物が、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5a}$  がハロを表す式 X I V の対応する化合物から、例えばグリニャール反応条件、ハロゲン - リチウム交換反応条件 [ 最後の 2 つはその後に金属交換反応が続いてもよく、前記反応条件はすべて当業者に公知である ] などの条件下で製造され得ることを認識する ) ]

の化合物と、式 X V I a 又は X V I b :



XVIa

XVIb

[ 式中、 $R^{ab}$  は前記で定義されたとおりであり、そして  $L^d$  は (適宜に) 適切なアルカリ金属基 (例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム)、 $-Mg$  - ハロゲン化物、亜鉛ベース基又はハロ若しくは  $-B(OH)_2$  などの脱離基、又はその保護された誘導体 (例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基を形成する) を表し、当業者は、 $L^d$  がアルカリ金属 (例えばリチウム)、 $-Mg$  - ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表す式 X V I a 又は X V I b の化合物が、 $L^d$  がハロを表す式 X V I a 又は X V I b の対応する化合物から、例えばグリニャール反応条件、ハロゲン - リチウム交換反応条件 [ 最後の 2 つはその後に金属交換反応が続いてもよく、前記反応条件はすべて当業者に公知である ] などの条件下で製造され得ることを認識する ]

の化合物との反応によって製造され得る。前記反応は、標準的な条件下で、例えば適切な溶媒 (例えば THF、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド) の存在下で、及び、適切な場合は、適切な触媒 (例えば  $Pd(OAc)_2$ ) 及び塩基 (例えば  $K_2CO_3$ ) の存在下で実施され得る。当業者は、 $L^5$  が  $-B(OH)_2$  を表す式 X I V の化合物が、同時に式 I の化合物でもあることを認識する ;

( x i i i )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が  $-C(O)OR^{9b}$  [ 式中、 $R^{9b}$  は H を表す ] を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義されたとおりであるが、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5a}$  (適宜に) が、

( I ) アルカリ金属 (例えば前記製造段階 ( i x ) に関して定義されたものなど) ;  
又は

( I I )  $-Mg$  - ハロゲン化物

のいずれかを表す式 X I V の化合物と、二酸化炭素との反応、続いて当業者に公知の標準的な条件下での、例えば塩酸水溶液の存在下での、酸性化；

( x i v )  $L^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  及び / 又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が  $-C(O)OR^{9b}$  を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義されたとおりであるが、 $L^5$  及び / 又は  $L^{5a}$  (適宜に) が当業者に公知の適切な脱離基 (スルホン酸基 (例えばトリフラート) 又は、好ましくはハロ (例えばプロモ若しくはヨード) 基など) である式 X I V の対応する化合物と、CO (又は CO の適切な供給源である試薬 (例えば  $Mo(CO)_6$  若しくは  $Co_2(CO)_8$ )) との、式 X V I I :



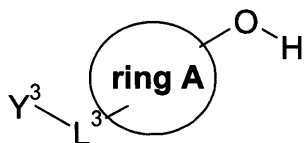
XVII

10

[ 式中、 $R^{9b}$  は前記で定義されたとおりである ]

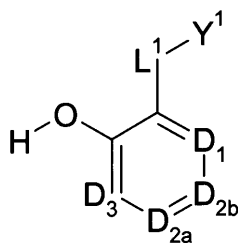
の化合物及び適切な触媒系 (例えば  $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$  等のようなパラジウム触媒) の存在下に、当業者に公知の条件下での反応；

( x v ) 式 X V I I I 又は X I X :



XVIII

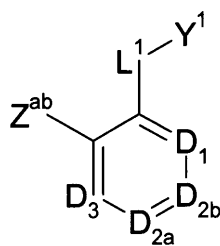
20



XIX

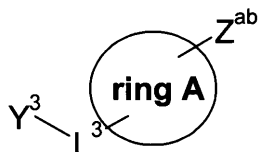
30

の化合物のいずれかと、それぞれ式 X X 又は X X I :



XX

40



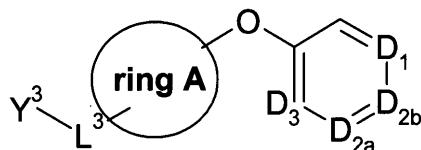
XXI

[ 式中 (すべての場合に)、 $Z^{ab}$  は適切な脱離基、例えば  $Z^x$  に関して前記で定義されたもの又は、より好ましくはフルオロを表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^1$ 、 $Y^1$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物との、標準的な芳香族求核置換反応条件下、例えば適切な塩基及び溶媒 (例えば前記製造段階 ( i ) ( D ) で定義されたもの) の存在下での反応；

50

(xvi)  $L^1$  又は、存在する場合は、 $L^{1a}$  が  $C_1 \sim 6$  アルキレンを表し、そして  $Y^1$  及び、存在する場合は、 $Y^{1a}$  が好ましくは  $-C(O)OR^{9b}$  [式中、 $R^{9b}$  は水素以外である] を表す式 I の化合物に関しては、式 XXII :

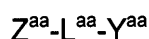


XXII

[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである ]

10

の化合物と、式 XXIII :



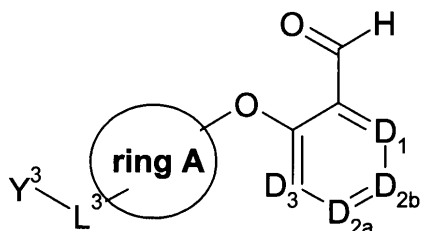
XXIII

[ 式中、 $L^{aa}$  は  $C_1 \sim 6$  アルキレンを表し、 $Y^{aa}$  は前記で定義された  $Y^1$  (又は  $Y^{1a}$ ) を表すが、好ましくは  $-C(O)OR^{9b}$  [式中、 $R^{9b}$  は水素以外である] を表し、 $Z^{aa}$  は適切な脱離基、例えば  $Z^x$  に関して前記で定義されたもの及び、好ましくはプロモを表す ]

の化合物との、標準的な芳香族求電子置換反応条件下、例えば製造段階 (i) (C) に関して前記で言及されたような適切な塩基及び溶媒の存在下での、又は場合によりフリーデル・クラフツ条件下に  $AlCl_3$  などのルイス酸の存在下での反応 ;

20

(xvii)  $L^1$  が  $-CH=CH-$  を表す式 I の化合物に関しては、式 XXIV :



XXIV

30

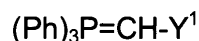
[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物と、式 XXV :



XXV

の化合物等との、又は式 XXVI :



XXVI

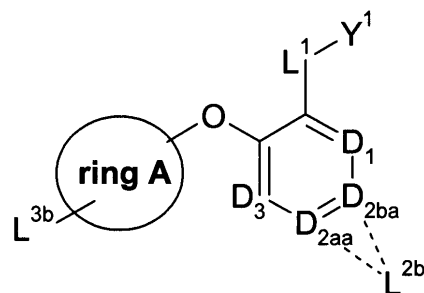
40

[ 式中 (両方の場合に)、 $Y^1$  は前記で定義されたとおりである (そして好ましくは  $-C(O)OR^{9b}$  [式中、 $R^{9b}$  は、好ましくは水素以外である] を表す) ]

の化合物との、適宜にホーナー・ワッツワース・エモンズ反応条件又はウィッティッヒ反応条件下での反応 ;

(xviii)  $L^2$  及び / 又は  $L^3$  が  $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$  [式中、 $A^{17}$  は  $-N(R^w)-$  又は  $-N(R^w)SO_2-$  を表す] を表す式 I の化合物に関しては、式 XXVII :

50

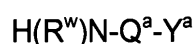


XXVII

10

[ 式中、 $D_{2aa}$  及び  $D_{2ba}$  の一方は  $D_2$  を表し、他方は  $-C(-L^{2b})=$  を表し (すなわち、 $L^{2b}$  置換基は  $D_{2aa}$  及び  $D_{2ba}$  のいずれか 1 つに結合している)、 $L^{2b}$  は  $-(CH_2)_p-C(O)OH$  又は  $-L^2-Y^2$  を表し、 $L^{3b}$  は  $-(CH_2)_p-C(O)OH$  又は  $-L^3-Y^3$  を表し、但し、 $L^{2b}$  及び  $L^{3b}$  の少なくとも 1 つは  $-(CH_2)_p-C(O)OH$  を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は前記で定義されたとおりである ]

の対応する化合物又はその保護された誘導体 (例えばアミノ保護誘導体) と、式 XXVII I I :



XXVIII

20

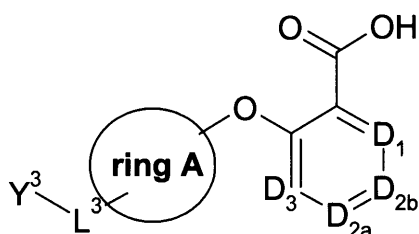
[ 式中、 $Q^a$  は直接結合又は  $-S(O)_2-$  を表し、そして  $R^w$  及び  $Y^a$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物との、標準的なカップリング反応条件下、例えば適切なカップリング試薬 (例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (又はその塩酸塩)、N, N'-ジスクシンイミジルカルボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカルボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート及び / 又は O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート) の存在下で、場合により適切な塩基 (例えば水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、水酸化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド及び / 又はリチウムジイソプロピルアミド (又はその変異体)、適切な溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン又はトリエチルアミン) 及びさらなる添加剤 (例えば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物) の存在下での反応。あるいは、式 XXVII I I の化合物のカルボン酸基を標準的な条件下で対応する塩化アシルに変換してもよく (例えば  $SOCl_2$  又は塩化オキサリルの存在下で)、次にその塩化アシルを、例えば前述したのと同様の条件下で、式 XXVII I I I の化合物と反応させる ;

30

40

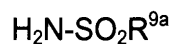
( $xi x$ )  $L^1-Y^1$  が  $-C(O)N(H)SO_2R^9$  を表す式 I の化合物に関しては、式 XXIX :



XXIX

[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである ]

の対応する化合物と、式 XXX :

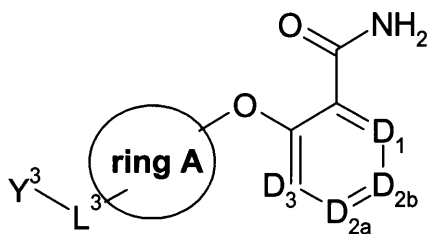


XXX

[ 式中、 $R^{9a}$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物との、例えば前記製造段階 (xviii) に関して前述したような、標準的なカップリング反応条件下での反応 ;

(xx)  $L^1 - Y^1$  が  $-C(O)N(H)SO_2R^{9a}$  を表す式 I の化合物に関しては、式 XXXI :



XXXI

[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである ]

の対応する化合物と、式 XXXII :

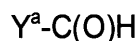


XXXII

[ 式中、 $R^{9a}$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物との、当業者に公知の反応条件下、例えば製造段階 (i) (D) に関して前述したような条件下での反応 ;

(xxi)  $L^2$  又は  $L^3$  が  $-N(H)-CH_2-$  を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義された式 III の化合物の、式 XXXIII :



XXXIII

[ 式中、 $Y^a$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物による、標準的な条件下での、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの化学選択的還元剤の存在下での、あるいは縮合及びその後の還元を含む二段階製造としての [ この場合の還元段階は、水素化ホウ素ナトリウム又は  $LiAlH_4$  のようなより強い還元剤の存在下で実施され得る ]、還元的アミノ化。

【 0071 】

式 II の化合物 (又はその保護された、例えばモノ保護された誘導体) は、式 XXXIV :

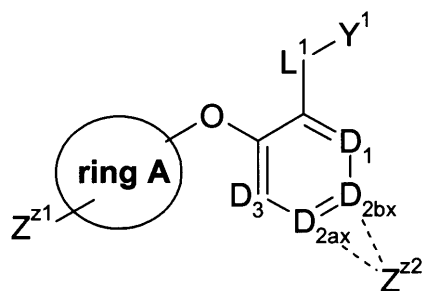
10

20

30

40

50



XXXIV

[ 式中、 $D_{2ax}$  及び  $D_{2bx}$  の一方は  $D_2$  を表し、他方は  $-C(-Z^{z2})=$  を表し (すなわち  $Z^{z2}$  置換基は  $D_{2ax}$  及び  $D_{2bx}$  のいずれか 1 つに結合している)、 $Z^{z1}$  は  $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^3-Y^3$  又は保護された  $-NH_2$  基を表し、 $Z^{z2}$  は  $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^2-Y^2$  又は保護された  $-NH_2$  基を表し、但し、 $Z^{z1}$  及び  $Z^{z2}$  の少なくとも 1 つは  $-N_3$  又は  $-NO_2$  を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は前記で定義されたとおりである ]

10

の化合物又はその保護された誘導体 (例えばアミノ保護誘導体) の、当業者に公知の標準的な反応条件下で、適切な還元剤の存在下での還元によって、例えば接触水素化による (例えば水素の供給源中にパラジウム触媒の存在下で) 又は適切な還元剤 (トリアルキルシラン、例えばトリエチルシランなど) を使用することによる還元によって製造され得る。

20

## 【0072】

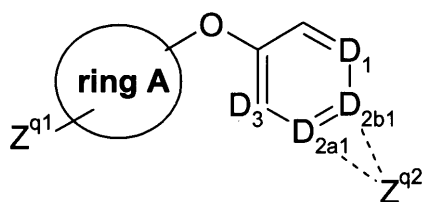
$L^{2a}$  及び  $L^{3a}$  の両方が  $-NH_2$  (又はその保護された誘導体) を表す式 I I の化合物はまた、前記で定義された式 I X の化合物の、アンモニア又は、好ましくはその保護された誘導体 (例えばベンジルアミン若しくは  $Ph_2C=NH$ ) との、例えば式 I の化合物の製造に関して前記で述べた (前記製造段階 (iii)) ような条件下での反応によっても製造され得る。

## 【0073】

$L^1$  が単結合を表し、そして  $Y^1$  が  $-C(O)OR^{9b}$  を表す式 I I 又は I X の化合物は、

(I) 式 XXXV :

30



XXXV

[ 式中、 $Z^{q1}$  及び  $Z^{q2}$  は、それぞれ  $Z^x$  及び  $Z^y$  (式 I X の化合物の製造の場合) 又は  $L^{3a}$  及び  $L^{3b}$  (式 I I I の化合物の製造の場合) を表し、 $D_{2a1}$  及び  $D_{2b1}$  は、それぞれ  $D_{2ax}$  及び  $D_{2bx}$  (式 I I I の化合物の製造の場合) 又は  $D_{2az}$  及び  $D_{2bz}$  (式 I X の化合物の製造の場合) を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2ax}$ 、 $D_{2bx}$ 、 $D_{2az}$ 、 $D_{2bz}$ 、 $D_3$ 、 $L^{3a}$ 、 $L^{3b}$ 、 $Z^x$  及び  $Z^y$  は前記で定義されたとおりである ]

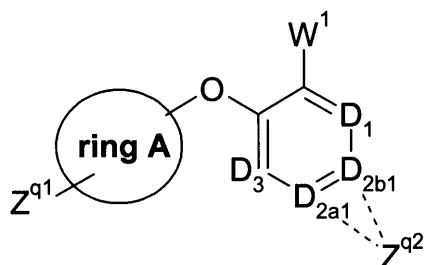
40

の化合物の、ルイス酸の存在下での適切な試薬との、例えばホスゲン又はトリホスゲンとの反応、及びそれに続いて前記で定義された式 X V I I の化合物の存在下での、従って加水分解又は加アルコール分解反応段階を受ける反応 ;

(I I)  $R^{9b}$  が水素を表すそのような化合物に関しては、前記で定義された式 X X X V の化合物の、例えば適切な試薬、例えば  $P(O)Cl_3$  及び DMF の存在下でのホルミル化、及びそれに続いて標準的な条件下での酸化 ;

(I I I) 式 X X X V I :





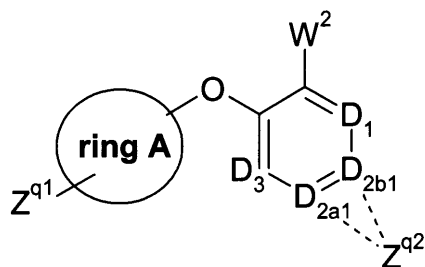
XXXVI

[ 式中、 $W^1$  は、前記  $Z^x$  及び  $Z^y$  によって定義されるような適切な脱離基を表し；そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a1}$ 、 $D_{2b1}$ 、 $D_3$ 、 $Z^{q1}$  及び  $Z^{q2}$  は前記で定義されたとおりである ]

10

の化合物と、 $CO$ （又は  $CO$  の適切な供給源である試薬（例えば  $Mo(CO)_6$ 、若しくは  $Co_2(CO)_8$ ））との反応、及びそれに続いて前記で定義された式  $XXVII$  の化合物の存在下で、例えば式  $I$  の化合物の製造に関して前記で述べたような（前記製造段階（ $i$ ）（ $A$ ）（ $b$ ）又は（ $i$ ）（ $C$ ））当業者に公知の反応条件下での反応、例えばカルボニル化段階は適切な貴金属（例えばパラジウム）触媒の存在下で実施される；

（ $IV$ ）式  $XXXVII$ ：



XXXVII

20

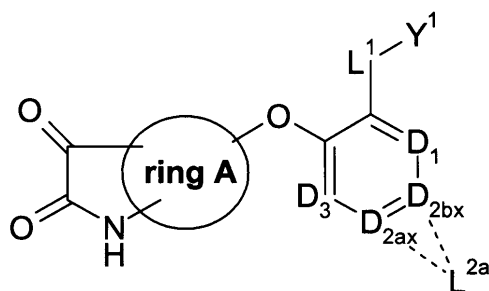
[ 式中、 $W^2$  は適切な基、例えば適切なアルカリ金属基（例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム）、 $-Mg-$ ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a1}$ 、 $D_{2b1}$ 、 $D_3$ 、 $Z^{q1}$  及び  $Z^{q2}$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物と、例えば  $CO_2$ （製造される化合物中の  $R^{9b}$  が水素を表す場合）との、又は式  $XV$  [ 式中、 $L^{xy}$  は単結合を表し、 $Y^b$  は  $-C(O)OR^{9b}$  [ 式中、 $R^{9b}$  は水素以外である ] を表し、そして  $L^6$  は適切な脱離基、例えばクロロ又はブromo又は  $C_{1-14}$ （例えば  $C_{1-6}$ （例えば  $C_{1-3}$ ）アルコキシ基）を表す ] の化合物との、当業者に公知の反応条件下での反応。当業者は、この反応段階が式  $XXXVII$  の化合物（以下で述べる）の製造の直後に（すなわち同じ反応ポット内で）実施され得ることを認識する；によって製造され得る。

30

【0074】

$L^{3a}$  が  $-NH_2$  を表し、 $-NH_2$  が存在する  $-L^{1a}-Y^{1a}$  基に対してであり、 $-L^{1a}-Y^{1a}$  が  $-C(O)OH$  を表す、式  $II$  の化合物は、式  $XXXVIII$ ：



XXXVIII

40

[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2ax}$ 、 $D_{2bx}$ 、 $D_3$ 、 $L^{2a}$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は前記で定義されたとおりである ]

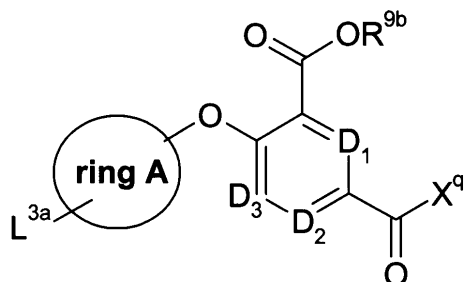
の化合物の、酸化反応条件、例えば Sheibley, F. E. and McNulty

50

, J. S. J. Org. Chem., 1956; 21, 171-173に記載されているような条件下で、例えば、好ましくはアルカリ溶液中の $H_2O_2$ の存在下での反応によって製造され得る。

【0075】

あるいはさらに、 $D_{2a}x$ が $D_{2a}$ を表し、 $D_{2b}x$ が $-C(-L^{2a})=$ を表し、 $L^{2a}$ が $-NH_2$ を表し、 $L^1$ が単結合を表し、そして $Y^1$ が $-C(O)OR^{9b}$ を表す式IIの化合物は、式XXXIX:



XXXIX

10

[式中、 $X^q$ は $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-N_3$ を表し、そして $L^{3a}$ 、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 及び環Aは前記で定義されたとおりである]

の化合物の、標準的な反応条件下で、例えば:

(i)  $X^q$ が $-OH$ を表す場合は、 $HN_3$  ( $NaN_3$ を $H_2SO_4$ などの強酸と接触させることによって形成され得る)の存在下に、シュミット反応条件又はその変形の存在下で。変形は、カルバメート中間体の形成を生じさせ得る、アルコール(*tert*-ブタノールなど; それにより式XLの*t*-Boc保護誘導体を形成する)の存在下でのジフェニルホスホリルアジド( $(PhO)_2P(O)N_3$ )との反応を含む;

20

(ii)  $X^q$ が $-NH_2$ を表す場合は、例えば、カルバメート中間体の形成を生じさせ得る、 $NaOBr$  ( $NaOH$ と $Br_2$ を接触させることによって形成され得る)の存在下に、ホフマン転位反応条件下で;

(iii)  $X^q$ が $-N_3$ を表す場合は(この化合物自体は、標準的なジアゾ化反応条件下で、例えば $NaNO_2$ 及び $H_2SO_4$ 又は $HCl$ などの強酸の存在下で、対応するアシルヒドラジドから製造され得る)、イソシアネート(又はアルコールで処理する場合はカルバメート)中間体の形成を生じさせ得る、クルチウス転位反応条件下で;

30

の反応によって製造され得、前記すべての後に、必要な場合は(例えば遊離アミンの形成を所望する場合は)、例えば低級アルキルカルバメート(例えばメチル又はエチルカルバメート)が中間体として形成されるときには水及び塩基(例えば前記製造段階(vii)に関して前記で述べたもの)の存在下で、又は例えば*tert*-ブチルカルバメートが中間体として形成されるときには酸性条件下で、又はベンジルカルバメート中間体が形成されるときには水素化反応条件(例えばPdなどの貴金属触媒の存在下での接触水素化反応条件)下で、加水分解を実施してもよい。同様の反応物及び反応条件は、環Aが $-C(O)OR^{9b}$ 基で置換されている式IIIの化合物の製造のために使用されてもよい。

【0076】

式VIIの化合物は、 $L^{2a}$ 又は $L^{3a}$ (適宜に)が $-NH_2$ を表す式IIの対応する化合物の、ホスゲン又はトリホスゲンとの、例えば適切な塩基(例えば式Iの化合物の製造に関して前記で定義されたもの(例えばトリエチルアミン)の存在下での反応によって製造され得る。式VIIの化合物がそれに従って合成される場合、式Iの化合物の合成においてさらに使用されるときには(前記製造段階(i)参照)、単離及び/又は精製される必要はない。

40

【0077】

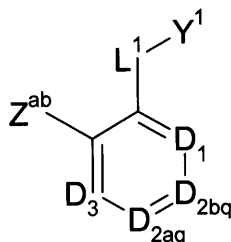
$Z^x$ 及び $Z^y$ がスルホン酸基を表す式IXの化合物は、 $Z^x$ 及び $Z^y$ 基がヒドロキシ基を表す対応する化合物から、ヒドロキシ基のスルホン酸基への変換のための適切な試薬(例えば塩化トシル、塩化メシル、トリフラート無水物等)を用いて、当業者に公知の条件下で、例えば適切な塩基及び溶媒(例えば製造段階(i)(C)又は(i)(D)に関し

50

て前述したもの、例えばトルエン中の  $K_3PO_4$  の水溶液) の存在下に、好ましくは室温又はそれ以下で (例えば約 10 °C で) 製造され得る。

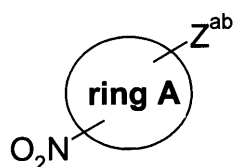
【0078】

$Z^{z1}$  及び  $Z^{z2}$  の一方が  $-NO_2$  を表し、他方が  $-L^2-Y^2$  又は  $-L^3-Y^3$  (適宜に) を表す式  $XXXIV$  の化合物は、前記で定義された式  $XVII$  又は  $XIX$  の化合物と、それぞれ式  $XL$  又は  $XLI$  の化合物:



XL

10



XLI

20

[ 式中、 $D_{2aq}$  及び  $D_{2bq}$  の一方 (好ましくは  $D_{2aq}$ ) は  $D_2$  を表し、他方 (好ましくは  $D_{2bq}$ ) は  $-C(-NO_2)=$  を表し、そして  $Z^{ab}$ 、 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $D_4$ 、 $L^1$ 、 $Y^1$  及び環 A は前記で定義されたとおりである ]

の化合物との、式 I の化合物の製造に関して前記で述べた (製造段階 (xv)) ような、標準的な芳香族求核置換反応条件下での反応によって製造され得る。当業者は、ニトロ基の存在が、例えば  $Z^{ab}$  基に対してパラ位にある場合、その電子求引能力によってこの反応段階を促進することを認識する。

【0079】

式  $XXXV$  の化合物はいくつかの方法で製造され得る。例えば、 $W^2$  がリチウムなどのアルカリ金属を表す式  $XXXV$  の化合物は、式  $XXXV$  の対応する化合物 (特に  $Z^{q1}$  及び / 又は  $Z^{q2}$  がクロロ又はスルホン酸基又は、特に保護された  $-NH_2$  基 [この場合、保護基は、好ましくはリチウム化指向性基、例えば、ピバロイルアミド基などのアミド基、又はアリールスルホンアミド基などのスルホンアミド基、例えばフェニルスルホンアミドである] を表すもの) から、有機リチウム塩基、例えば  $n-BuLi$ 、 $s-BuLi$ 、 $t-BuLi$ 、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (前記有機リチウム塩基は、場合により添加剤 (例えばリチウム配位剤、例えばエーテル (例えばジメトキシエタン) 又はアミン (例えばテトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、( ) スパルテイン若しくは 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (DMPU) 等) の存在を伴う) との、例えば極性非プロトン性溶媒 (例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル) などの適切な溶媒の存在下で、不活性雰囲気下に周囲温度以下の温度 (例えば 0 ~ -78 °C) での反応によって製造され得る。あるいは、式  $XXXV$  のそのような化合物は、 $W^1$  がクロロ、ブromo又はヨードを表す式  $XXXV$  の化合物の、前述したような反応条件下で、 $t-$ 又は  $n-$ ブチルリチウムなどの有機リチウム塩基の存在下でのハロゲン-リチウム反応によって製造され得る。 $W^2$  が  $-Mg-$  ハロゲン化物を表す式  $XXXV$  の化合物は、 $W^1$  がハロ (例えばブromo) を表す式  $XXXV$  の対応する化合物から、例えば、当業者に公知の標準的なグリニャール条件下に、場合により触媒 (例えば  $FeCl_3$ ) の存在下で製造され得る。当業者はまた、グリニャール試薬のマグネシウム又はリチウム化種のリチウムが異なる金属に交換されて、例えば  $W^2$  が亜鉛ベース基を表す式  $XXXV$

30

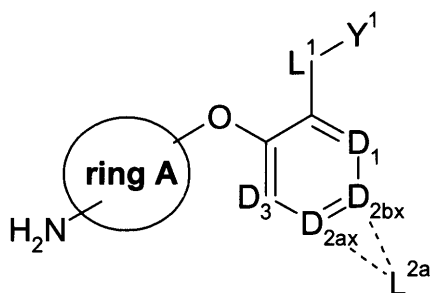
40

50

II の化合物を形成してもよい（例えば  $ZnCl_2$  を使用して）（すなわち金属交換反応が実施されてもよい）ことを認識する。

【0080】

式 XXXVII の化合物は、式 XLII :



XLII

10

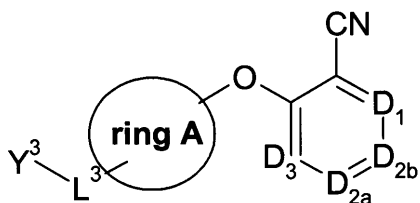
[ 式中、環 A、 $D_1$ 、 $D_{2ax}$ 、 $D_{2bx}$ 、 $D_3$ 、 $L^{2a}$ 、 $L^1$  及び  $Y^1$  は前記で定義されたとおりである ]

の化合物と、抱水クロラル、塩酸ヒドロキシルアミン、硫酸ナトリウム及び塩酸との反応、それに続いて、例えば本明細書中で参照した Sheibley et al. の学術論文に記載されている、濃硫酸の存在下での反応によって製造され得る。

【0081】

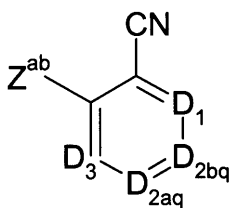
20

-  $L^1 - Y^1$  が -  $C(O)OH$  を表す式 XXI 又は XL の化合物、及び -  $C(O)OH$  を表す -  $L^{1a} - Y^{1a}$  が存在する式 LXI の化合物は、それぞれ、式 LXIII、XLIV 又は XLV :

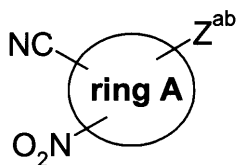


XLIII

30



XLIV



XLV

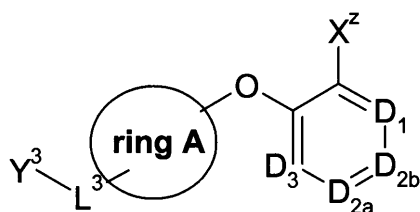
40

[ 式中、 $Z^{ab}$  は前記で定義されたとおりであるが、好ましくはフルオロ又はプロモを表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_{2aq}$ 、 $D_{2bq}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである ]

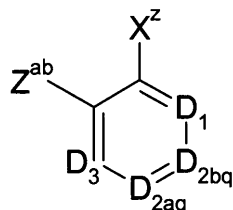
の化合物の、標準的な反応条件下での加水分解によって製造され得る。

【0082】

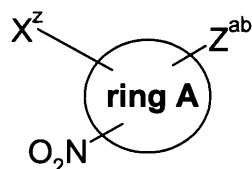
式 LXIII、XLIV 及び XLV の化合物は、それぞれ、式 LXVI、LXVII 又は LXVIII :



XLVI



XLVII



XLVIII

10

20

30

40

50

[ 式中、 $X^Z$  はフルオロ又はブロモを表し、そして環 A、 $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_{2aq}$ 、 $D_{2bq}$ 、 $D_3$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$  は前記で定義されたとおりである ]  
 の対応する化合物の、標準的な条件下での、例えば  $X^Z$  がフルオロを表す場合は、標準的な芳香族求核置換反応条件下にシアニドイオンの適切な供給源（例えば KCN）の存在下での、又は  $X^Z$  がブロモを表す場合は、パラジウム触媒シアノ化反応条件下での反応によって製造され得る。

#### 【0083】

式 I II、IV、V、VI、VII、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVIa、XVIb、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX、XLII、XLIII、XLIV、XLV、XLVI 及び XLVII の化合物は、市販されているか、文献において公知であるか、又は標準的な技術に従って、適切な試薬及び反応条件を使用して入手可能な出発物質から、本明細書で述べる方法から類推して若しくは従来の合成手順によって得られ得る。これに関して、当業者は、中でも特に「Comprehensive Organic Synthesis」by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991 を参照し得る。さらに、本明細書で述べる化合物はまた、国際公開公報第 WO 2006/077366 号に記載されている合成経路及び技術に従って製造され得る。

#### 【0084】

本発明の最終化合物又は関連中間体における置換基  $D_1$ 、 $D_{2a}$ 、 $D_{2b}$ 、 $D_3$ 、 $L^1$ 、 $Y^1$ 、 $L^3$  及び  $Y^3$ （並びに  $L^2$  及び  $Y^2$ ）は、当業者に周知の方法により、前述した方法の間又は方法の後に 1 回又はそれ以上の回数、修飾されてもよい。そのような方法の例としては、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化又はニトロ化を含む。そのような反応は、本発明の対称又は非対称最終化合物又は中間体の形成を生じさせ得る。前駆体基は、連続する反応の間の任意の時点で、異なるそのような基に又は式 I で定義された基に変化させることができる。例えば、 $Y^1$ （又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ ）が  $-C(O)OR^{9b}$  [ 式中、 $R^{9b}$  は、最初は水素を表さない（従って少なくとも 1 個のエステル官能基を提供する） ] を表す場合、当業者は、合成の間の任意の段階（例えば最終段階）で、関連する  $R^{9b}$  含有基が加水分解されてカルボン酸官能基（すなわち  $R^{9b}$  が水素を表す基）を形成し得ることを認識する。これに関して、当業者はまた、「Comprehensive Organic Fun

ctional Group Transformations」 by A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees, Pergamon Press, 1995も参照し得る。他の特定変換段階は、ニトロ基のアミノ基への還元、ニトリル基のカルボン酸基への加水分解、及び、例えばシアニドイオンの供給源（例えばKCN）を試薬として使用することによりフルオロフェニル又はプロモフェニル基がシアノフェニル基に変換される、標準的な芳香族求核置換反応（あるいは、この場合、パラジウム触媒シアノ化反応条件も使用され得る）を含む。

【0085】

さらに、当業者は、 $D_1 \sim D_3$ を含有する環並びにA環は複素環であってもよく、前記部分は、標準的な複素環化学テキスト（例えば「Heterocyclic Chemistry by J. A. Joule, K. Mills and G. F. Smith, 3<sup>rd</sup> edition, published by Chapman & Hall, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II」 by A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996又は「Science of Synthesis」, Volumes 9 - 17 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006)を参照して製造され得ることを認識する。従って、複素環を含有する化合物に関して本明細書で開示される反応はまた、複素環に対する前駆体であり、その前駆体が合成のより後の段階で複素環に変換され得る化合物に関しても実施され得る。

10

20

【0086】

本発明の化合物は、従来技術（例えば再結晶化）を使用してそれらの反応混合物から単離され得る。

【0087】

前記及び以下で述べる方法において、中間体化合物の官能基が保護基によって保護される必要があり得ることは当業者に認識される。

【0088】

官能基の保護及び脱保護は、前記スキームにおける反応の前又は反応の後に実施され得る。

【0089】

保護基は、当業者に周知の技術に従って及び以下で述べるように除去され得る。例えば、本明細書で述べる保護された化合物/中間体は、標準的な脱保護技術を使用して非保護化合物に化学的に変換され得る。「保護基」により、我々はまた、保護することを所望する実際の基に対する前駆体である適切な代替基も包含する。例えば、「標準的な」アミノ保護基の代わりに、ニトロ又はアジド基が、アミノ保護基として有効に働くように使用され得、それらの基は、後程（保護基として働くという目的を果たした後）、例えば本明細書で述べる標準的な還元条件下で、アミノ基に変換され得る。挙げることができる保護基としては、ヒドロキシ基及び - カルボキシ基の両方を保護するように（すなわち、例えば中間体（I）の形成において以下で述べるように、2つの官能基の間で環状部分が形成されるように）働き得る、ラクトン保護基（又はその誘導体）を含む。

30

40

【0090】

関与する化学の種類によって、保護基の必要性及び種類並びに合成を達成するための順序が決定される。

【0091】

保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3<sup>rd</sup> edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)の中で詳細に説明されている。

【0092】

医療及び医薬用途

50

本発明の化合物は薬剤として適応される。本発明のさらなる態様によれば、薬剤としての使用のための、前記で定義された、しかし但し書きを伴わない本発明の化合物が提供される。

【0093】

本発明の化合物はそれら自体で薬理学的活性を有し得るが、そのような活性を有さなくてもよいが非経口的又は経口的に投与され得、その後体内で代謝されて本発明の化合物を形成する、本発明の化合物の一部の医薬的に許容される（例えば「保護された」）誘導体が存在し得る又は製造され得る。そのような化合物（多少の薬理学的活性を有してもよいが、但し、そのような活性は、それらが代謝される「活性」化合物のものよりも評価可能な程度に低い）は、従って、本発明の化合物の「プロドラッグ」と表され得る。

10

【0094】

「本発明の化合物のプロドラッグ」により、経口又は非経口投与後、あらかじめ定められた時間（例えば約1時間）内に、実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物を包含する。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは本発明の範囲に包含される。

【0095】

さらに、本発明の一部の化合物（ $Y^1$ （又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ ）が $-C(O)OR^{9b}$  [ $R^{9b}$ は水素以外であり、従ってエステル基を形成する]を表す式Iの化合物を含むが、これらに限定されない）は、それ自体では全く又はごくわずかし薬理学的活性を有さないことがあり得るが、非経口的又は経口的に投与され得、その後体内で代謝されて、それ自体薬理学的活性を有する本発明の化合物（ $Y^1$ （又は、存在する場合は、 $Y^{1a}$ ）が $-C(O)OR^{9b}$  [ $R^{9b}$ は水素を表す]を表す、式Iの対応する化合物を含むが、これらに限定されない）を形成し得る。そのような化合物（多少の薬理学的活性を有してもよいが、その活性は、それらが代謝される「活性」化合物のものよりも評価可能な程度に低い化合物も含む）もまた、「プロドラッグ」と表され得る。

20

【0096】

従って、本発明の化合物は、それらが薬理学的活性を有するので、及び/又は経口若しくは非経口投与後に体内で代謝されて薬理学的活性を有する化合物を形成するので、有用である。

【0097】

本発明の化合物は、例えば以下で述べる試験において示され得るように、ロイコトリエン（ $LT$ ） $C_4$ シンターゼを阻害することができ、従って、例えば $LT C_4$ 、 $LT D_4$ 又は $LT E_4$ の形成が阻害される又は低減されることが必要とされる、又は $Cys-LT$ 受容体（例えば $Cys-LT_1$ 又は $Cys-LT_2$ ）の活性化が阻害される又は減弱されることが必要とされる状態の治療において有用であり得る。本発明の化合物はまた、 $MGST-I$ 、 $MGST-II$ 及び/又は $MGST-III$ などのミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ（ $MGST$ ）も阻害することができ、それにより、 $LT D_4$ 、 $LT E_4$ 又は、特に $LT C_4$ の形成を阻害又は低減し得る。

30

【0098】

本発明の化合物はまた、例えば $Mol. Pharmacol.$ , 41, 873-879 (1992)に記載されているような試験において示され得るように、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質（ $FLAP$ ）の活性も阻害し得る。従って、本発明の化合物はまた、 $LT B_4$ の形成を阻害する又は低減するのにも有用であり得る。

40

【0099】

本発明の化合物は、従って、ロイコトリエン（ $LT C_4$ など）の産生（すなわち合成及び/又は生合成）の阻害から利益を享受し得る疾患、例えば呼吸器疾患及び/又は炎症の治療において有用であると期待される。

【0100】

「炎症」という用語は、前記で言及されたような、身体外傷、感染、慢性疾患によって誘発され得る局所性又は全身性防御応答、及び/又は外部刺激に対する化学的及び/又は生理的反応（例えばアレルギー反応の一部として）によって特徴づけられるあらゆる状態を

50

包含することが当業者に了解される。有害物質及び損傷組織の双方を破壊する、希釈する又は隔離する働きをし得るそのような応答は、例えば発熱、腫脹、疼痛、発赤、血管拡張及び／又は血流増加、白血球による罹患領域への浸潤、機能喪失及び／又は炎症状態に関連することが公知の何らかの他の症状によって示され得る。

#### 【0101】

「炎症」という用語は、従ってまた、あらゆる炎症性疾患、障害又は状態それ自体、それに付随する炎症成分を有するあらゆる状態、及び／又は、中でも特に急性、慢性、潰瘍性、特異性、アレルギー性及び壊死性炎症、並びに当業者に公知の他の形態の炎症を含む、症状としての炎症によって特徴づけられるあらゆる状態を包含することが了解される。従ってこの用語はまた、本発明の目的に関して、炎症性疼痛、一般的に疼痛及び／又は発熱を包含する。

10

#### 【0102】

状態がそれに付随する炎症成分を有する場合、又は状態が症状としての炎症によって特徴づけられる場合、当業者は、本発明の化合物が炎症症状及び／又はその状態に付随する炎症の治療において有用であり得ることを認識する。

#### 【0103】

従って、本発明の化合物は、アレルギー疾患、喘息、小児期喘鳴、慢性閉塞性肺疾患、気管支肺形成異常、嚢胞性線維症、間質性肺疾患（例えばサルコイドーシス、肺線維症、強皮症性肺疾患及び通常型間質性肺炎）、耳鼻咽喉疾患（例えば鼻炎、鼻ポリポーシス及び中耳炎）、眼疾患（例えば結膜炎及び巨大乳頭性結膜炎）、皮膚疾患（例えば乾癬、皮膚炎及び湿疹）、リウマチ性疾患（例えば関節リウマチ、関節症、乾癬性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症）、血管炎（例えばヘノッホ・シェンライン紫斑病、レフラー症候群及び川崎病）、心臓血管疾患（例えばアテローム性動脈硬化症）、胃腸疾患（例えば消化器系における好酸球性疾患、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、結腸炎、腹腔及び胃の出血）、泌尿器疾患（例えば糸球体腎炎、間質性膀胱炎、腎炎、ネフロパシー、ネフローゼ症候群、肝腎症候群及び腎毒性）、中枢神経系の疾患（例えば脳虚血、脊髄損傷、片頭痛、多発性硬化症及び睡眠呼吸障害）、内分泌疾患（例えば自己免疫性甲状腺炎、糖尿病関連性炎症）、蕁麻疹、アナフィラキシー、血管性水腫、クワシオルコルの浮腫、月経困難症、熱傷誘導性酸化的損傷、多発性外傷、疼痛、有毒油症候群、内毒素性ショック、敗血症、細菌感染症（例えばヘリコバクターピロリ、緑膿菌又は志賀赤痢菌による）、真菌感染症（例えば陰門腔カンジダ症）、ウイルス感染症（例えば肝炎、髄膜炎、パラインフルエンザ及び呼吸器合胞体（RS）ウイルス）、鎌状赤血球貧血、好酸球増多症候群並びに悪性疾患（例えばホジキンリンパ腫、白血病（例えば好酸球性白血病及び慢性骨髄性白血病）、肥満細胞症、真性赤血球増加症及び卵巣癌）の治療において有用であり得る。特に、本発明の化合物は、アレルギー疾患、喘息、鼻炎、結膜炎、COPD、嚢胞性線維症、皮膚炎、蕁麻疹、好酸球性胃腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、変形性関節症及び疼痛を治療するのに有用であり得る。

20

30

#### 【0104】

本発明の化合物は、前記状態の治療的及び／又は予防的治療の両方において適応される。

40

#### 【0105】

本発明のさらなる態様によれば、LT<sub>4</sub>シンターゼに関連する及び／又はLT<sub>4</sub>シンターゼの阻害によって調節され得る疾患の治療の方法、及び／又はLT<sub>4</sub>の合成の阻害が望ましい及び／又は必要とされる疾患（例えば呼吸器疾患及び／又は炎症）の治療の方法が提供され、その方法は、前記で定義された本発明の化合物の治療有効量を、そのような状態に罹患している又は罹患しやすい患者に投与することを含む。

#### 【0106】

「患者」は、哺乳動物（ヒトを含む）患者を含む。

#### 【0107】

「有効量」という用語は、治療される患者に治療効果をもたらす化合物の量を指す。効

50



果は、客観的(すなわち何らかの試験若しくはマーカーによって測定可能)又は主観的(すなわち被験者が効果の徴候を示す若しくは効果を実感する)であり得る。

【0108】

本発明の化合物は、通常、経口、静脈内、皮下、口腔、経直腸、経皮、経鼻、経気管、経気管支、舌下経路で、何らかの他の非経口経路によって又は吸入によって、医薬的に許容される投与形態で投与される。

【0109】

本発明の化合物は単独で投与され得るが、好ましくは、経口投与のための錠剤、カプセル剤又はエリキシル、経直腸投与のための坐薬、非経口又は筋肉内投与のための滅菌溶液又は懸濁液等を含む、公知の医薬製剤として投与される。

10

【0110】

そのような製剤は、標準的な及び/又は認められている医薬実務に従って製造され得る。

【0111】

本発明のさらなる態様によれば、従って、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、前記で定義された、しかし但し書きを伴わない本発明の化合物を含有する医薬製剤が提供される。

【0112】

本発明の化合物(すなわち有効成分)の効力及び物理的特性に依存して、挙げることができる医薬製剤は、有効成分が少なくとも1重量%(又は少なくとも10重量%、少なくとも30重量%又は少なくとも50重量%)存在するものを含む。すなわち、医薬組成物の有効成分対その他の成分(すなわちアジュバント、希釈剤及び担体の添加量)の比率は、重量比で少なくとも1:99(又は少なくとも10:90、少なくとも30:70又は少なくとも50:50)である。

20

【0113】

本発明はさらに、前記で定義された医薬製剤の製造のための方法を提供し、その方法は、前記で定義された、しかし但し書きを伴わない本発明の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせることを含む。

【0114】

本発明の化合物はまた、呼吸器疾患の治療において有用な他の治療薬(例えばトロンボキサン受容体(TP)アンタゴニスト、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(LTRA)、糖質コルチコイド、抗ヒスタミン薬、アドレナリン作動薬、抗コリン作用薬及びPDE<sub>4</sub>阻害剤及び/又は呼吸器疾患の治療において有用な他の治療薬)、並びに/又は炎症及び炎症成分を有する疾患の治療において有用な他の治療薬(例えばNSAID、コキシブ類、コルチコステロイド類、鎮痛薬、5-リボキシゲナーゼの阻害剤、FLAP(5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質)の阻害剤、免疫抑制剤及びスルファサラジンと関連化合物及び/又は炎症の治療において有用な他の治療薬)と組み合わせてもよい。

30

【0115】

本発明のさらなる態様によれば、  
(A)前記で定義された、しかし但し書きを伴わない本発明の化合物;及び  
(B)呼吸器疾患及び/又は炎症の治療において有用なもう1つ別の治療薬を含有し、成分(A)及び(B)の各々が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して製剤される組合せ製品が提供される。

40

【0116】

そのような組合せ製品は、その他の治療薬と併用した本発明の化合物の投与を提供し、従って、製剤の少なくとも1つが本発明の化合物を含有し、そして少なくとも1つがその他の治療薬を含有する別々の製剤として提供され得るか、又は複合製剤として提供(すなわち製剤)され得る(すなわち本発明の化合物とその他の治療薬を含有する単一製剤として提供され得る)。

50

## 【0117】

従って、

(1) 前記で定義された、しかし但し書きを伴わない本発明の化合物、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用なもう1つ別の治療薬、及び医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体を含有する医薬製剤；並びに

(2) 以下の成分：

(a) 医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、前記で定義された、しかし但し書きを伴わない本発明の化合物を含有する医薬製剤；及び

(b) 医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用なもう1つ別の治療薬を含有する医薬製剤を含み、成分(a)及び(b)が、各々、他方との併用投与に適する形態で提供される、パーツのキットがさらに提供される。

10

## 【0118】

本発明はさらに、前記で定義された組合せ製品の製造のための方法を提供し、その方法は、前記で定義された、しかし但し書きを伴わない本発明の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用なその他の治療薬、及び少なくとも1つの医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせることを含む。

## 【0119】

20

「組み合わせる」により、我々は、2つの成分を相互の併用投与に適するようにすることを意味する。

## 【0120】

従って、前記で定義されたパーツのキットの製造のための方法に関して、2つの成分を相互に「組み合わせる」ことにより、我々は、パーツのキットの2つの成分が、

(i) 後程、併用療法において相互に併用使用されるために一緒にされる、別々の製剤（すなわち互いに独立して）として提供されてもよく；又は

(ii) 併用療法において相互に併用使用されるために、「組合せパック」の別々の成分として一緒に包装され、提供されてもよい；ことを包含する。

30

## 【0121】

本発明の化合物は、様々な用量で投与され得る。経口、肺及び局所用量は、1日当たり約0.01mg/kg体重(mg/kg/日)～約100mg/kg/日、好ましくは約0.01～約10mg/kg/日、より好ましくは約0.1～約5.0mg/kg/日の範囲であり得る。例えば経口投与に関しては、組成物は、典型的には約0.01mg～約500mg、好ましくは約1mg～約100mgの有効成分を含有する。静脈内経路では、最も好ましい用量は、一定速度での注入の間、約0.001～約10mg/kg/時の範囲である。好都合には、化合物は単回1日用量で投与されてもよく、又は総1日用量を1日2回、3回又は4回の分割量で投与されてもよい。

## 【0122】

40

いかなる場合も、医師又は当業者は、投与経路、治療される状態の種類と重症度、並びに治療される特定患者の種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能及び応答によって異なり得る、個々の患者に最も適した実際の用量を決定することができる。前記用量は平均的な症例の例であり、言うまでもなく、より高い又は低い用量範囲が有用である個々の場合があり得、それらも本発明の範囲内である。

## 【0123】

本発明の化合物は、LTC<sub>4</sub>シンターゼの有効な阻害剤であるという利点を有し得る。

## 【0124】

本発明の化合物はまた、それらが、前述した適応症において使用されるか否かにかかわらず、先行技術において公知の化合物よりも有効であり、より毒性が低く、より長時間作

50

用性であり、より強力で、副作用がより少なく、より容易に吸収され、及び／又はより良好な薬物動態プロファイル（例えばより高い経口バイオアベイラビリティ及び／又はより低いクリアランス）を備え得る、及び／又は先行技術において公知の化合物に比べて他の有用な薬理学的、物理的又は化学的性質を備え得るという利点を有すると考えられる。

#### 【0125】

##### 生物学的試験

##### インビトロアッセイ

アッセイにおいて、 $LT C_4$  シンターゼは、基質  $LT A_4$  メチルエステルが対応する  $LT C_4$  メチルエステルに変換される反応を触媒する。組換えヒト  $LT C_4$  シンターゼを *Piccia pastoralis* において発現させ、精製した酵素を 25 mM *Tris* 緩衝液 pH 7.8 に溶解し、-80 で保存する。アッセイは、5 mM グルタチオン (GSH) を添加したリン酸緩衝食塩水 (PBS) pH 7.4 中で実施する。アセトニトリル / MeOH / 酢酸 (50 / 50 / 1) の添加によって反応を終了させる。アッセイは、96 穴プレートにおいて室温で実施する。形成された  $LT C_4$  メチルエステルの分析は、逆相 HPLC (Onyx Monolith C18 カラムを使用する Waters 2795) を用いて実施する。移動相は、 $NH_3$  で pH 5.6 に調整した 1% 酢酸を含むアセトニトリル / MeOH /  $H_2O$  (32.5 / 30 / 37.5) から成り、Waters 2487 UV 検出器を用いて 280 nm で吸光度を測定する。

10

#### 【0126】

以下のものを各々のウェルに順番に添加する：

20

1. アッセイ緩衝液である、5 mM GSH を含む PBS 50  $\mu$ l。
2. DMSO 中の阻害剤 0.5  $\mu$ l (最終濃度 1 nM ~ 10  $\mu$ M)。
3. PBS 中の  $LT C_4$  シンターゼ 2  $\mu$ l。この溶液中の総タンパク質濃度は 0.025 mg / ml である。室温で 10 分間のプレートのインキュベーション。
4.  $LT A_4$  メチルエステル 1 ~ 1.5  $\mu$ l (最終濃度 10  $\mu$ M)。室温で 1 分間のプレートのインキュベーション。
5. 停止溶液 50  $\mu$ l。

インキュベーション混合物 80  $\mu$ l を HPLC で分析する。

#### 【0127】

あるいは、HTRF 検出が使用できる：

30

このアッセイでは、 $LT C_4$  シンターゼは、基質  $LT A_4$  が  $LT C_4$  に変換される反応を触媒する。組換えヒト  $LT C_4$  シンターゼを *Piccia pastoralis* において発現させ、精製した酵素を、0.1 mM グルタチオン (GSH) を添加した 25 mM *Tris* 緩衝液 pH 7.8 に溶解し、-80 で保存する。アッセイは、384 穴プレートにおいてリン酸緩衝食塩水 (PBS) pH 7.4 及び 5 mM GSH 中で実施する。

#### 【0128】

以下のものを各々のウェルに順番に添加する：

1. 5 mM GSH を含む PBS 中の  $LT C_4$  シンターゼ 48  $\mu$ L。この溶液中の総タンパク質濃度は 0.5  $\mu$ g / mL である。
2. DMSO 中の阻害剤 1  $\mu$ L (最終濃度 1 nM ~ 10  $\mu$ M)。
3. 室温で 10 分間のプレートのインキュベーション。
4.  $LT A_4$  1  $\mu$ L (最終濃度 2.5  $\mu$ M)。
5. 室温で 5 分間のプレートのインキュベーション。
6. インキュベーション混合物 10  $\mu$ L を、ホモジニアス時間分解蛍光 (HTRF) 検出を用いて分析する。

40

#### 【実施例】

#### 【0129】

本発明を以下の実施例によって説明するが、その中で以下の略語が使用され得る：

aq                      水溶液  
ブライン                NaCl の飽和水溶液

50

D M A P            N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン

D M F            ジメチルホルムアミド

E t O A c        酢酸エチル

N M R            核磁気共鳴

P d <sub>2</sub> d b a <sub>3</sub>      トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 )

r t                室温

r x                還流温度

s a t              飽和

キサントホス    ( 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン - 4 , 5 - ジイル ) ビス ( ジフェニルホスフィン )

10

# 【 0 1 3 0 】

実施例中の化合物の合成において特定される化学物質は、例えば S i g m a - A l d r i c h   F i n e   C h e m i c a l s 又は A c r o s   I n t . から商業的に入手可能であった。

# 【 0 1 3 1 】

出発物質及び活性阻害剤の製造：

メチル 5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンゾエート ( I )

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 ( 2 . 1 7 g 、 1 0 m m o l ) をメタノール ( 5 0 m L ) 及び硫酸 ( 1 0 0 % 、 1 m L ) に溶解し、還流温度で 1 2 時間加熱した。冷却し、中和した ( N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液 ) 後、白色沈殿物をろ取し、水で洗浄して、乾燥し、中間体 I    1 . 9 2 g ( 8 1 % ) を得た。

20

# 【 0 1 3 2 】

メチル 5 - ブロモ - 2 - ( ニトロアリールオキシ ) ベンゾエート ( I I )

I ( 1 . 9 g 、 8 . 1 6 m m o l ) 、フッ化ニトロアリール ( 9 . 8 m m o l ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 . 3 8 g 、 2 4 . 5 m m o l ) 及び 1 8 - クラウン - 6 エーテルを D M F ( 1 5 m L ) に溶解し、不活性雰囲気下に置いて、室温で 2 4 時間撹拌した。希釈し ( 水、 2 0 0 m L ) 、抽出した ( E t O A c ) 後、有機相をブラインで洗浄し、乾燥して ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃縮した。クロマトグラフィーによって精製し、中間体 I I を得た。

# 【 0 1 3 3 】

メチル 5 - ( アリールアミノ ) - 2 - ( ニトロアリールオキシ ) ベンゾエート ( I I I )

30

I I ( 2 . 8 m m o l ) 、アリールアミン ( 2 . 8 m m o l ) 、 P d <sub>2</sub> d b a <sub>3</sub> ( 0 . 0 5 1 g 、 0 . 0 5 6 m m o l ) 、キサントホス ( 0 . 0 4 8 g 、 0 . 0 8 4 m m o l ) 及び C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 0 . 9 1 2 g 、 2 . 8 m m o l ) を不活性雰囲気下でトルエン ( 1 0 m L ) に溶解し、撹拌しながら 1 1 0    で 2 2 時間加熱した。冷却し、希釈して ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) 、セライトでろ過した後、残留物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、中間体 I I I を得た。

# 【 0 1 3 4 】

メチル 2 - ( アミノアリールオキシ ) - 5 - ( アリールアミノ ) ベンゾエート ( I V )

I I I ( 0 . 7 7 3 g 、 1 . 9 3 m m o l ) を E t O A c ( 2 0 m L ) に溶解し、活性炭担持パラジウム ( 1 0 0 m g 、 1 0 % ) を添加した。混合物を水素雰囲気下で 3 0 分間撹拌した。セライトでろ過し、濃縮して、残留物を得、それをジエチルエーテルから再結晶化して、中間体 I V    0 . 5 3 3 g 、 7 5 % を得た。

40

# 【 0 1 3 5 】

手順 A、I V のアリールスルホニル化

I V ( 0 . 7 2 m m o l ) 、塩化アリールスルホニル ( 1 . 0 m m o l ) 及び D M A P ( 0 . 0 1 7 g 、 0 . 1 4 m m o l ) を不活性雰囲気下でピリジン ( 5 m L ) に溶解し、室温で 2 0 時間撹拌した。冷却した混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。合わせた有機相を H C l ( 0 . 5 M 水溶液 ) 及びブラインで洗浄し、乾燥して ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーによって精製し、エステル V を得た。

50

## 【0136】

手順B、IVのアリール化

IV (0.266 g、0.72 mmol)、臭化アリール (1.08 mmol)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0.013 g、0.014 mmol)、キサントホス (0.013 g、0.021 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.352 g、1.08 mmol) を不活性雰囲気下でトルエン (6 mL) に溶解し、撹拌しながら 110 で 20 時間加熱した。冷却し、希釈して ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、セライトでろ過した後、残留物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、エステル VI を得た。

## 【0137】

手順C、Va 及び V Ia を生じる V 又は V I の加水分解

エステル化合物 V 又は V I (0.3 mmol) をジオキサン (8 mL) 及び NaOH (2 M 水溶液、1.5 mL) に溶解し、90 で 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、HCl (1 M 水溶液) で  $\text{pH} = 3$  に酸性化して、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、次に乾燥して ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、残留物を得て、それをジエチルエーテル及び石油エーテルに溶解した。ろ過し、濃縮して、遊離酸 Va 及び V Ia を得た。

10

## 【0138】

【表 1】

## 手順AまたはBそれからCを用いた実施例1-4の単酸化合物

No	化学名	方法	出発物質 IV	基質	収率(%)	
					エステル	酸
1	2-[4-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]-5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	A	メチル 2-(4-アミノフェノキシ)-5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ベンゾエート	4-ブトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド	71 V	81 Va
2	5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-[4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	B	メチル 2-(4-アミノフェノキシ)-5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ベンゾエート	4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	42 VI	85 VIa
3	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[2-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	A	メチル 2-アミノ-5-(4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(メトキシカルボニル)フェノキシ)ベンゾエート	4-ブトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド	67 V	54 Va
4	2-[2-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]-5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	B	メチル 2-アミノ-5-(4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(メトキシカルボニル)フェノキシ)ベンゾエート	4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	32 VI	88 VIa

10

20

30

40

【表 2】

## 実施例 1－4 の化合物の分光学的データ

No	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 or 200 MHz), δ:
1	12.9-12.7 (1H, br s) 9.88 (1H, s) 8.42 (1H, s) 7.64-7.52 (2H, m) 7.44 (1H, d, <i>J</i> =2.9 Hz) 7.36-7.17 (2H, m) 7.06-6.68 (9H, m) 3.99 (2H, t, <i>J</i> =6.4 Hz) 1.74-1.58 (2H, m) 1.48-1.28 (2H, m) 0.89 (3H, t, <i>J</i> =7.3 Hz)
2	12.9-12.8 (1H, br s) 8.40 (1H, s) 8.15 (1H, s) 7.45 (1H, d, <i>J</i> =2.8 Hz) 7.36-7.12 (3H, m) 7.09-6.75 (8H, m) 6.75-6.65 (1H, m)
3	15.6-15.0 (2H, br s) 13.2-12.4 (1H, br s) 8.40 (1H, s) 7.67-7.57 (2H, m) 7.43 (1H, d, <i>J</i> =2.8 Hz) 7.37-7.15 (4H, m) 7.04-6.75 (6H, m) 3.96 (2H, t, <i>J</i> =6.5 Hz) 1.73-1.57 (2H, m) 1.48-1.28 (2H, m) 0.85 (3H, t, <i>J</i> =7.3 Hz)
4	13.3-12.6 (2H, br s) 9.3-9.1 (1H, br s) 8.43 (1H, s) 7.46 (1H, d, <i>J</i> =2.8 Hz) 7.42-7.18 (6H, m) 7.13-6.92 (4H, m) 6.87-6.76 (1H, m)

10

20

## 【0140】

## 実施例 5

実施例の表題化合物を、前述した生物学的試験（例えば H T R F 検出による）において試験し、10 μM 又はそれ以下の濃度で L T C<sub>4</sub> の 50 % 阻害を示すことを認めた。例えば、実施例の以下の代表的化合物は以下の I C<sub>50</sub> 値を示した：

実施例 1 : 243 nM

実施例 2 : 1896 nM

実施例 3 : 1020 nM

実施例 4 : 2030 nM

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2009/001227

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07C229/64 C07C311/27 A61K31/255 A61K31/245 A61P29/00 A61P11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 276 064 A (LILLY CO ELI [US]) 27 July 1988 (1988-07-27) page 2, line-35 - page 3, line 3 figures Scheme, IV, V, VI	1-33
A	WO 02/062870 A (MITSUBISHI CHEM CORP [JP]; MIYAMOTO MASAOKI [JP]; TAYAMA TAKAO [JP]) 15 August 2002 (2002-08-15) cited in the application page 16; compound 18	1-33
A	EP 0 544 488 A (LILLY CO ELI [US]) 2 June 1993 (1993-06-02) page 2, lines 13-28 examples 7, 25, 26, 62	1-33
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 October 2009		05/11/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Grenouillet, N



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2009/001227

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2009/030887 A (BIOLIPOX AB [SE]; PELCMAN BENJAMIN [SE]; NILSSON PETER [SE]; KATKEVICS) 12 March 2009 (2009-03-12) cited in the application the whole document -----	1-33

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/001227

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0276064	A	27-07-1988	AU 601541 B2	13-09-1990
			AU 1016588 A	14-07-1988
			CA 1320490 C	20-07-1993
			CN 88100585 A	12-10-1988
			DE 3860889 D1	06-12-1990
			DK 10588 A	20-09-1988
			EG 18579 A	30-08-1993
			GR 3001288 T3	26-08-1992
			HK 38493 A	30-04-1993
			HU 46296 A2	28-10-1988
			IE 61003 B1	07-09-1994
			IL 85064 A	26-08-1994
			JP 63188646 A	04-08-1988
			NZ 223150 A	21-12-1990
			PT 86521 A	01-02-1988
			SU 1753946 A3	07-08-1992
			RU 2036898 C1	09-06-1995
			ZA 8800155 A	27-09-1989
WO 02062870	A	15-08-2002	CN 1491249 A	21-04-2004
			DE 60210754 T2	29-03-2007
			EP 1369446 A1	10-12-2003
			JP 4097948 B2	11-06-2008
			JP 2002308976 A	23-10-2002
			US 2004024168 A1	05-02-2004
EP 0544488	A	02-06-1993	AT 163914 T	15-03-1998
			AU 658023 B2	30-03-1995
			BR 9204527 A	20-07-1993
			CA 2083639 A1	26-05-1993
			CZ 9203460 A3	17-11-1993
			CZ 9402766 A3	15-11-1995
			DE 69224708 D1	16-04-1998
			DE 69224708 T2	30-07-1998
			DK 0544488 T3	06-04-1998
			ES 2116324 T3	16-07-1998
			FI 925330 A	26-05-1993
			GR 3026749 T3	31-07-1998
			HU 66023 A2	29-08-1994
			HU 211153 B3	30-10-1995
			IL 103847 A	01-06-2000
			IL 116942 A	29-02-2000
			JP 3417582 B2	16-06-2003
			JP 5286852 A	02-11-1993
			MX 9206746 A1	01-06-1993
			NO 924523 A	26-05-1993
			RU 2095340 C1	10-11-1997
			ZA 9209051 A	23-05-1994
WO 2009030887	A	12-03-2009	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 5/24 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 17/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/18	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
	A 6 1 P 19/02	

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

(72)発明者 ベルクマン, ベンジャミン

スウェーデン国 ウプサラ 05 エスイー - 751, ピーオー ボックス 303

(72)発明者 カツケヴィックス, マーティンス

ラトビア国 エルヴァー 1006, リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 21,

ラトビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA52 MA55 NA05 NA14 ZA021 ZA022 ZA081 ZA082 ZA331

