

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4332151号
(P4332151)

(45) 発行日 平成21年9月16日 (2009. 9. 16)

(24) 登録日 平成21年6月26日 (2009. 6. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/14 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 I O 1

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 C S P

A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 11/02 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/02

請求項の数 21 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-501791 (P2005-501791)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月28日 (2003. 10. 28)
 (65) 公表番号 特表2006-506457 (P2006-506457A)
 (43) 公表日 平成18年2月23日 (2006. 2. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2003/001658
 (87) 国際公開番号 W02004/039807
 (87) 国際公開日 平成16年5月13日 (2004. 5. 13)
 審査請求日 平成17年6月21日 (2005. 6. 21)
 (31) 優先権主張番号 60/422, 443
 (32) 優先日 平成14年10月30日 (2002. 10. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/482, 626
 (32) 優先日 平成15年6月26日 (2003. 6. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 305042057
 メルク フロスト カナダ リミテッド
 カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ
 ・3・エル・1、カークランド、トランス
 ・カナダ・ハイウェイ・1 6 7 1 1
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢敦
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

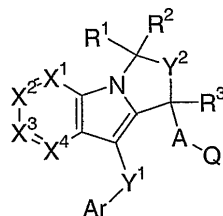
(54) 【発明の名称】 ピリドピロリジンおよびピリドインドリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[ここで、

A-Qは、CH₂、CO、Hであり；Arは、各々、Rgから独立に選択される1～4個の基で場合により置換されるアリー
ルまたはヘテロアリールであり；X¹、X²、X³またはX⁴のうちの1つは窒素であり、また他はCHおよびC-Rg
から独立に選択され；Y¹は、-(CR^dR^e)_a-X-(CR^dR^e)_b-、フェニレン、C₃₋₆シクロ

アルキリデンおよび $C_3 - 6$ シクロアルキレンから選択され、ここで、 a および b は a および b の合計が 0、1 または 2 に等しいように整数 0 - 1 であり、かつ X は結合、O、S、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $CH(OR^a)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $OC(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $CR^d = CR^e$ または $C \equiv C$ であり；

Y^2 は $(CR^dR^e)_m$ および $CR^d = CR^e$ から選択され；

R^1 は H、CN、 OR^a 、 $S(O)_n C_{1-6}$ アルキル並びにハロゲン、 OR^a および $S(O)_n C_{1-6}$ アルキルから独立に選択される 1 ~ 6 個の基で場合により置換される C_{1-6} アルキルから選択され；

R^2 は H および 1 ~ 6 個のハロゲンで場合により置換される C_{1-6} アルキルから選択され；または

R^1 および R^2 は一緒にオキソを表し；または

R^1 および R^2 は一緒になって、 F 、 CF_3 および CH_3 から選択される 1 もしくは 2 個の基で場合により置換される、 NR^f 、S、および O から選択される 0 もしくは 1 個のヘテロ原子を含む 3 もしくは 4 員環を形成し；

R^3 は H および、 OR^a およびハロゲンから独立に選択される 1 ~ 6 個の基で場合により置換される C_{1-6} アルキルから選択され；

R^a および R^b は H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 Cy および CyC_{1-10} アルキルから独立に選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニルおよび Cy はハロゲン、アミノ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 CF_3 、 $OC(O)C_{1-4}$ アルキル、 $OC(O)NR^iR^j$ 、およびアリールオキシから独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で場合により置換され；または、

R^a および R^b は、これらが結合する原子 (1 個以上) と共に、酸素、イオウおよび N - R^f から独立に選択される 0 ~ 2 個のさらなるヘテロ原子を含む、4 ~ 7 員の複素環式環を形成し；

R^c は、1 ~ 6 個のハロゲンで場合により置換される C_{1-6} アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、ここで、該アリールおよびヘテロアリールはハロゲン、 OC_{1-6} アルキル、O - ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルおよびハロ C_{1-6} アルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換され；

R^d および R^e は、独立に、H、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルであり；

R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 Cy 、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)$ ハロ C_{1-6} アルキル、および $C(O) - Cy$ から選択され；

R_g は以下から選択され

(1) ハロゲン、

(2) CN、

(3) アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 NR^aR^b 、 $C(O)R^a$ 、 $C(OR^a)R^aR^b$ 、 SR^a および OR^a から独立に選択される 1 ~ 8 個の基で場合により置換される C_{1-6} アルキル (ここで、アリール、ヘテロアリールおよびアルキルは、各々、ハロゲン、 CF_3 、および $COOH$ から独立に選択される 1 ~ 6 個の基で場合により置換される)、

(4) ハロゲンおよび OR^a から独立に選択される 1 ~ 6 個の基で場合により置換される C_{2-6} アルケニル、

(5) Cy

(6) $C(O)R^a$ 、

(7) $C(O)OR^a$ 、

(8) $CONR^aR^b$ 、

(9) $OCOR^aR^b$ 、

(10) OC_{1-6} アルキル (ここで、アルキルはハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OH および $OC(O)R^a$ から選択される 1 ~ 6 個の置換基で場合により置換され

10

20

30

40

50

る)、

(11) $O-Cy$ 、

(12) $S(O)_n C_{1-6}$ アルキル (ここで、アルキルはハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OH、および $OC(O)R^a$ から選択される 1~6 個の置換基で場合により置換される)、

(13) $S(O)_n -Cy$ 、

(14) $-NR^a S(O)_n R^b$ 、

(15) $-NR^a R^b$ 、

(16) $-NR^a C(O)R^b$ 、

(17) $-NR^a C(O)OR^b$ 、

(18) $-NR^a C(O)NR^a R^b$ 、

(19) $S(O)_n NR^a R^b$ 、

(20) NO_2 、

(21) C_{5-8} シクロアルケニル、

ここで、 Cy はハロゲン、 $C(O)R^a$ 、 OR^a 、 C_{1-3} アルキル、アリール、ヘテロアリールおよび CF_3 から独立に選択される 1~8 個の基で場合により置換され;

R^i および R^j は、水素、 C_{1-10} アルキル、 Cy および $Cy-C_{1-10}$ アルキルから独立に選択され; または

R^i および R^j は、これらが結合する窒素原子と共に、酸素、イオウおよび $N-R^f$ から独立に選択される 0~2 個のさらなるヘテロ原子を含む 5~7 員の環を形成し;

Cy は複素環式基、アリール、およびヘテロアリールから選択され;

m は 1、2 または 3 であり; 並びに

n は 0、1 または 2 である]

を有する化合物、並びにこれらの医薬適合性の塩および水和物。

【請求項 2】

Ar がナフチルまたは Rg から独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y^1 が $C(O)$ および S から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

X^1 、 X^2 および X^3 のうちの 1 つが窒素であって他のものが独立に CH または CRg であり、かつ X^4 が CRg である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

X^1 、 X^2 および X^3 のうちの 1 つが窒素であって他のものが CH であり、かつ X^4 が $C-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキルまたは OR^a で場合により置換される $C-C_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 、 R^2 および R^3 が各々水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Y^2 が CH_2 および CH_2CH_2 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 Ia:

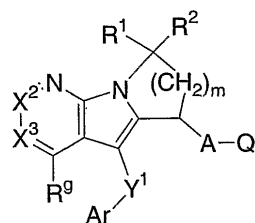
10

20

30

40

【化 2】



Ia

10

[ここで、 X^2 および X^3 は独立に CH または $C-R_g$ であり、 A 、 Ar 、 Q 、 Y^1 、 R^1 、 R^2 、 m および R_g は請求項 1 において定義される通りである]
 によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X^2 および X^3 が各々 CH であり、 R^1 および R^2 が各々 H であり、かつ $A-Q$ が CH_2CO_2H である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

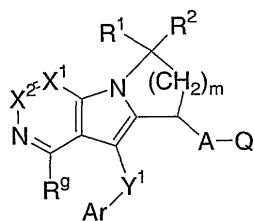
Y^1-Ar が、ハロゲン、 C_1-6 アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換される S -フェニルである、請求項 8 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

式 I b :

【化 3】



Ib

30

[ここで、 X^1 および X^2 は独立に CH または $C-R_g$ であり、 A 、 Ar 、 Q 、 Y^1 、 R^1 、 R^2 、 m および R_g は請求項 1 において定義される通りである]
 によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

X^1 および X^2 が各々 CH であり、 R^1 および R^2 が各々 H であり、かつ $A-Q$ が CH_2CO_2H である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

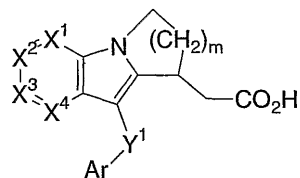
Y^1-Ar が、ハロゲン、 C_1-6 アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換される S -フェニルである、請求項 12 に記載の化合物。

40

【請求項 14】

式 I c :

【化 4】



Ic

〔ここで、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの 1 つは N であって他のものは各々 CH であり、 X^4 は CRg であり、m は 1 または 2 であり、かつ Ar、 Y^1 および m は請求項 1 において定義される通りである〕 10

によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

Ar が、ハロゲン、 C_{1-3} アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されるフェニルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

Y^1 が S または C(O) である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

X^4 が $C-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキルおよび OR^a で場合により置換される $C-C_{1-6}$ アルキルから選択される、請求項 14 に記載の化合物。 20

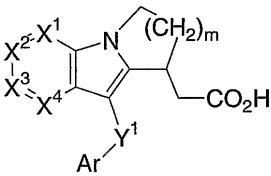
【請求項 18】

Y^1-Ar がハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換される S -フェニルであり； X^1 および X^2 が各々 CH であり、 X^3 が N であり、m が 1 または 2 であり、並びに X^4 が $C-SO_2-C_{1-6}$ アルキルまたは C_{1-6} アルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 19】

以下：

【表 1】



X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Ar	Y ¹	m
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SCH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	3,4-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	C(O)	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Br-Ph	S	2
CH	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	3,4-ジCl-Ph	S	1
CH	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	3,4-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-CF ₃ -Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2-ナフチル	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2,3-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-CH ₃ -Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2,4-ジCl-Ph	S	2
CH	N	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2

10

20

X1	X2	X3	X4	Ar	Y1	m
CH	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	C(CH ₃)	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	C(CH ₃)	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
CH	C(CH ₃)	N	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
C(CH ₃)	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	2

10

20

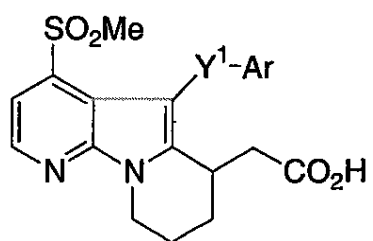
30

X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Ar	Y ¹	m
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジ Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(OCH ₃)(CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(OCH ₃)(CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(OCH ₃)(CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(OCH ₃)(CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(OCH ₃)(CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(OCH ₃)(CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	1
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	3,4-ジ Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-Br-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-CF ₃ -Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2-ナフチル	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2,3-ジ Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-CH ₃ -Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2,4-ジ Cl-Ph	S	2

10

20

【表 2】



30

Ar	Y ¹
5-テトラゾリル	S
2-ピロリル	S
1, 2, 4-トリアゾル-3-イル	S
1, 2, 3-トリアゾル-4-イル	S
5-イミダゾリル	S
4-ピラゾリル	S
5-ピラゾリル	S
(1H, 4H)-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル	S
4-イソチアゾリル	S
1, 2, 5-チアジアゾル-5-イル	S
1, 2, 5-オキサジアゾル-5-イル	S
3-フラニル	S
1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル	S
1, 2, 3-オキサジアゾル-4-イル	S
4-イソキサゾリル	S
3-チエニル	S
4-オキサゾリル	S
4-チアゾリル	S
(5H)-2-オキソ-5-フラニル	S
(5H)-2-オキソ-4-フラニル	S
1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル	S
3-ビリジル	S
2-ピラジニル	S
5-ビリミジニル	S
2-インドリル	S
2-ベンゾチエニル	S
2-ベンゾフラニル	S
4-オキソ-ベンゾピラン-2-イル	S
2-キノリニル	S
2-ベンズイミダゾリル	S
2-ベンズオキサゾリル	S
2-ベンゾチアゾリル	S
1-ベンゾトリアゾリル	CH ₂ S
チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル	S

10

20

30

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

薬物療法に用いるための、請求項1～19のいずれか1項において定義される式Iの化合物、またはこれらの医薬適合性の塩もしくはは溶液和物。

40

【請求項21】

鼻うっ血、アレルギー性喘息またはアレルギー性鼻炎から選択されるプロスタグランジンD2介在疾患の治療に用いるための、請求項20に記載の化合物の塩または水和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はプロスタグランジン介在疾患 (prostaglandin mediated diseases) を治療するための化合物および方法、およびこれらの特定の医薬組成物に関する。特に、本発明の化合物はステロイド、抗ヒスタミンまたはアドレナリン

50

作動性アゴニストとは構造的に異なり、D型プロスタグランジンの鼻および肺うっ血効果のアンタゴニストである。

【背景技術】

【0002】

2つの総説論文がプロスタノイド受容体の特徴付けおよび治療上の関連性に加えて現在最も用いられている選択的アゴニストおよびアンタゴニストを記述する：Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Macclouf, and Velo編集、Plenum Press, New York, 1996、第14章、137-154およびJournal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87。T. Tsurirらの、1997年に刊行された、Journal of Medicinal Chemistry、第40巻、pp. 3504-3507における論文は、「PGD2は様々なアレルギー性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、アトピー性喘息、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎における重要な媒介物であるものと考えられる(PGD2 is considered to be an important mediator in various allergic diseases such as allergic rhinitis, atopic asthma, allergic conjunctivitis and atopic dermatitis.)」と明言する。より最近、Matsuokaらによる、Science (2000), 287:2013-7における論文は、アレルギー性喘息における鍵媒介物としてのPGD2を記述する。加えて、US 4,808,608のような特許は、アレルギー性疾患、明示的にはアレルギー性喘息の治療において有用なものとしてプロスタグランジンアンタゴニストに言及する。PGD2アンタゴニストは、例えば、欧州特許出願第837,052号およびPCT出願WO98/25919の他に、WO99/62555において記述されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、プロスタグランジン受容体アンタゴニストである新規化合物を提供し：特に、これらはプロスタグランジンD2受容体(DP受容体)アンタゴニストである。本発明の化合物は様々なプロスタグランジン介在疾患および障害の治療に有用である。したがって、本発明は、ここで説明される新規化合物に加えてこれらを含む医薬組成物を用いる、プロスタグランジン介在疾患の治療方法を提供する。

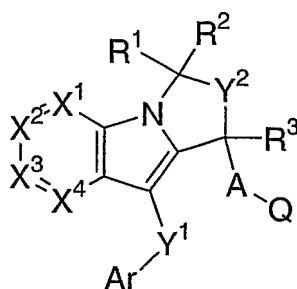
【発明を実施するための最良の形態】

【0004】

本発明は式Iの化合物：

【0005】

【化5】



I

並びにこれらの医薬適合性の塩および水和物に関し、ここで：

Aは、1から4個のハロゲン原子で場合により置換される C_{1-3} アルキル、 $O(CH_2)_{1-2}$ 、および $S(CH_2)_{1-2}$ から選択され；

Arは、各々、Rgから独立に選択される1から4個の基で場合により置換されるアリールまたはヘテロアリールであり；

Qは以下から選択され：

- (1) $COOH$ 、
- (2) $CONR^aR^b$ 、
- (3) $C(O)NHSO_2R^c$ 、
- (4) SO_2NHR^a 、
- (5) SO_3H 、
- (6) PO_3H_2 、および
- (7) テトラゾリル；

10

X^1 、 X^2 、 X^3 または X^4 のうちの1つは窒素であり、また他はCHおよびC-Rgから独立に選択され；

Y^1 は、 $-(CR^dR^e)_a-X-(CR^dR^e)_b-$ 、フェニレン、 C_{3-6} シクロアルキリデンおよび C_{3-6} シクロアルキレンから選択され、ここで、aおよびbはaおよびbの合計が0、1または2に等しいように整数0-1であり、かつXは結合、O、S、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $CH(OR^a)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $OC(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $CR^d=CR^e$ または $C\equiv C$ であり；

Y^2 は $(CR^dR^e)_m$ および $CR^d=CR^e$ から選択され；

20

R^1 はH、CN、 OR^a 、 $S(O)_nC_{1-6}$ アルキル並びにハロゲン、 OR^a および $S(O)_nC_{1-6}$ アルキルから独立に選択される1から6個の基で場合により置換される C_{1-6} アルキルから選択され；

R^2 はHおよび1から6個のハロゲンで場合により置換される C_{1-6} アルキルから選択され；または

R^1 および R^2 は一緒にオキソを表し；または

R^1 および R^2 は一緒になって、F、 CF_3 および CH_3 から選択される1もしくは2個の基で場合により置換される、 NR^f 、S、およびOから選択される0もしくは1個のヘテロ原子を含む3もしくは4員環を形成し；

R^3 はHおよび、 OR^a およびハロゲンから独立に選択される1から6個の基で場合により置換される C_{1-6} アルキルから選択され；

30

R^a および R^b はH、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、Cyおよび CyC_{1-10} アルキルから独立に選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニルおよびCyはハロゲン、アミノ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 CF_3 、 $OC(O)C_{1-4}$ アルキル、 $OC(O)NR^iR^j$ 、およびアリールオキシから独立に選択される1から6個の置換基で場合により置換され；または、 R^a および R^b は、これらが結合する原子(1個以上)と共に、酸素、イオウおよびN-R^fから独立に選択される0から2個のさらなるヘテロ原子を含む、4から7員の複素環式環を形成し；

40

R^c は、1から6個のハロゲンで場合により置換される C_{1-6} アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、ここで、該アリールおよびヘテロアリールはハロゲン、 OC_{1-6} アルキル、O-ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルおよびハロ C_{1-6} アルキルから選択される1から3個の基で場合により置換され；

R^d および R^e は、独立に、H、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルであり；

R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、Cy、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)$ ハロ C_{1-6} アルキル、および $C(O)-Cy$ から選択され；

Rgは以下から選択され

- (1) ハロゲン、

50

(2) CN、

(3) アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 NR^aR^b 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{OR}^a)\text{R}^a\text{R}^b$ 、 SR^a および OR^a から独立に選択される 1 から 8 個の基で場合により置換される C_{1-6} アルキル（ここで、アリール、ヘテロアリールおよびアルキルは、各々、ハロゲン、 CF_3 、および COOH から独立に選択される 1 から 6 個の基で場合により置換される）、

(4) ハロゲンおよび OR^a から独立に選択される 1 から 6 個の基で場合により置換される C_{2-6} アルケニル、

(5) Cy

(6) $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、

(7) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、

(8) CONR^aR^b 、

(9) OCONR^aR^b 、

(10) OC_{1-6} アルキル（ここで、アルキルはハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OH および $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ から選択される 1 から 6 個の置換基で場合により置換される）、

(11) $\text{O}-\text{Cy}$ 、

(12) $\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ アルキル（ここで、アルキルはハロゲン、アリール、ヘテロアリール、OH、および $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ から選択される 1 から 6 個の置換基で場合により置換される）、

(13) $\text{S}(\text{O})_n-\text{Cy}$ 、

(14) $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_n\text{R}^b$ 、

(15) $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、

(16) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、

(17) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、

(18) $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、

(19) $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^a\text{R}^b$ 、

(20) NO_2 、

(21) C_{5-8} シクロアルケニル、

ここで、Cy はハロゲン、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 OR^a 、 C_{1-3} アルキル、アリール、ヘテロアリールおよび CF_3 から独立に選択される 1 から 8 個の基で場合により置換され；

R^i および R^j は、水素、 C_{1-10} アルキル、Cy および $\text{Cy}-\text{C}_{1-10}$ アルキルから独立に選択され；または

R^i および R^j は、これらが結合する窒素原子と共に、酸素、イオウおよび $\text{N}-\text{R}^f$ から独立に選択される 0 から 2 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 から 7 員の環を形成し；

Cy は複素環式基、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

m は 1、2 または 3 であり；並びに

n は 0、1 または 2 である。

【0006】

本発明は、式 I の化合物を含有する医薬組成物、および式 I の化合物を用いるプロスタグランジン介在疾患の治療または予防方法も包含する。

【0007】

本発明を、他に指示されない限り、以下の定義を用いて説明する。

【0008】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は F、Cl、Br、および I を含む。

【0009】

「アルキル」という用語は、指示された数の原子を含む、直鎖、分岐鎖および環状および二環式構造並びにこれらの組合せを指す。アルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-およびt-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペン

10

20

30

40

50

タデシル、エイコシル、3,7-ジエチル-2,2-ジメチル-4-プロピルノニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルエチル、メチル置換シクロプロピル、エチル置換シクロブチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2-エチル-1-ビシクロ[4.4.0]デシル等が含まれる。例えば、 C_{1-6} アルキルという用語は、指示された数の炭素原子を有する非環式アルキル基の他に、 $-C_x$ アルキル- C_z シクロアルキル（ここで、 x は0から3であり、かつ z は3から6であり、ただし、 $x+z=3$ から6である）を包含する。

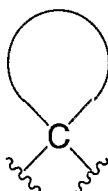
【0010】

「シクロアルキリデン」は、結合点と同じ炭素原子上にある、以下の二価の基を指す：

10

【0011】

【化6】



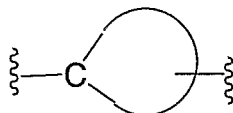
【0012】

20

「シクロアルキレン」は、結合点異なる炭素原子上にある、以下の二価の基を指す：

【0013】

【化7】



【0014】

「フェニレン」は以下の二価の基を指し、1,2-フェニレン、1,3-フェニレンおよび1,4-フェニレンを含む：

30

【0015】

【化8】



【0016】

「ハロアルキル」は、1個以上の水素原子がハロゲン原子によって置換され、最大ですべての水素原子がハロ基によって置換されている、上記アルキル基を意味する。例えば、 C_{1-6} ハロアルキルは $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 等を含む。

40

【0017】

「アルコキシ」は、指示された数の炭素原子を有する、直鎖、分岐鎖または環状配置のアルコキシ基を意味する。例えば、 C_{1-6} アルコキシはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等を含む。

【0018】

「ハロアルコキシ」は、1個以上の水素原子がハロゲン原子によって置換され、最大ですべての水素原子がハロ基によって置換されている、上記アルコキシ基を意味する。例えば、 C_{1-6} ハロアルコキシは $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ 等を含む。

50

【0019】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を有する、指示された数の炭素原子の直鎖または分岐鎖構造およびこれらの組合せを意味し、ここで、水素がさらなる炭素－炭素二重結合によって置換されていてもよい。例えば、 C_{2-6} アルケニルはエテニル、プロペニル、1－メチルエテニル、ブテニル等を含む。

【0020】

「複素環式基（ヘテロシクリル）」は1から4個のヘテロ原子を有する非芳香族環を指し、該環は単離されているか、または0から4個のヘテロ原子を含む3から7員脂環式環、アリールおよびヘテロアリールから選択される第2の環に融合し、ここで、該ヘテロ原子はO、NおよびSから独立に選択される。ヘテロシクリルの非限定的な例には、オキセ

10

【0021】

「アリール」は1から3個のベンゼン環を含む6から14員炭素環式芳香族環系を意味する。2個以上の芳香族環が存在する場合、これらの環は融合し、隣接する環は共通の結合を共有する。例にはフェニルおよびナフチルが含まれる。

【0022】

「ヘテロアリール」（Het）という用語は、ここで用いられる場合、1個の環または2個の融合環、O、SおよびNから選択される1から4個のヘテロ原子を含む、5から10員芳香族環系を表す。Hetには、これらに限定されるものではないが、テトラゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、フラニル、ピリミジニル、プリニル、ナフチリジニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピロリル、テトラジニル、チアゾリル、チアジ

20

【0023】

「治療上有効な量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床家が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または医薬の量を意味する。

【0024】

「治療」または「治療すること」という用語は、疾患または障害に関連する徴候および症状を緩和し、回復させ、軽減し、または他の方法で低減させることを含む。

30

【0025】

「予防」という用語は、疾患もしくは障害の発症および進行、またはこのような疾患もしくは障害に関連する徴候および症状を防止または遅延させることを意味する。

【0026】

医薬組成物におけるような「組成物」という用語は、活性成分（1種類以上）および担体を構成する不活性成分（1種類以上）（医薬適合性の賦形剤）を含有する製品の他に、あらゆる2種類上の成分の組合せ、複合体化もしくは凝集から、または1種類以上の成分の解離から、または1種類以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用から、直接もしくは間接的に、生じるあらゆる製品を包含することが意図される。したがって、本発明の医薬組成物は、式Iの化合物および医薬適合性の賦形剤の混合によって製造されるあらゆる組成物を包含する。

40

【0027】

式Iの化合物について、Aの例には、これらに限定されるものではないが、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH(CH_3)$ 、 $CH(Cl)$ 、 $CH_2CF_2CH_2$ 、 $CH(Cl)CH_2CH(F)$ 、 OCH_2 、 OCH_2CH_2 、 SCH_2 および SCH_2CH_2 が含まれる。Qの例には、これらに限定されるものではないが、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CONHPh$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $CON(CH_2)_4$ 、 $CONHSO_2CH_3$ 、 SO_2NHPh 、テトラゾリル等が含まれる。

【0028】

50

Y¹の例には、これらに限定されるものではないが、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH(CH₃)、CH(CI)、CH(Ph)、CH₂CH(CF₃)、CF₂CH₂、CH(CI)CH₂CH(F)、OCH₂、OCH₂CH₂、SCH₂、CH₂SCH₂、S、O、C(O)、CH₂C(O)、CH₂C(O)O、CH₂C(O)OCH₂、NH、NHC(O)、CH₂NHC(O)、CH₂NHC(O)CH₂、CH=CH、CH₂CH=CHCH₂、CH₂C≡C、1, 4-フェニレン、1, 1-シクロプロピリデン、1, 3-シクロヘキシレン等が含まれる。

【0029】

Arの例には、これらに限定されるものではないが、フェニル、2-, 3-, 4-クロロフェニル、2-, 3-, 4-ブロモフェニル、2-, 3-, 4-フルオロフェニル、3-, 4-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、4-メチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、ビフェニル、ナフチル、3-メトキシフェニル、3-カルボキシフェニル、2-カルボキサミドフェニル、4-メトキシフェニル、3-フェノキシフェニル、4-(4-ピリジル)フェニル、4-メチルスルホニルフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、5-テトラゾリル、1-メチル-5-テトラゾリル、2-メチル-5-テトラゾリル、2-ベンゾチエニル、2-ベンゾフラニル、2-インドリル、2-キノリニル、7-キノリニル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1-ベンゾトリアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、2-イミダゾリル、5-イミダゾリル、5-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、4-イソチアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、5-ピリミジニル、2-ピロリル、4-チアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾル-3-イル、1, 2, 5-チアジアゾル-4-イル、1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル、1, 2, 5-オキサジアゾル-4-イル、1, 2, 3-オキサジアゾル-4-イル、1, 2, 4-トリアゾル-5-イル、1, 2, 3-トリアゾル-4-イル、3-チエニル、1, 2, 4-トリアゾル-5-イル、ピロロ-ピリジン、フロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル、チエノ[2, 3-b]ピリジン2-イル、5(H)-2-オキソ-4-フラニル、5(H)-2-オキソ-5-フラニル、(1H, 4H)-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル、4-オキソ-2-ベンゾピラニル等が含まれる。

【0030】

Y²の例には、これらに限定されるものではないが、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH(CI)、CCl₂、CH(CF₃)、CH(Ph)、CH₂CHCl、C(CI)=CH₂、C(CI)=C(CI)、CH=CH、CH=C(CF₃)、等が含まれる。

【0031】

X¹、X²、X³およびX⁴の例には、これらに限定されるものではないが、N、CH、C-CH₃、C-CH(CH₃)₂、C-Ph、C-Cl、C-Br、C-F、C-CF₃、C-C(O)CH₃、C-C(O)OH、C-C(O)NH₂、C-C(O)N(CH₂)₂O(CH₂)₂、C-OCH₃、C-OCF₃、C-OPh、C-SCH₃、C-SOCH₃、C-SO₂CH₃、C-SO₂Ph、C-NH₂、C-N(CH₃)₂、C-N(CH₃)C(O)CH₃、C-N(CH₃)C(O)OCH₃、C-NHC(O)NHCH₃、C-シクロプロピル、C-シクロブチル、C-シクロペンチル等が含まれる。

【0032】

R¹の例には、これらに限定されるものではないが、水素、シアノ、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、CH₂CH₂Cl、シクロプロピル等が含まれる。

【0033】

10

20

30

40

50

R^2 の例には、これらに限定されるものではないが、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_2Cl 、シクロプロピル等が含まれる。

【0034】

R^3 の例には、これらに限定されるものではないが、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_2Cl 、 CH_2CH_2OH 、シクロプロピル等が含まれる。

【0035】

式 I の一実施態様において、部分 A-Q は CH_2CO_2H である。

【0036】

式 I の第 2 実施態様のうちにあるものは、部分 Y^1-Ar が S-アリールまたは C(O)-アリールであり、ここで、該アリールが Rg から選択される 1 から 2 個の基で場合により置換されるナフチルまたはフェニルである化合物である。これらの下位集合の 1 つにおいて、 Y^1-Ar はハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 または 2 個の基で場合により置換される S-フェニルである。

10

【0037】

式 I の第 3 実施態様のうちにあるものは、 X^1 が窒素であり、かつ X^2 、 X^3 および X^4 が CH および CRg から独立に選択される化合物である。下位集合の 1 つにおいては X^2 、 X^3 および X^4 のうちの 1 つが CRg であって他のものが CH である。別の下位集合においては、 X^2 、 X^3 および X^4 のうちの 1 つが CH であって他のものが CRg である。

【0038】

式 I の第 4 実施態様のうちにあるものは、 X^3 が窒素であり、かつ X^1 、 X^2 および X^4 が CH および CRg から独立に選択される化合物である。下位集合の 1 つにおいては、 X^1 、 X^2 および X^4 のうちの 1 つが CRg であって他のものが CH である。別の下位集合においては、 X^1 、 X^2 および X^4 のうちの 1 つが CH であって他のものが CRg である。

20

【0039】

式 I の第 5 実施態様のうちにあるものは、 X^1 、 X^2 または X^3 のうちの 1 つが窒素であって他のものが CH または CRg であり、かつ X^4 が CRg である化合物である。下位集合の 1 つにおいては、 X^1 、 X^2 または X^3 のうちの 1 つが窒素であって他のものが CH または $C-C_{1-6}$ アルキルであり、かつ X^4 が $C-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキルまたは OR^a で場合により置換される $C-C_{1-6}$ アルキルである。

30

【0040】

式 I の第 6 実施態様のうちにあるものは、 Y^2 が CH_2 および CH_2CH_2 から選択される化合物である。

【0041】

式 I の第 7 実施態様のうちにあるものは、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々水素であるか、または R^1 および R^2 が共にオキソであり、かつ R^3 が水素である化合物である。

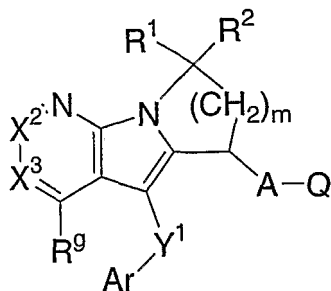
【0042】

式 I のうちにある化合物の一群は式 Ia :

【0043】

40

【化 9】



10

Ia

によって表され、ここで、 X^2 および X^3 は独立に CH または $C-R_g$ であり、A、Ar、Q、 Y^1 、 R^1 、 R^2 、m および R_g は式 I の下で定義される通りである。式 Ia の一実施態様のうちにあるものは、 X^2 および X^3 が各々 CH である化合物である。別の実施態様のうちにあるものは、 R^1 および R^2 が各々 H である化合物である。さらに別の実施態様においては、A-Q が CH_2CO_2H である。さらに別の実施態様においては、 Y^1-Ar が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換される S -フェニルである。さらに別の実施態様においては、 R_g が SO_2-C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

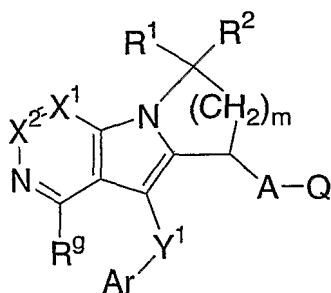
20

【0044】

式 I のうちにある化合物の別の群は式 Ib :

【0045】

【化 10】



30

Ib

によって表され、ここで、 X^1 および X^2 は独立に CH または $C-R_g$ であり、A、Ar、Q、 Y^1 、 R^1 、 R^2 、m および R_g は式 I の下で定義される通りである。式 Ia の一実施態様のうちにあるものは、 X^1 および X^2 が各々 CH である化合物である。別の実施態様のうちにあるものは、 R^1 および R^2 が各々 H である化合物である。さらに別の実施態様においては、A-Q が CH_2CO_2H である。さらに別の実施態様においては、 Y^1-Ar が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換される S -フェニルである。さらに別の実施態様においては、 R_g が SO_2-C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

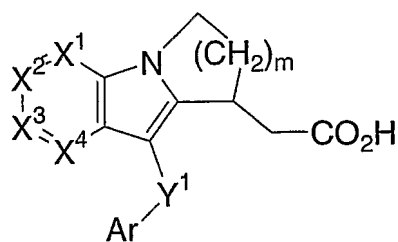
40

【0046】

式 I のうちにある化合物の別の群は式 Ic :

【0047】

【化 1 1】



Ic

10

によって表され、ここで、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの 1 つは N であって他のものは各々 CH であり、 X^4 は CRg であり、m は 1 または 2 であり、かつ Ar、 Y^1 および m は式 I の下で定義される通りである。一実施態様においては、Ar が、ハロゲン、 C_{1-3} アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 1 または 2 個の基で場合により置換されるフェニルである。別の実施態様においては、 Y^1 が S または C(O) である。さらに別の実施態様においては、 X^4 が $C-S(O)_n-C_{1-6}$ アルキルおよび OR^a で場合により置換される $C-C_{1-6}$ アルキルから選択される。

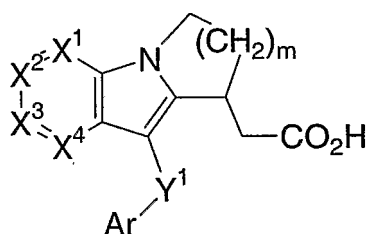
【0048】

式 I の代表的な化合物を以下の表に示す：

20

【0049】

【表 3】



30

X1	X2	X3	X4	Ar	Y1	m
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SCH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	3,4-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	C(O)	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Br-Ph	S	2
CH	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	3,4-ジCl-Ph	S	1
CH	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	3,4-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-CF ₃ -Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2-ナフチル	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2,3-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-CH ₃ -Ph	S	2

40

X1	X2	X3	X4	Ar	Y1	m
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	Ph	S	2
N	CH	CH	C(SO ₂ CH ₃)	2,4-ジCl-Ph	S	2
CH	N	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	C(CH ₃)	CH	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	C(CH ₃)	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
CH	C(CH ₃)	N	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
C(CH ₃)	CH	N	C(SO ₂ CH ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	1
CH	CH	N	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジCl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジCl-Ph	S	1

10

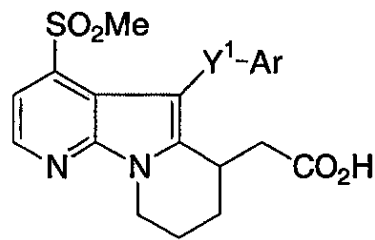
20

30

40

X1	X2	X3	X4	Ar	Y1	m
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-F-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Cl-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2,4-ジ Cl-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	4-Br-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
CH	N	CH	C(CH(CH ₃) ₂)	3,4-ジ Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(OCH ₃) (CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(CH(OCH ₃) (CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(OCH ₃) (CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	1
CH	N	CH	C(CH(OCH ₃) (CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(OCH ₃) (CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	2
CH	CH	N	C(CH(OCH ₃) (CH ₂ CH ₃))	4-Cl-Ph	S	1
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	3,4-ジ Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-Br-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-CF ₃ -Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2-Cl-4-F-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2-ナフチル	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2,3-ジ Cl-Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	4-CH ₃ -Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	Ph	S	2
N	CH	CH	C(C(CH ₃) ₃)	2,4-ジ Cl-Ph	S	2

【表 4】



Ar	Y ¹
5-テトラゾリル	S
2-ピロリル	S
1, 2, 4-トリアゾル-3-イル	S
1, 2, 3-トリアゾル-4-イル	S
5-イミダゾリル	S
4-ピラゾリル	S
5-ピラゾリル	S
(1H, 4H)-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル	S
4-イソチアゾリル	S
1, 2, 5-チアジアゾル-5-イル	S
1, 2, 5-オキサジアゾル-5-イル	S
3-フラニル	S
1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル	S
1, 2, 3-オキサジアゾル-4-イル	S
4-イソキサゾリル	S
3-チエニル	S
4-オキサゾリル	S
4-チアゾリル	S
(5H)-2-オキソ-5-フラニル	S
(5H)-2-オキソ-4-フラニル	S
1, 2, 4-オキサジアゾル-5-イル	S
3-ピリジル	S
2-ピラジニル	S
5-ピリミジニル	S
2-インドリル	S
2-ベンゾチエニル	S

Ar	Y ¹
2-ベンゾフラニル	S
4-オキソ-ベンゾピラン-2-イル	S
2-キノリニル	S
2-ベンズイミダゾリル	S
2-ベンズオキサゾリル	S
2-ベンゾチアゾリル	S
1-ベンゾトリアゾリル	CH ₂ S
チエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル	S

【0051】

本明細書の目的上、以下の略語は指示される意味を有する：

10

20

30

40

50

A c = アセチル	
A c O = アセテート	
B O C = t - ブチルオキシカルボニル	
C B Z = カルボベンズオキシ	
C D I = カルボニルジイミダゾール	
D C C = 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C E = 1, 2 - ジクロロエタン	
D I B A L = ジイソブチルアルミニウム水和物	
D I E A = N, N - ジイソプロイルエチルアミン	
D M A P = 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン	10
D M F = ジメチルホルムアミド	
E D C I = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	
E D T A = エチレンジアミンテトラ酢酸、四ナトリウム塩水和物	
F A B = 高速原子衝撃法	
F M O C = 9 - フルオレニルメトキシカルボニル	
H M P A = ヘキサメチルホスホラミド	
H A T U = O - (7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H R M S = 高分解質量分析	20
I C B F = イソブチルクロロホルメート	
K H M D S = カリウムヘキサメチルジシラザン	
L D A = リチウムジイソプロピルアミド	
M C P B A = メタクロロ過安息香酸	
M M P P = マグネシウムモノペルオキシフタレート・6 水和物	
M s = メタンスルホニル = メシル	
M s O = メタンスルホネート = メシレート	
N B S = N - ブロモスクシンイミド	
N M M = 4 - メチルモルホリン	
N M P = N - メチルピロリジノン	30
P C C = ピリジニウムクロクロメート	
P D C = ピリジニウムジクロメート	
P h = フェニル	
P P T S = ピリジニウム p - トルエンスルホネート	
p T S A = p - トルエンスルホン酸	
P y H · B r ₃ = ピリジンヒドロブロミドペルブロミド	
r . t . / R T = 室温	
r a c . = ラセミの	
T F A = トリフルオロ酢酸	
T f O = トリフルオロメタンスルホネート = トリフレート	40
T H F = テトラヒドロフラン	
T L C = 薄層クロマトグラフィー	
T M S C l = 塩化トリメチルシリル	
アルキル基の略語	
M e = メチル	
E t = エチル	
n - P r = 直鎖プロピル	
i - P r = イソプロピル	
c - P r = シクロプロピル	
n - B u = 直鎖ブチル	50

i-Bu = イソブチル
 c-Bu = シクロブチル
 s-Bu = 二級ブチル
 t-Bu = 三級ブチル

光学異性体—ジアステレオマー—互変異性体

式 I の化合物は 1 つ以上の非対称中心を含み、したがって、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る。本発明にはこのような式 I の化合物の全ての異性体形態が包含されるべきである。

【0052】

ここで説明される化合物の幾つかは異なる水素結合点をもって存在することができ、これは互変異性体と呼ばれる。ケト—エノール互変異性体として知られるケトンおよびそのエノール形態がその例であり得る。個々の互変異性体に加えてこれらの混合物が式 I の化合物と共に包含される。

【0053】

式 I の化合物は、例えば、適切な溶媒、例えば、メタノールもしくは酢酸エチルまたはこれらの混合液からの分画結晶化により、鏡像異性体のジアステレオマー対に分離することができる。そのようにして得られる鏡像異性体の対は通常的手段によって、例えば、光学的に活性の酸もしくは塩基を分解試薬として用いることによって、またはキラル分離技術、例えば、キラルカラムを用いる HPLC による分離によって個々の立体異性体に分離することができる。

【0054】

その代わりに、光学的に純粋な出発物質または公知立体配置の試薬を用いる立体特異的合成により、一般式 I または I a の化合物のあらゆる鏡像異性体を得ることができる。

【0055】

塩

「医薬適合性の塩」という用語は、無機塩基および有機塩基を含む、医薬適合性の非毒性塩基から調製される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が含まれる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩が特に好ましい。医薬適合性の有機非毒性塩基から誘導される塩には、一級、二級、および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂の塩、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'—ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2—ジエチルアミノエタノール、2—ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N—エチル—モルホリン、N—エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等が含まれる。

【0056】

本発明の化合物が塩基性であるとき、塩は無機および有機酸を含む医薬適合性の非毒性酸から調製することができる。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p—トルエンスルホン酸等が含まれる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸が特に好ましい。

【0057】

他に指定されない限り、式 I の化合物への言及は医薬適合性の塩をも含むべきであるこ

10

20

30

40

50

とは理解できる。

【0058】

有用性

式 I の化合物はプロスタグランジン D 2 のアンタゴニストである。プロスタグランジン D 2 受容体と相互作用する式 I の化合物の能力は、これらを、哺乳動物、特にヒト被験者においてプロスタグランジンによって生じる望ましくない症状の予防または逆転に有用なものとする。プロスタグランジン D 2 の作用のアンタゴニズムは、これらの化合物およびこれらの医薬組成物が哺乳動物、特にヒトにおける：呼吸器状態、アレルギー性状態、疼痛、炎症性状態、粘液分泌障害、骨障害、睡眠障害、繁殖性障害、凝血障害、視覚の問題に加えて、免疫および自己免疫疾患の治療、予防、または緩和に有用であることを示す。加えて、このような化合物は細胞の新生物変形および転移性腫瘍成長を阻害することができ、したがって、癌の治療において用いることができる。式 I の化合物はプロスタグランジン D 2 介在増殖性障害、例えば、糖尿病性網膜症および腫瘍血管形成において生じ得るものの治療および／または予防において有用なものであり得る。式 I の化合物は収縮性プロスタノイドをアンタゴナイズするか、または弛緩性プロスタノイドを模倣することによってプロスタノイド誘導平滑筋収縮を阻害することもでき、したがって、月経困難症、早産および好酸球関連障害の治療において用いることができる。

10

【0059】

したがって、本発明の別の側面は、プロスタグランジン D 2 介在疾患の治療または予防方法であって、治療を必要とする哺乳動物患者に該プロスタグランジン D 2 介在疾患の治療または予防に有効である量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。プロスタグランジン D 2 介在疾患には、これらに限定されるものではないが、アレルギー性鼻炎、鼻うっ血、鼻漏、永続性鼻炎、鼻炎症、アレルギー性喘息を含む喘息、慢性閉塞性肺疾患および他の形態の肺炎症；肺性低血圧；睡眠障害および睡眠一起床サイクル障害；月経困難症および早産を伴うプロスタノイド誘導平滑筋収縮；好酸球関連障害；血栓症；緑内障および視覚障害；閉塞性血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化；うっ血性心不全；抗凝血処理、例えば、傷害後または術後処理を必要とする疾患または状態；関節リウマチおよび他の炎症性疾患；壊疽；レイノー病；細胞保護作用を含む粘液分泌障害；疼痛および片頭痛；骨の形成および再吸収の制御を必要とする疾患、例えば、骨粗鬆症；ショック；発熱を含む熱調節；臓器移植およびバイパス手術における拒絶、並びに免疫調節が望ましい免疫障害または状態が含まれる。特に、治療すべき疾患はプロスタグランジン D 2 が介在するもの、例えば、鼻うっ血、アレルギー性鼻炎、肺うっ血、およびアレルギー性喘息を含む喘息である。

20

30

【0060】

用量範囲

式 I の化合物の予防または治療用量の程度は、もちろん、治療しようとする状態の性質および重症度並びに式 I の化合物およびその投与経路に従って変化する。また、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せおよび個々の患者の応答を含む様々な要素によっても変化する。一般に、1日用量は哺乳動物の体重 $k\text{ g}$ 当たり約 0.001 mg から約 100 mg 、好ましくは $k\text{ g}$ 当たり 0.01 mg から約 10 mg である。他方、幾らかの場合には、これらの限度外の投薬量を用いる必要があり得る。

40

【0061】

担体材料と組み合わせることで単一投薬形態を生成することができる活性成分の量は、治療を受ける宿主および投与様式に依存して変化する。例えば、ヒトの経口投与を目的とする処方では、全組成物の約 5 から約 99.95 パーセントを変化し得る適切かつ好都合な量の担体材料と配合されている、 0.05 mg から 5 g の活性剤を含有することができる。投薬単位形態は、一般に、約 0.1 mg から約 0.4 g の活性成分、典型的には、 0.5 mg 、 1 mg 、 2 mg 、 5 mg 、 10 mg 、 25 mg 、 50 mg 、 100 mg 、 200 mg 、または 400 mg を含む。

【0062】

50

医薬組成物

本発明の別の側面は、式 I の化合物を医薬適合性の担体と共に含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物におけるような「組成物」という用語は、活性成分（1 種類以上）、および担体を形成する不活性成分（1 種類以上）（医薬適合性の賦形剤）を含有する製品の他に、あらゆる 2 種類以上の成分の組合せ、複合体生成もしくは凝集から、または 1 種類以上の成分の解離から、または 1 種類以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用から、直接もしくは間接的に、生じるあらゆる製品を包含することが意図される。したがって、本発明の医薬組成物は、式 I の化合物、追加活性成分（1 種類以上）、および医薬適合性の賦形剤を混合することによって製造されるあらゆる組成物を包含する。

【0063】

プロスタノイド介在疾患のいずれかの治療のため、式 I の化合物を経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、非経口的に、または直腸的に、通常为非毒性の医薬適合性の担体、補助剤およびビヒクルを含有する投薬単位処方で投与することができる。非経口という用語は、ここで用いられる場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または輸液技術を含む。温血動物、例えば、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ等の治療に加えて、本発明の化合物はヒトの治療において有効である。

【0064】

活性成分を含有する医薬組成物は経口用途に適する形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、ハードもしくはソフトカプセル、またはシロップもしくはエリキシルであり得る。経口用途を目的とする組成物は医薬組成物を製造するための当該技術分野において公知のあらゆる方法に従って調製することができ、このような組成物は、薬学的に上品で口当たりの良い調製品を提供するため、甘味料、香味料、着色料および保存剤からなる群より選択される 1 種類以上の薬剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性の医薬適合性の賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えば、コーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム、並びに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は非コートであってもよく、またはこれらを公知技術によってコートして消化管における崩壊および吸収を遅延させ、これにより長期間にわたる持続作用を提供することができる。例えば、時間遅延材料、例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを用いることができる。また、これらを米国特許第 4, 256, 108 号；第 4, 166, 452 号；および第 4, 265, 874 号に記載される技術によってコートし、制御放出のための浸透圧性治療用錠剤を形成することもできる。

【0065】

経口使用のための処方は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されているハードゼラチンカプセル、または活性成分が水混和性溶媒、例えば、プロピレングリコール、PEG およびエタノール、もしくは油媒体、例えば、ラッカセイ油、液体パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されているソフトゼラチンカプセルとして呈示することもできる。

【0066】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合されている活性物質を含有する。このような賦形剤は懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムであり；分散剤もしくは湿潤剤は天然ホスファチド、例えば、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば

、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。水性懸濁液は1種類以上の保存剤、例えば、エチル、もしくはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート、1種類以上の着色料、1種類以上の香味料、および1種類以上の甘味料、例えば、スクロース、サッカリンもしくはアスパルテームを含有することもできる。

【0067】

油性懸濁液は活性成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココヤシ油、または鉱物油、例えば、液体パラフィンに懸濁させることによって処方することができる。油性懸濁液は濃厚剤、例えば、蜜蝋、ハードパラフィンまたはセチルアルコールを含有することができる。甘味料、例えば、上述のもの、および香味料を添加して口当たりの良い経口調製品を提供することができる。これらの組成物は酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸を添加することによって保存することができる。

10

【0068】

水を添加することによる水性懸濁液の調製に適する分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1種類以上の保存剤と混合された活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は既に上述されているものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味料、香味料および着色料が存在していてもよい。

【0069】

本発明の医薬組成物は水中油エマルジョンの形態であってもよい。油相は植物油、例えば、オリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱物油、例えば、液体パラフィンまたはこれらの混合液であり得る。適切な乳化剤は、天然ホスファチド、例えば、ダイズ、レシチン、並びに脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、並びに該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。これらのエマルジョンは甘味料および香味料を含有することもできる。

20

【0070】

シロップおよびエリキシルは甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースで処方することができる。このような処方は解乳剤、保存剤並びに香味料および着色料を含有することもできる。医薬組成物は無菌注射用水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、公知技術に従い、上述されている適切な分散または湿潤剤および懸濁剤を用いて処方することができる。無菌注射用調製品は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1、3-ブタンジオール中の溶液としてあり得る。用いることができる許容し得るビヒクルまたは溶媒のうちにあるものは、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。共溶媒、例えば、エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールを用いることもできる。加えて、無菌の不揮発性油が溶媒または懸濁媒体として通常用いられる。この目的で、合成モノーまたはジグリセリドを含むあらゆるブランドの不揮発性油を用いることができる。加えて、脂肪酸、例えば、オレイン酸に注射剤の調製における用途が見出される。

30

40

【0071】

式Iの化合物は、薬物を直腸投与するための座剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、周囲温度では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。このような材料はカカオ脂およびポリエチレングリコールである。

【0072】

局所使用には、式Iの化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液または懸濁液等が用いられる。(この適用の目的上、局所適用はマウスウォッシュおよびうがい薬を含まなければならない。)局所用処方は、一般に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透賦活剤、保存システム、および皮膚軟化剤を含んでなり得る。

50

【0073】

他の薬物との組合せ

プロスタグランジン介在疾患の治療または予防のため、式 I の化合物を他の治療薬と同時投与することができる。したがって、本発明の別の側面は、プロスタグランジン D 2 介在疾患を治療するための医薬組成物であって、治療上有効な量の式 I の化合物および 1 種類以上の他の治療薬を含有する医薬組成物を提供する。式 I の化合物との組合せ治療に適する治療薬には、：（１）プロスタグランジン受容体アンタゴニスト；（２）副腎皮質ステロイド、例えば、トリウムシノロンアセトニド；（３） β -アゴニスト、例えば、サルメテロール、ホルモテロール、テルブタリン、メタプロテレノール、アルブテロール等；（４）ロイコトリエン改質剤、例えば、ロイコトリエンアンタゴニストまたはリポオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、プラナルカスト、またはジロイトン；（５）抗ヒスタミン（ヒスタミン H₁ アンタゴニスト）、例えば、プロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペランナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、ノラステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、デスロラタジン等；（６）フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードフェドリン、オキシメタゾリン、エフィネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、またはレボ-デソキシエフェドリンを含む充血除去剤；（７）コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデクストラメトルファンを含む鎮咳薬；（８）プロスタグランジン F アゴニスト、例えば、ラタノプロスト；ミソプロストール、エンプロスチル、リオプロスチル、オモプロストールまたはロサプロストールを含む他のプロスタグランジンリガンド；（９）利尿剤；（１０）非ステロイド抗炎症剤（NSAID）、例えば、プロピオン酸誘導体（アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロクス酸（bucloxic acid）、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン）、酢酸誘導体（インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパク、オクスピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、およびゾメピラク）、フェナム酸誘導体（フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸）、ビフェニルカルボン酸誘導体（ジフルニサルおよびフルフェニサル）、オキシカム（イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカムおよびテノキシカン）、サリチル酸塩（アセチルサリチル酸、スルファサラジン）およびピラゾロン（アパゾン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン）；（１１）シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤、例えば、セレコキシブおよびロフェコキシブ、エトリコキシブおよびバルデコキシブ；（１２）I V 型ホスホジエステラーゼ（PDE-IV）の阻害剤、例えば、A r i f l o 、ロフルミラスト；（１３）ケモカイン受容体のアンタゴニスト、特に、CCR-1、CCR-2、およびCCR-3；（１４）コレステロール低下剤、例えば、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤（ロバスタチン、シムバスタチンおよびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、および他のスタチン）、金属イオン封鎖剤（コレステラミンおよびコレステポール）、ニコチン酸、フェノフィブリン酸誘導体（ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート）、およびプロブコール；（１５）抗糖尿病薬、例えば、インシュリン、スルホニル尿素、ピグアニド（メトホルミン）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボーズ）およびグリタゾン（トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、ロシグリタゾン等）；（１６）インターフェロンベータの調製品（インターフェロンベーター 1 a、インターフェロンベーター 1 b）；（１

10

20

30

40

50

7) 抗コリン作動薬、例えば、ムスカリンアンタゴニスト（臭化イプラトロピウムおよび臭化チオトロピウム）の他に、選択的ムスカリンM3アンタゴニスト；（18）ステロイド、例えば、ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、およびヒドロコルチゾン；（19）片頭痛の治療に通常用いられるトリプタン、例えば、スミトリプタンおよびリザトリプタン；（20）アレンドロネートおよび骨粗鬆症の他の治療；（21）他の化合物、例えば、5-アミノサリチル酸およびこれらのプロドラッグ、抗代謝剤、例えば、アザチオプリンおよび6-メルカプトプリン、細胞毒性癌化学療法剤、ブラジキニン（BK2またはBK1）アンタゴニスト、TP受容体アンタゴニスト、例えば、セラトロダスト、ニューロキニンアンタゴニスト（NK1/NK2）、VLA-4アンタゴニスト、例えば、US5, 510, 332、WO97/03094、WO97/02289、WO96/40781、WO96/22966、WO96/20216、WO96/01644、WO96/06108、WO95/15973およびWO96/31206に記載されるものが含まれる。

10

【0074】

加えて、本発明はプロスタグランジンD2介在疾患の治療方法であって：このような治療を必要とする患者に、1種類以上のすぐ上に列挙されるような成分と同時に投与される、治療上有効な量の式Iの化合物を投与することを含む治療方法を包含する。各々の活性成分についてこれが単独で投与されるときに通常用いられる活性成分の量を選択することができ、または、幾つかの場合には、活性成分の組合せが1種類以上の活性成分についてより少ない投薬量を生じることがある。

20

【0075】

合成方法

本発明の式Iの化合物は、スキームAからFに概述される合成経路に従って、およびここに提供される実施例において説明される方法に従うことによって調製することができる。ここに提供されるスキームおよび特定の例の両者は説明のためのものであり、当業者は、本発明の他の化合物をこれらの説明用手順を用いて同様に調製することができ、またはこれらを当該技術分野において一般に公知である官能基相互変換手順によって例示される化合物から得ることができ、またはこれらを有機合成技術分野における熟練者に公知である他の手順によって調製できることが理解できる。

【0076】

方法A

J. Heterocyclic Chem., p 81, (1988)、Heterocycles p. 151, 1993またはSynthesis, p. 306 (1999)に記載される手順に従い、ピリジン1をホルミル化してアルデヒド2を得ることができる。ナトリウムチオメトキシドまたはナトリウムメトキシドでのハロゲン置換とこれに続くメチルアジドアセテートとの縮合でアジドオレフィン4を得、これを熱条件下で環化してインドール5を得る（例えば、Tetrahedron Lett., 2000, 41: 4777-4780を参照）。融合5員環系列については、5をKOtBuの存在下においてメチルアクリレートで処理した後、HCl/EtOHで脱カルボキシル化して6（m=1）を得る。融合6および7員環系列については、5をNaH/DMFおよび適切なプロモエステルで処理した後、KOtBu/THFおよび、最後に、HCl/EtOHで環化して脱カルボキシル化を達成し、6（m=2, 3）を得る。エステル7の形成は、Reformatsky条件とこれに続くTMSCl/NaIでの脱酸素化を用いて、またはHorner-Emmonds反応とこれに続くPtO₂もしくはPd(OH)₂での水素化によって行う。その代わりに、エタノール-THF中におけるNaBH₄での還元とこれに続く、NaHMDSを塩基として用いる、ジフェニルクロロホスフェートとの反応により、6を7に変換することができる。生じるホスフェートをジメチルマロネートおよびNaHMDSで処理する。ビスエステルをDMSO中でNaClと共に加熱して7を得る。

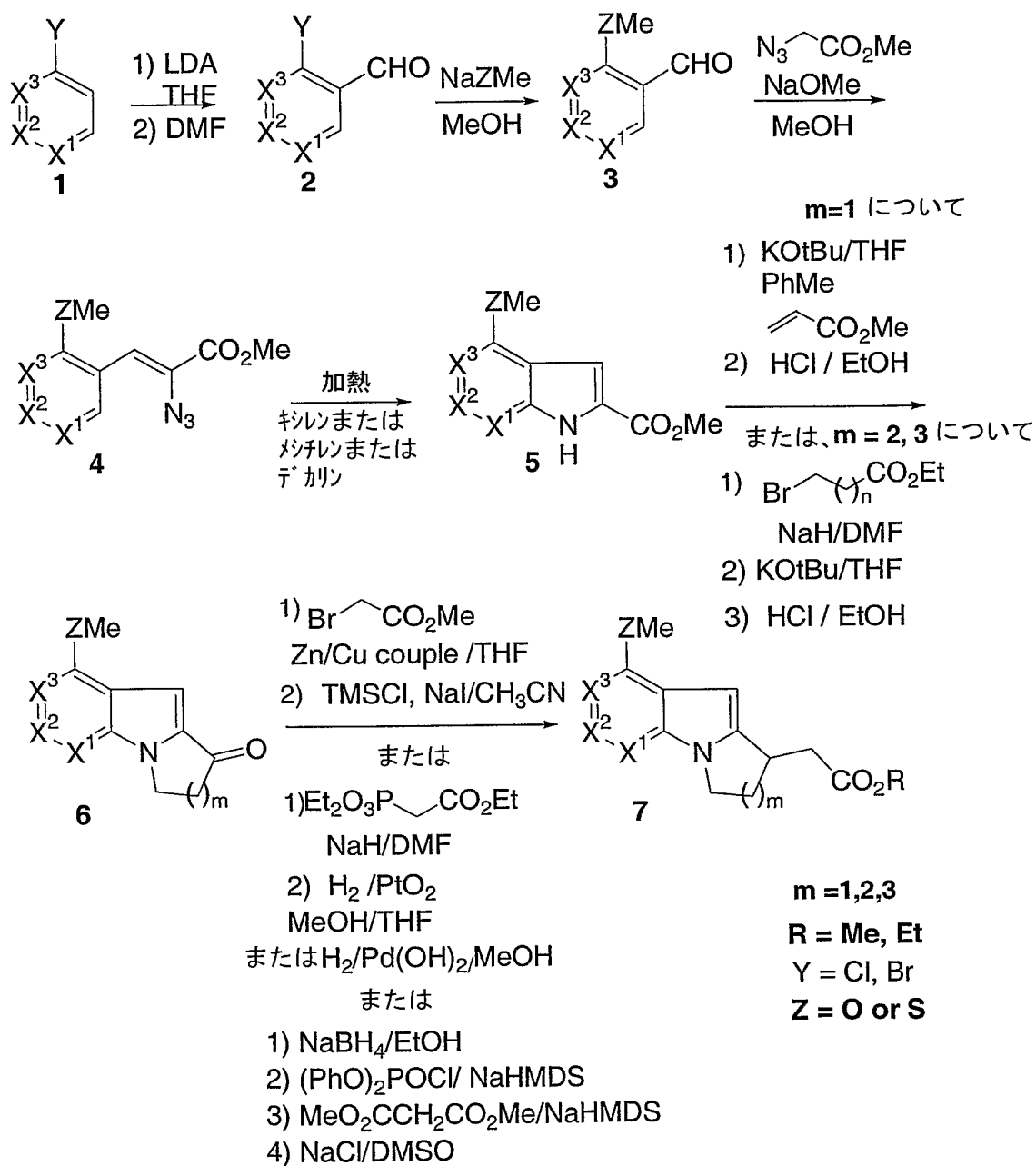
40

【0077】

50

【化 1 2】

スキーム A



【0078】

方法 B

1, 2-ジクロロメタン中の適切な酸塩化物との 7 の Friedel-Crafts 反応で対応するケトン 8 が得られる。引き続きそのエステルの開裂を水素化ナトリウムで達成し、酸 9 を得る。チオエーテル 11 を調製するため、適切なジスルフィドを 1, 2-ジクロロエタン中において SO_2Cl_2 で処理して対応する塩化スルフェニルを得、次にこれを 7 と反応させてチオエーテルエステル 10 を得る。水酸化ナトリウム水溶液を用いる 10 の加水分解で酸 11 を得る。

【0079】

10

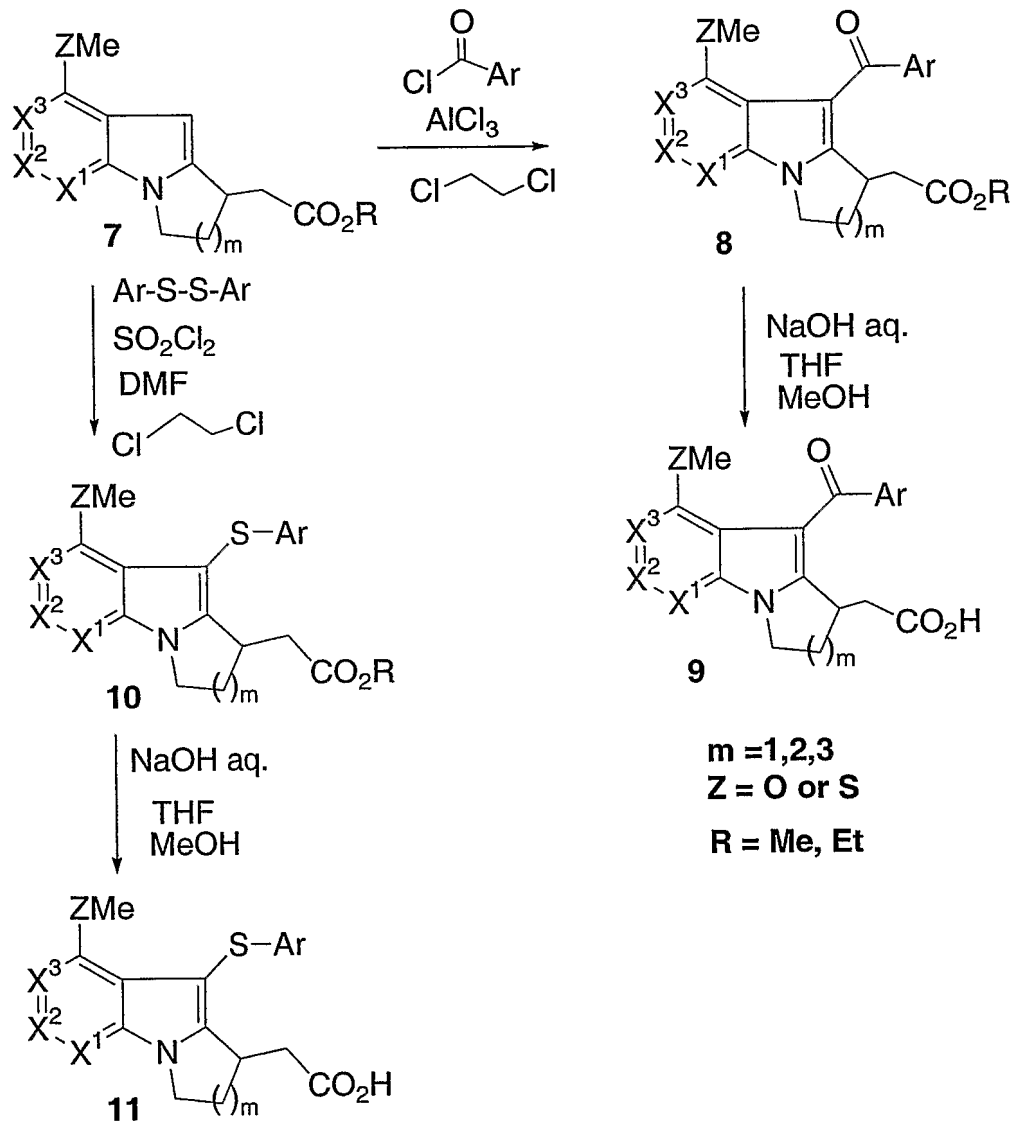
20

30

40

【化 1 3】

スキームB



【0080】

方法C

チオエーテル化合物 8 a を $\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ で酸化して対応するスルホンエステルを得ることができ、これは加水分解でスルホン酸 1 2 をもたらす。化合物 7 a を同様に酸化することができ、生じるスルホン 1 3 をスキーム B において説明される手順に従ってチオエーテル 1 4 に仕上げることもできる。

【0081】

10

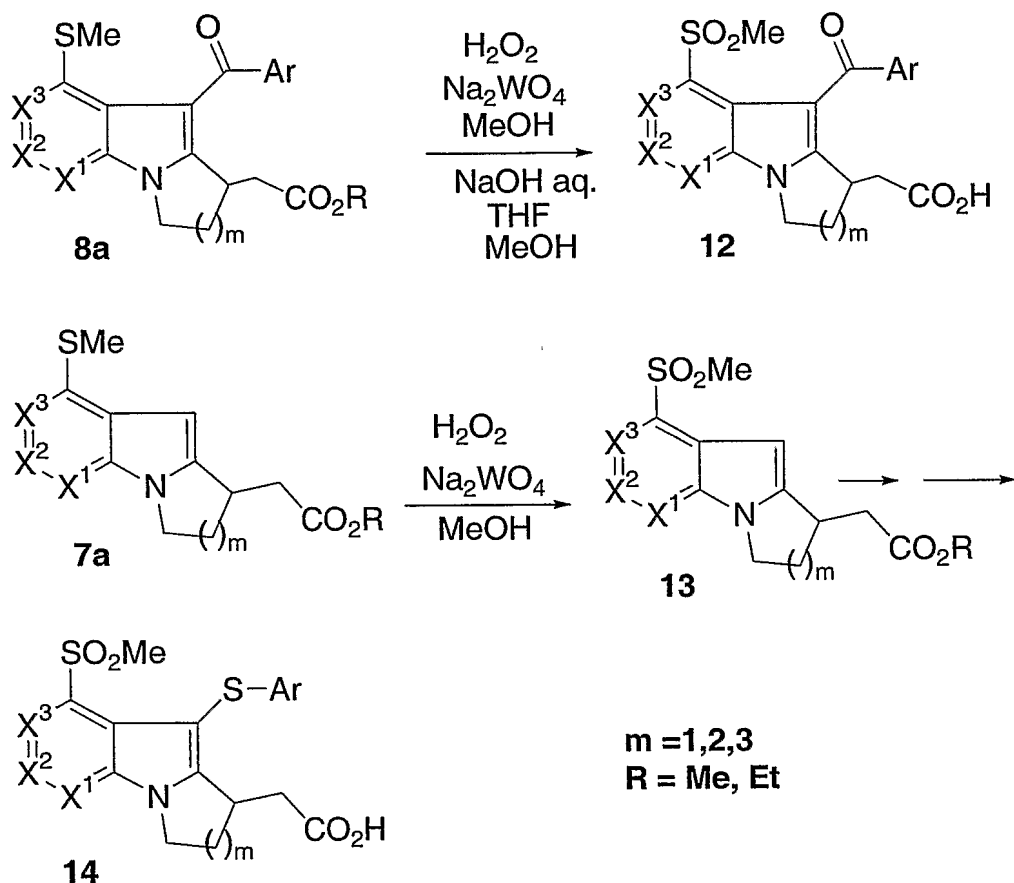
20

30

40

【化 1 4】

スキーム C



10

20

【0082】

方法 D

ブロモピリジンアルデヒドを 2 a を、方法 A において説明される反応工程を用いて、化合物 1 5 に仕上げる。エステルおよびイソプロピル部分の導入は以下の通りである。Reformatzky 反応とこれに続く $TMSCl/NaI$ での脱酸素化、続いて 2-ブロモプロパンとのパラジウム介在カップリングとこれに続く水素化で 1 6 を得る。その代わりに、Horner-Emmons 反応とこれに続く 2-ブロモプロパンとのパラジウム介在カップリングおよび、最後に、2つのオレフィンの水素化で 1 6 を得、これをスキーム B において説明される通りに化合物 1 7 に仕上げる。これらの合成において、イソプロピル基を事前に導入することもできる。化合物 2 a は、5 の調製について方法 A に示されるように、アザインドールエステルに変換することができる。次に、説明される通りに、イソプロピルを 2-ブロモプロパンとのパラジウム介在カップリングを用いて導入する。

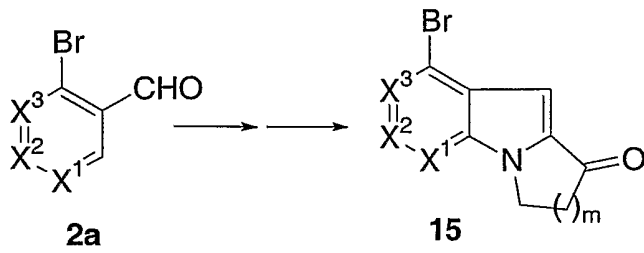
30

【0083】

40

【化 1 5】

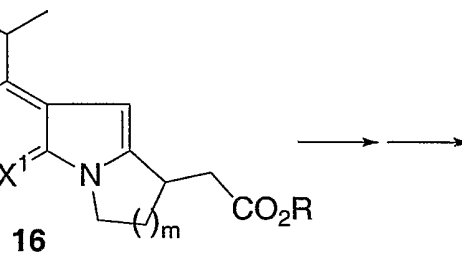
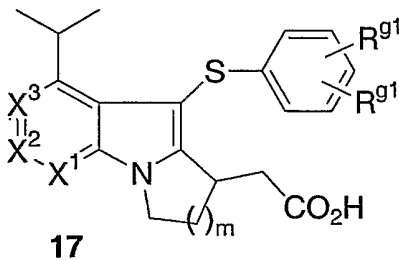
スキーム D



10

1) $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$, Zn/Cu couple /THF2) TMSCl, NaI/ CH_3CN 3) $\text{dppfPdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, ,
Mg, ZnBr_2 4) H_2 / PtO_2 or $\text{Pd}(\text{OH})_2$

または

1) $\text{Et}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$, NaH/DMF2) $\text{dppfPdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, ,
Mg, ZnBr_2 3) H_2 / PtO_2 or $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 

20

m=1,2,3
R = Me, Et

30

【0084】

方法 E

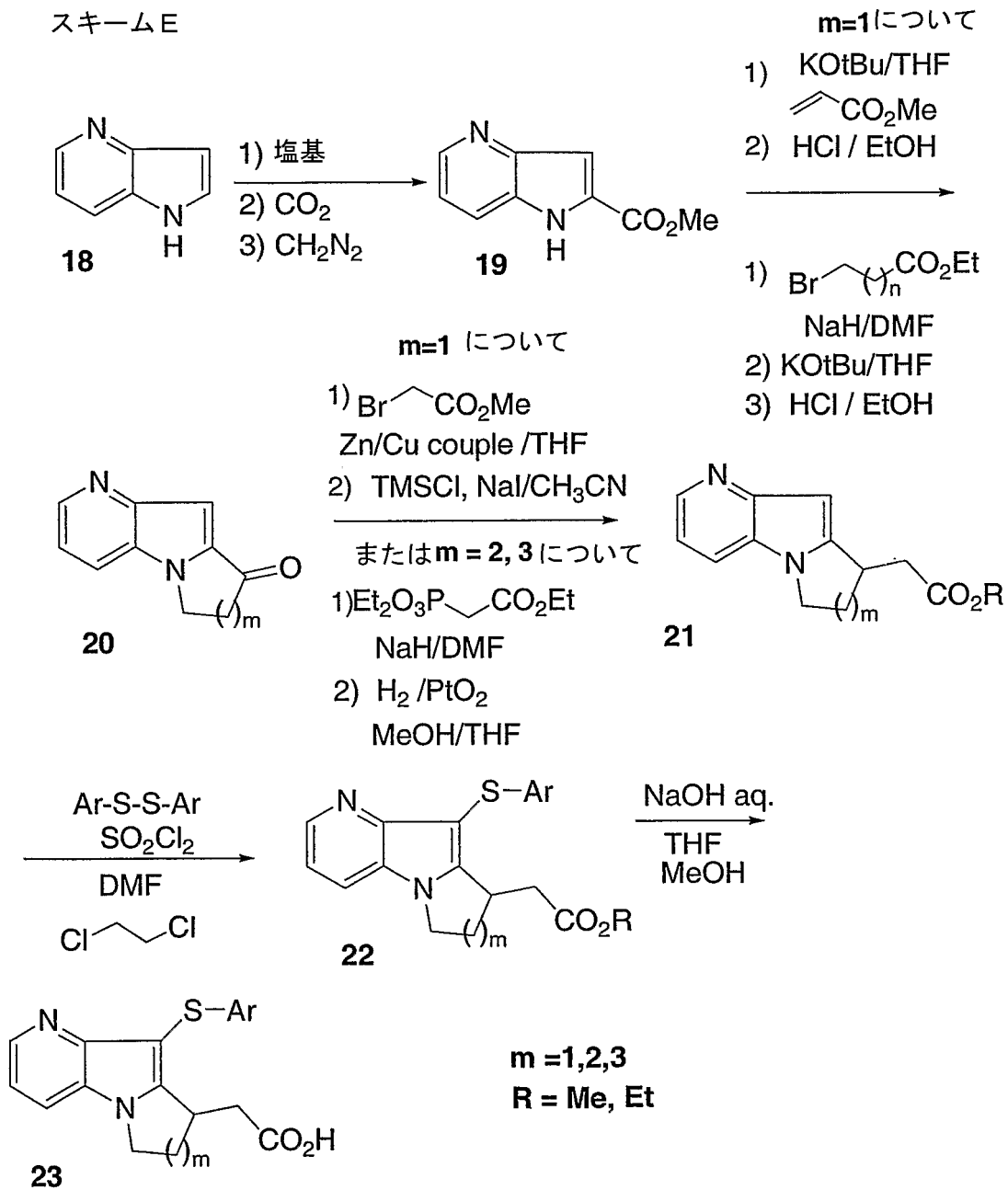
アザインドール18はJ. Heterocyclic Chem. 359 (1992)における手順に従って調製することができる。18を塩基で、次いで CO_2 およびジアゾメタンで処理することでエステル19を得、続いてこれを方法AおよびBにおいて説明される化学によってさらに官能化して酸23を得る。その代わりに、2-ピリジンカルボキサルデヒドのメチルアジドアセテートとの縮合でアジドオレフィン25を得、これを熱条件下で環化してエステル19を得て酸23まで進行させる。

40

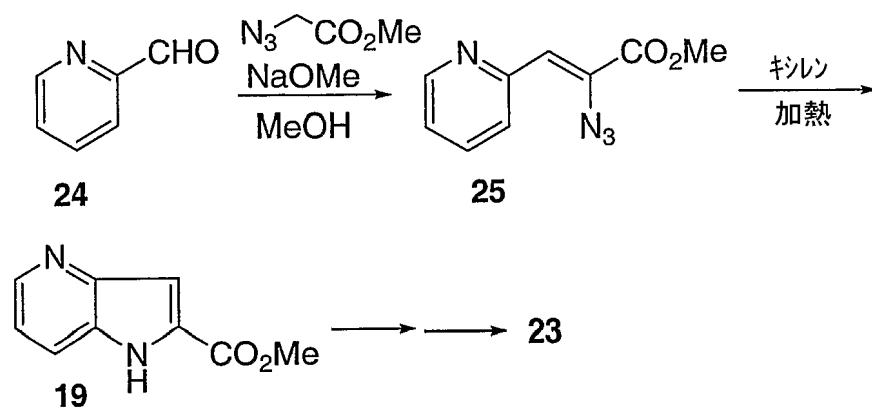
【0085】

【化 16】

スキームE



その代わりに：



10

20

30

40

50

【0086】

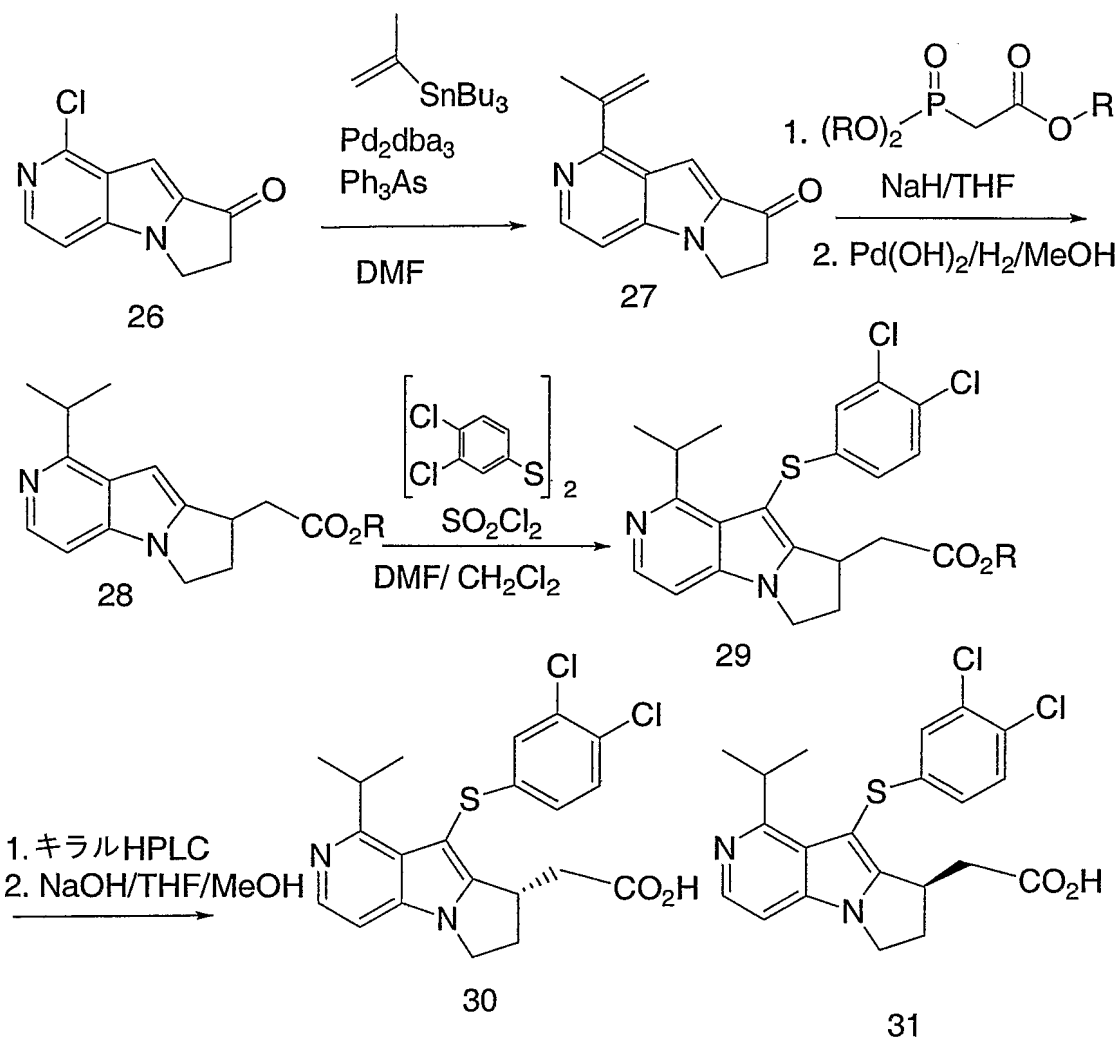
方法F

化合物26を2-クロロピリジンから、方法Aにおいて説明される一般法に従って調製する。次に、ケトン26を、トリブチルイソプロペニルスタンナン（J. Org. Chem. 1988 3218頁）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウムをトリフェニルアルシンの存在下で用いて、メチルビニル化合物27に変換する。ケトン27に対するWittig Hornerとこれに続く水素化でエステル28を得る。そのエステル28を化合物29に変換する。鏡像異性体をキラルHPLC ODカラムで分離した後、加水分解して30および31を得る。

【0087】

10

【化17】



20

30

【0088】

40

生物学的活性を決定するためのアッセイ

式Iの化合物を以下のアッセイを用いて試験し、イン・ビトロおよびイン・ビボでのこれらのプロスタノイドアンタゴニストまたはアゴニスト活性並びにこれらの選択性を決定することができる。示されるプロスタグランジン受容体活性はDP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IPおよびTPである。

【0089】

ヒト胚性腎臓（HEK）293（ebna）細胞株におけるプロスタノイド受容体の安定な発現

完全長コーディング配列に相当するプロスタノイド受容体cDNAを哺乳動物発現ベクターの適切な部位にサブクローン化し、HEK293（ebna）細胞にトランスフェク

50

トする。個々のcDNAを発現するHEK293 (ebna)細胞を選別化で成長させ、個々のコロニーを成長の2から3週間後にクローニング・リング法を用いて単離した後、クローン細胞株に拡張する。

【0090】

プロスタノイド受容体結合アッセイ

HEK293 (ebna)細胞を培養で維持して収穫し、受容体結合アッセイにおいて用いるため、プロテアーゼ阻害剤の存在下における細胞の溶解に続く分画遠心分離によって膜を調製する。プロスタノイド受容体結合アッセイは、1mM EDTA、10mM二価カチオンおよび適切な放射性リガンドを含む、10mM MES/KOH (pH 6.0) (EP、FPおよびTP)または10mM HEPES/KOH (pH 7.4) (DPおよびIP)中で行う。反応は膜タンパク質を添加することによって開始させる。リガンドはジメチルスルホキシドに添加し、これをすべてのインキュベーションにおいて1% (v/v)で一定に保つ。非特異的結合を1μMの対応する非放射性プロスタノイドの存在下で決定する。インキュベーションを室温または30℃で60分間行い、急速濾過によって終了させる。全結合から非特異的結合を差し引くことによって特異的結合を算出する。リガンド親和性を決定するためのシグモイド濃度-応答曲線を構築するため、各リガンド濃度での残留特異的結合を算出し、リガンド濃度の関数として表す。

10

【0091】

プロスタノイド受容体アゴニストおよびアンタゴニストアッセイ

細胞内cAMP蓄積の刺激(HEK293 (ebna)細胞におけるEP₂、EP₄、DPおよびIP)もしくは阻害(ヒト赤白血病(HEL)細胞におけるEP₃)または細胞内カルシウムの移動(アポーエクオリンで安定にトランスフェクトされたHEK293 (ebna)細胞におけるEP₁、FPおよびTP)を測定する全細胞第2メッセンジャーアッセイを実施し、受容体リガンドがアゴニストであるのか、またはアンタゴニストであるのかを決定する。cAMPアッセイのため、細胞を収穫し、25mM HEPES、pH 7.4を含有するHBSSに再懸濁させる。インキュベーションは、cAMP産生を刺激するため、100μM RO-20-1724 (IV型ホスホジエステラーゼ阻害剤、Biomolから入手可能)および、EP₃阻害アッセイの場合にのみ、15μMホルスコリンを含む。試料を37℃で10分間インキュベートし、反応を終了させた後、cAMPレベルを測定する。カルシウム移動アッセイについては、細胞を補助因子還元グルタチオンおよびコエレンテラジンと共に充填し、収穫してハムF12培地に再懸濁させる。カルシウム移動は、細胞内発光タンパク質エクオリンへのカルシウムの結合によって誘発される発光を監視することによって測定する。リガンドはジメチルスルホキシドに添加し、これをすべてのインキュベーションにおいて1% (v/v)で一定に保つ。アゴニストについては、第2メッセンジャー応答をリガンド濃度の関数として表し、EC₅₀値およびプロスタノイド標準と比較しての最大応答の両者を算出する。アンタゴニストについては、アゴニスト応答を阻害するリガンドの能力をSchild解析によって決定し、K_Bおよび勾配値の両者を算出する。

20

30

【0092】

アレルギー性ヒツジにおけるPGD2またはアレルゲン誘導鼻うっ血の予防

動物の準備：健常成体ヒツジ(18-50kg)を用いる。これらの動物は、Ascariisum抽出物の皮内注射に対する自然陽性皮膚反応に基づいて選択する。

40

【0093】

鼻うっ血の測定：この実験は意識のある動物に対して行う。これらをカート内に腹臥位で、これらの頭部を固定して拘束する。鼻気道抵抗(NAR)を、改変マスク鼻測定技術を用いて測定する。局所麻酔(2%リドカイン)を経鼻チューブを挿入するための鼻経路に適用する。チューブの最大端をニューモタコグラフに接続し、NARのオンライン算出のため、流動および圧力信号をコンピュータに連結されているオシロスコープで記録する。鼻吸入誘発はエアロゾル化溶液の投与(10パフ/鼻孔)によって行う。NARうっ血の変化を攻撃誘発の前およびその後60-120分間記録する。

50

【0094】

カニクイザルにおけるPGD2およびアレルゲン誘導鼻閉塞の予防

動物の準備：健常成体雄カニクイザル（4–10 kg）を用いる。これらの動物は、*Ascaris suum*抽出物の皮内注射に対する自然陽性皮膚反応に基づいて選択する。各実験に先立ち、研究用に選択されたサルを、水を随意に与えながら、一晚絶食させる。翌朝、動物をケタミン（10–15 mg/kg i. m.）で落ち着かせた後、そのホームケージから出す。これを加熱テーブル（36℃）上に乗せ、プロポフォルの大量瞬時投与量（5–12 mg/kg i. v.）を注射する。動物にカフ付き気管内チューブ（4–6 mm I. D.）を挿管し、プロポフォル（25–30 mg/kg/h）の継続静脈内注入によって麻酔を維持する。実験を通してバイタルサイン（心拍、血圧、呼吸数、体温）を監視する。

10

【0095】

鼻うっ血の測定：動物の呼吸抵抗の測定を気管内チューブに接続されているニューモタコグラフによって行い、これが正常であることを確実なものとする。*EcoVision*音響リノメーターを用いて鼻うっ血を評価する。この技術は鼻の内側の非侵襲性2Dエコー図をもたらす。鼻容積および鼻腔の長さに沿った最小断面領域を、カスタムソフトウェア（Hood Laboratories, Mass, U. S. A.）を実装したラップトップコンピュータによって10秒以内に算出する。鼻攻撃誘発を動物の鼻腔に直接送達する（50 µL容積）。鼻うっ血の変化を攻撃誘発の前およびその後60–120分間記録する。鼻うっ血が生じる場合、これは鼻容積の減少に翻訳される。

20

【0096】

訓練された意識のあるリスザルにおける肺力学

試験手順は訓練されたリスザルをエアロゾル露出チャンバー内の椅子に座らせることを含む。制御の目的で、呼吸パラメータの肺力学測定を約30分間記録してその日の各々のサルの正常制御値を確立する。経口投与については、化合物を1%メトセル（methocel）溶液（メチルセルロース、65 HG、400 cps）に溶解または懸濁させ、1 mL/体重kgの容積で投与する。化合物のエアロゾル投与については、DeVilbiss超音波噴霧器を用いる。前処理期間は、PGD2または*Ascaris suum*抗原；1：25希釈のいずれかのエアロゾル投与でサルを抗原誘発する前、5分から4時間を変化する。

30

【0097】

抗原誘発に続いて、気道抵抗（ R_L ）および動的コンプライアンス（ C_{dyn} ）を含む呼吸パラメータの各々について毎分のデータをコンピュータによって制御値からの変化パーセントとして算出する。続いて各試験化合物の結果を攻撃誘発後60分の最小期間得て、次にこれをこれ以前に得られたそのサルの取得基線制御値と比較する。加えて、各サルの抗原誘発後60分間の値全体（取得基線値および試験値）を別々に平均し、試験化合物による媒介物または*Ascaris*抗原応答の全阻害パーセントの算出に用いる。統計解析には対応t-検定を用いる。（参考文献：McFarlane, C. Sら, *Prostaglandins*, 28, 173–182（1984）およびMcFarlane, C. Sら, *Agents Actions*, 22, 63–68（1987））。

40

【0098】

アレルギー性ヒツジにおける気管支収縮の予防

動物の準備：平均体重35 kg（範囲、18から50 kg）の成体ヒツジを用いる。用いられるすべての動物は2つの基準を満たす：a）これらは*Ascaris suum*抽出物（Greer Diagnostics, Lenois, NC）の1：1,000または1：10,000希釈に対する自然皮膚反応を有する；およびb）これらは以前に*Ascaris suum*での吸入抗原誘発に対して急性気管支収縮および遅発性気管支閉塞の両者を伴って応答している（W. M. Abrahamら, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 128, 839–44（1983））。

【0099】

50

気道力学の測定：鎮静化されていないヒツジをカート内に腹臥位で、これらの頭部を固定して拘束する。2%リドカインで鼻経路を局所麻酔した後、バルーンカテーテルを一方の鼻孔を通して低部食道に進める。次に、これらの動物に他方の鼻孔を通して、フレキシブル光ファイバー気管支鏡をガイドとして用いて、カフ付き気管内チューブを挿管する。胸膜圧を、吸気が心原性の振動と明白に識別可能な陰圧偏向を生じるように配置されている、(1mLの空気が充填されている) 食道バルーンカテーテルで推定する。気管内の側圧を、経鼻チューブの先端に対して遠位を通して進められ、かつそこに位置するサイドホールカテーテル(内径、2.5mm)で測定する。肺圧差、気管圧と胸膜圧との差、を示差圧力トランスデューサー(differential pressure transducer)(DP45; Validyne Corp., Northridge, CA)で測定する。肺抵抗(R_L)を測定するため、経鼻チューブの最大端をニューモタコグラフ(Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA)に接続する。肺圧差、積分によって得られる呼吸容積および流動から R_L をオンライン算出するため、流動の信号および肺圧差を、PDP-11 デジタルコンピュータ(Digital Equipment Corp., Maynard, MA)に連結されているオシロスコープ(Model DR-12: Electronics for Medicine, White Plains, NY)で記録する。10-15回の呼吸の分析を R_L の決定に用いる。胸部気体容積(V_{tg})を身体プレストモグラフ(body plethysmograph)において測定し、比肺抵抗($SR_L = R_L \cdot V_{tg}$)を得る。

【0100】

以下の例は本発明を説明するために提供されるものであり、いかなる意味においても本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。これらの例においては、他に明言されない限り、

－式Iのすべての最終生成物はNMR、TLCおよび元素分析または質量分析によって分析し；

－中間体はNMRおよびTLCによって分析し；

－大部分の化合物はシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー、再結晶化および／またはスウィッシュ(swish)(溶媒中に懸濁させた後、固体を濾過)によって精製し；

－反応の経過は薄層クロマトグラフィー(TLC)によって追跡し、反応時間は説明のためのみに示され；

鏡像異性過剰はキラルカラム: Chiral Pak AD; 250 × 4.6 mmを用いる正常相HPLCで測定した。

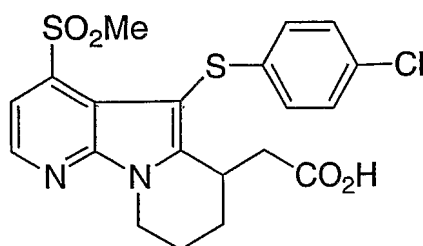
【0101】

実施例 1

[5-[(4-クロロフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-6-イル]酢酸

【0102】

【化18】



【0103】

工程 1 4-クロロニコチンアルデヒド

表題の化合物を、F. Marsaisら, J. Heterocyclic Chem.

, 25, 81 (1988)に記載される通りに調製した。

【0104】

工程2 4-(メチルチオ)ニコチンアルデヒド

MeOH(250mL)中のNaSMe(9.5g、135mmol)の溶液にMeOH(250mL)中の工程1の4-クロロニコチンアルデヒド(13.5g、94.4mmol)を添加した。その反応混合物を60℃で15分間維持した。反応混合物をNH₄ClおよびEtOAcに注いだ。有機相を分離してH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。次に、その化合物をシリカゲルでヘキサン中50%のEtOAcを用いて精製し、表題の化合物を得た。

【0105】

工程3 メチル(2Z)-2-アジド-3-[4-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]プロプ-2-エノエート

MeOH(50mL)中の4-(メチルチオ)ニコチンアルデヒド(4.8g、31mmol)およびメチルアジドアセテート(9.0g、78mmol)の溶液をMeOH中の25%NaOMe(16.9mL、78mmol)に-12℃で添加した。内部温度を監視し、30分の添加の間-10℃から-12℃で維持した。その後、生じる混合物を氷浴内で数時間、次いで低温室内の氷浴内で一晩攪拌した。次に、その懸濁液を氷およびNH₄Clの混合液に注ぎ、そのスラリーを10分の攪拌の後に濾過した。生成物を冷H₂Oで洗浄した後、真空下で乾燥させて表題の化合物をベージュの固体(7.4g)として得たところ、幾らかの塩を含有していた。次に、その化合物をシリカゲルでEtOAcを用いて精製した。

【0106】

工程4 メチル4-(メチルチオ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

キシレン(16mL)中の工程3の化合物(0.40g、1.6mmol)の懸濁液を140℃まで徐々に加熱した。140℃で15分後、その黄色溶液を室温に冷却した。窒素の形成による発熱の可能性のため用心しなければならない。次に、その懸濁液を0℃に冷却して濾過し、キシレンで洗浄して表題の化合物を得た。

【0107】

工程5 エチル4-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-7-カルボキシレート

DMF(20mL)中の工程4の化合物(0.35g、1.6mmol)の溶液に、0℃で、NaH(1.2当量)を添加した。5分後、nBu₄NI(0.10g)およびエチル4-ブロモブチレート(0.40mL)を添加した。室温で1時間後、その反応混合物を飽和NH₄ClおよびEtOAcに注いだ。有機相を分離し、H₂Oで洗浄してNa₂SO₄で乾燥させた。蒸発後、粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。その後、ビスエステルをTHF(7.0mL)に溶解し、カリウムtert-ブトキシドの1.06M THF溶液(2.2mL)を0℃で添加した。次に、室温で1時間後、その反応混合物を飽和NH₄ClおよびEtOAcに注いだ。有機相を分離してNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題の化合物をエチルおよびメチルエステルの混合物として得た。

【0108】

工程6 4-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-6(7H)-オン

工程5の化合物(0.32g)にEtOH(8.0mL)および濃HCl(2.0mL)を添加した。生じる懸濁液を5時間還流した。その反応混合物をEtOAcおよびNa₂CO₃に分配した。有機相を分離し、蒸発させて表題の化合物を得た。

【0109】

工程7 エチル(2E,2Z)-[4-(メチルチオ)-8,9-ジヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-6(7H)-イリデン]エタノエート

トリエチルホスホノアセテート (0.45 g、2.17 mmol) の DMF 溶液 (12 mL) に 80% NaH (0.06 g、2.00 mmol) および工程 6 の化合物 (0.2 g、1.00 mmol) を添加した。55℃で4時間後、その反応混合物を飽和 NH₄Cl および EtOAc に注いだ。有機相を分離し、減圧下で蒸発させた。その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物を得た。

【0110】

工程 8 エチル [4-(メチルチオ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテート

工程 7 の化合物を、溶解のための熱を用いて、MeOH-THF に溶解した。予め冷却された溶液に室温で PtO₂ を添加し、生じる混合物を大気圧の水素の下に 18 時間維持した。その反応混合物を CH₂Cl₂ を用いてセライトで慎重に濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて表題の化合物を得た。その代わりに、工程 7 の化合物を Pd(OH)₂ を用いて、EtOAc 中、40 PSI の H₂ で 18 時間水素化することができる。

10

【0111】

工程 9 エチル [4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテート

MeOH (3.0 mL) 中の工程 8 の化合物 (0.08 g、0.27 mmol) に Na₂WO₄ (0.10 g) および 30% H₂O₂ (600 μL) を添加した。1 時間後、その反応混合物を H₂O および EtOAc に分配した。有機相を H₂O で洗浄し、分離して蒸発させた。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

20

【0112】

工程 10 エチル [5-[(4-クロロフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテート

4, 4'-ジクロロジフェニルジスルフィド (0.24 g) の 1, 2-ジクロロエタン溶液 (2.0 mL) に SO₂Cl₂ (50 μL) を添加した。DMF (2.0 mL) 中の工程 9 の化合物 (0.05 g) に前記混合物 (180 μL) を添加した。反応を ¹H NMR によって追跡し、出発物質が残留しなくなるまで室温で保持した。その反応混合物を飽和 NaHCO₃ および EtOAc に注いだ。有機相を分離して蒸発させ、表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0113】

工程 11 [5-[(4-クロロフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] 酢酸

THF-MeOH の 1/1 混合液に溶解した工程 10 の化合物に 1N NaOH を添加した。室温で 18 時間後、その反応混合物を飽和 NH₄Cl および EtOAc に分配した。有機相を分離して Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて表題の化合物を得た。

【0114】

¹H NMR (500 MHz, アセトン-d₆) δ 11.00 (bs, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.80 から 2.10 (m, 6H)。

40

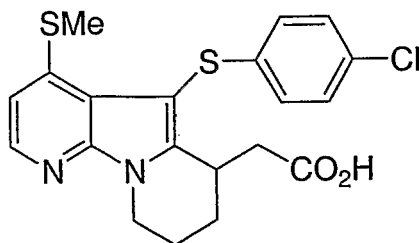
【0115】

実施例 2

[5-[(4-クロロフェニル)チオ]-4-(メチルチオ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] 酢酸

【0116】

【化 1 9】



【0 1 1 7】

10

表題の化合物は、実施例 1、工程 8 の化合物から、実施例 1、工程 1 0 および 1 1 において説明されるものと同様の方法で調製することができる。

【0 1 1 8】

m/z 4 1 8。

【0 1 1 9】

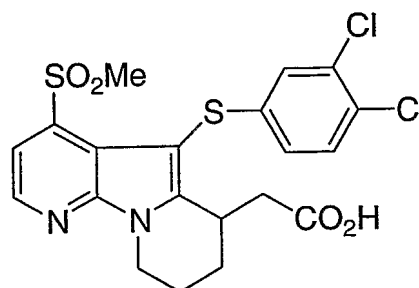
実施例 3

[5-[(3, 4-ジクロロフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3, 2-b]インドリジン-6-イル]酢酸(鏡像異性体 A および鏡像異性体 B)

【0 1 2 0】

20

【化 2 0】



30

【0 1 2 1】

表題の化合物を、実施例 1 において説明される通りに、工程 1 0 におけるビス(3, 4-ジクロロフェニル)ジスルフィドを用いて調製した。

【0 1 2 2】

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.55 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.80 から 2.10 (m, 6H)。

【0 1 2 3】

m/z 4 8 4。

40

【0 1 2 4】

鏡像異性体は、Chiralecel OD カラム 25 cm $\times$ 2.0 mm で、酢酸中の 30% イソプロパノール、7% エタノール、0.2% 酢酸、流速 8 ml/分を用いて分離した。これらの純度は、Chiralecel OD カラム 25 cm $\times$ 4.6 mm で、ヘキサン中の 35% イソプロパノール、0.2% 酢酸、流速 1.0 ml/分を用いて立証した。より移動度の高い鏡像異性体 Tr = 9.7 分、より移動度の低い鏡像異性体 Tr = 11.1 分。

【0 1 2 5】

実施例 4

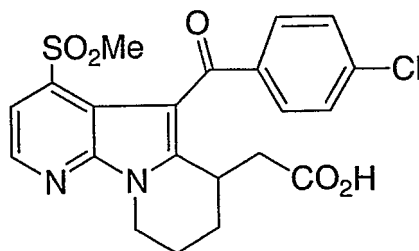
[5-(4-クロロベンゾイル)-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テト

50

ラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] 酢酸

【0126】

【化21】



10

【0127】

工程1 エチル [5-(4-クロロベンゾイル)-4-(メチルチオ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテート

1, 2-ジクロロエタン (6.0 mL) 中の塩化4-クロロベンゾイル (0.30 g、1.7 mmol) の溶液に $AlCl_3$ (0.24 g、1.8 mmol) を添加した。5分後、1, 2-ジクロロエタン (6.0 mL) 中の実施例1、工程8からのエチル [4-(メチルチオ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテート (0.15 g、0.47 mmol) の溶液を前記混合物に添加した。80℃で4時間後、その反応混合物を EtOAc および $NaHCO_3$ に分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させて蒸発させた。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

20

【0128】

工程2 エチル [5-(4-クロロベンゾイル)-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテート

MeOH (5.0 mL) 中のエチル [5-(4-クロロベンゾイル)-4-(メチルチオ)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテート (0.12 g、0.27 mmol) の溶液に Na_2WO_4 (0.1 g) および 30% H_2O_2 (300 μ L) を添加した。その反応混合物を 55℃で1時間攪拌した。次に、反応混合物を H_2O および EtOAc に分配した。有機相を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて蒸発させた。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0129】

工程3 [5-(4-クロロベンゾイル)-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] 酢酸

エチル [5-(4-クロロベンゾイル)-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] アセテートを実施例1、工程11において説明されるように処理し、表題の化合物を得た。

【0130】

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.55 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.05から3.00 (m, 6H)。

40

【0131】

m/z 446。

【0132】

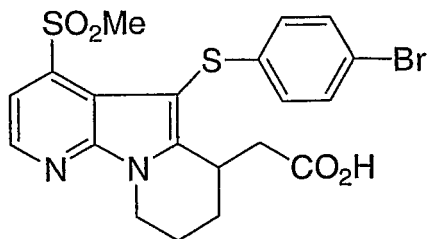
実施例5

[5-(4-ブロモフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-b] インドリジン-6-イル] 酢酸

【0133】

50

【化 2 2】



【0134】

10

表題の化合物を、実施例 1 において説明されるように、4, 4'-ジブロモジフェニルジスルフィドを用いて調製した。

【0135】

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.80 から 2.10 (m, 6H)。

【0136】

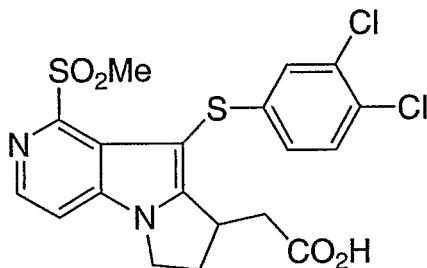
実施例 6 方法-1

[9-[(3, 4-ジクロロフェニル) チオ] -1-(メチルスルホニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル] 酢酸

20

【0137】

【化 2 3】



30

【0138】

工程 1 2-(メチルチオ)ニコチンアルデヒド

表題の化合物を 2-ブロモニコチンアルデヒド (A. Numata Synthesis 1999 p. 306) から、溶液を 55℃で 2 時間加熱することを除いて実施例 1、工程 2 において説明される通りに調製した。

【0139】

工程 2 メチル (2Z)-2-アジド-3-[2-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]プロプ-2-エノエート

表題の化合物を実施例 1、工程 3 において説明される通りに調製した。

40

【0140】

工程 3 メチル 4-(メチルチオ)-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキシレート

メシチレン (50 mL) 中のメチル (2Z)-2-アジド-3-[2-(メチルチオ)ピリジン-3-イル]プロプ-2-エノエート (1.00 g, 4.00 mmol) の溶液を 160℃で 1 時間加熱した。その反応混合物を室温、次いで 0℃に冷却して沈殿を濾過し、冷メシチレンで洗浄して表題の化合物を得た。

【0141】

工程 4 メチル 1-(メチルチオ)-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-7-カルボキシレート

50

THF (3 mL) – トルエン (12.0 mL) 中のメチル 4 – (メチルチオ) – 1 H – ピロロ [3, 2 – c] ピリジン – 2 – カルボキシレート (0.30 g、1.35 mmol) の懸濁液にカリウム *tert* – ブトキシド (1.42 mL / 1.41 mmol) の 1.06 M THF 溶液およびメチルアクリレート (300 μ L) を添加した。生じる混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。その混合物を EtOAc および NH₄Cl に分配し、セライトを通して濾過した。有機相を分離して Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して表題の化合物を得た。

【0142】

工程 5 1 – (メチルチオ) – 6, 7 – ジヒドロ – 8 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – オン

メチル 1 – (メチルチオ) – 8 – オキソ – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 7 – カルボキシレートを実施例 1、工程 6 において説明される通りに表題の化合物に変換した。

【0143】

工程 6 メチル [8 – ヒドロキシ – 1 – (メチルチオ) – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – イル] アセテート

THF (3.0 mL) 中の 1 – (メチルチオ) – 6, 7 – ジヒドロ – 8 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – オン (0.15 g、0.68 mmol)、メチルプロモアセテート (0.34 mL)、Zn – Cu (0.226 g) の混合物を 2 時間超音波処理した。次に、混合物を反応が完了するまで 60 °C で 5 分間加熱した。その反応混合物を EtOAc および NH₄Cl に分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させて濾過し、減圧下で蒸発させて表題の化合物を得た。その化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0144】

工程 7 メチル [1 – (メチルチオ) – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – イル] アセテート

CH₃CN (3.2 mL) 中の NaI (0.300 g) に TMSCl (0.266 mL) を添加した。この混合物を、水浴において、CH₃CN (1.5 mL) 中のメチル [8 – ヒドロキシ – 1 – (メチルチオ) – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – イル] アセテート (0.15 g、0.515 mmol) の懸濁液に添加した。0.5 時間後、その反応混合物を EtOAc および NaHCO₃ に分配した。有機相を分離してナトリウムチオスルフェートで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて蒸発させた。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0145】

工程 8 メチル [1 – (メチルスルホニル) – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – イル] アセテート

メチル [1 – (メチルチオ) – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – イル] アセテートを実施例 1、工程 9 において説明される通りに表題の化合物に変換した。

【0146】

工程 9 [9 – [(3, 4 – ジクロロフェニル) チオ] – 1 – (メチルスルホニル) – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – イル] 酢酸

メチル [1 – (メチルスルホニル) – 7, 8 – ジヒドロ – 6 H – ピリド [3, 4 – b] ピロリジン – 8 – イル] アセテートを、実施例 1、工程 10 および 11 において説明される通りに、工程 10 においてビス (3, 4 – ジクロロフェニル) ジスルフィドを用いて表題の化合物に変換した。

【0147】

¹H NMR (500 MHz, アセトン – d₆) δ 8.35 (d, 1H) 7.80 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.30 (s, 3H)

), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H)。

【0148】

実施例6方法-2

[9-[(3, 4-ジクロロフェニル) チオ] -1-(メチルスルホニル) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル] 酢酸

工程1 1-(メチルチオ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-オール

EtOH (10 mL) - THF (1 mL) 中の、実施例6方法-1、工程5からの1-(メチルチオ) -6, 7-ジヒドロ-8H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-オン (0.55 g, 2.2 mmol) の懸濁液に NaBH₄ (0.10 g, 2.6 mmol) を0℃で添加した。室温で30分後、アセトンを添加することによって反応を停止させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、EtOAc および H₂O を残滓に添加した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させて蒸発させた。表題の化合物を EtOAc / ヘキサンで洗浄し、濾過した。

10

【0149】

工程2 ジメチル 2-[1-(メチルチオ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル] マロネート

THF (10 mL) 中の 1-(メチルチオ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-オール (0.54 g, 2.1 mmol) の懸濁液に、-78℃で、THF 中の 1M NaHMDS (2.35 mL, 2.4 mmol) および ジフェニルクロロホスフェート (0.53 mL, 2.6 mmol) を添加した。30分後、ジメチルマロネート (0.73 mL, 6.4 mmol) および THF 中の 1M NaHMDS (6.8 mL, 6.8 mmol) を添加した。その反応混合物を0℃、次いで室温にした。次に、その混合物を EtOAc および NH₄Cl に分配した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

20

【0150】

工程3 メチル [1-(メチルチオ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル] -アセテート

ジメチル 2-[1-(メチルチオ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] -ピロリジン-8-イル] マロネート (0.59 g, 2.17 mmol) および DMSO (4 mL) の混合物に H₂O (0.45 mL) 中の NaCl (0.45 g) を添加した。150℃で18時間後、その反応混合物を EtOAc および H₂O に分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させて蒸発させた。その後、表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0151】

工程4 [9-[(3, 4-ジクロロフェニル) チオ] -1-(メチルスルホニル) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル] 酢酸

表題の化合物をメチル [1-(メチルチオ) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル] アセテートから、実施例6方法-1、工程8から9において説明される通りに得た。

40

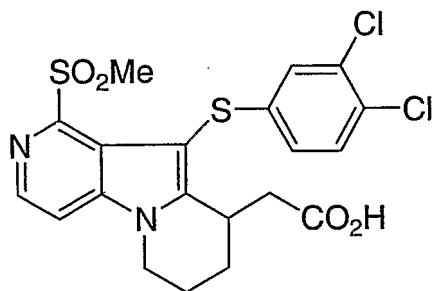
【0152】

実施例7

[10-[(3, 4-ジクロロフェニル) スルファニル] -1-(メチルスルホニル) -6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 4-b] インドリジン-9-イル] 酢酸

【0153】

【化 2 4】



【0154】

10

工程 1 エチル [1-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド [3,4-b] インドリジン-9-イル] アセテート

表題の化合物を実施例 6、工程 3 の生成物から、実施例 1、工程 5 から 9 において説明されるものと同じ方法で調製した。

【0155】

工程 2 [10-[(3,4-ジクロロフェニル) スルファニル] -1-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド [3,4-b] インドリジン-9-イル] 酢酸

工程 1 の生成物を、実施例 1、工程 10 から 11 と同じ方法で、工程 10 においてビス (3,4-ジクロロフェニル) ジスルフィドを用いて表題の化合物に変換した。

20

【0156】

MS $M+1=485$ 。

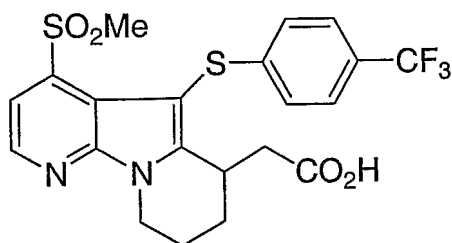
【0157】

実施例 8

(4-(メチルスルホニル)-5-{ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] チオ } -6,7,8,9-テトラヒドロピリド [3,2-b] -インドリジン-6-イル) 酢酸

【0158】

【化 2 5】



30

【0159】

表題の化合物を実施例 1 において説明される通りに、ビス [4-トリフルオロメチル) フェニル] ジスルフィドを用いて調製した。

【0160】

40

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.55 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.80 から 2.10 (m, 6H)。

【0161】

m/z 513 ($M+1$)

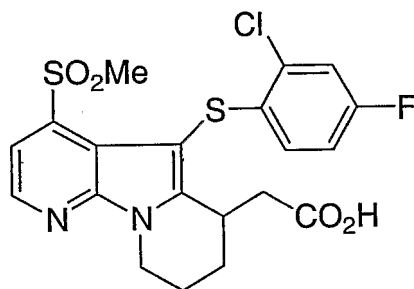
実施例 9

[5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル) チオ] -4-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド [3,2-b] インドリジン-6-イル] 酢酸

【0162】

50

【化 2 6】



10

【0163】

表題の化合物を実施例 1 において説明される通りに、ビス（2-クロロ-4-フルオロフェニル）ジスルフィドを用いて調製した。

【0164】

m/z 469 (M+1)。

【0165】

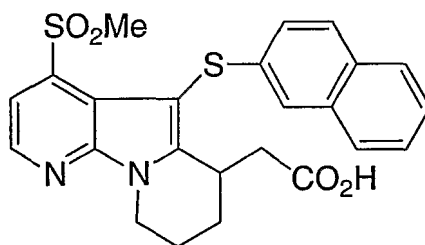
実施例 10

[4-(メチルスルホニル)-5-(2-ナフチルチオ)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-6-イル] 酢酸

【0166】

20

【化 2 7】



【0167】

30

表題の化合物を実施例 1 において説明される通りに、ジ（2-ナフチル）ジスルフィドを用いて調製した。

【0168】

M/z 467 (M+1)

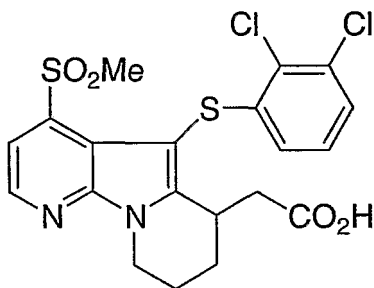
実施例 11

[5-[(2,3-ジクロロフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-6-イル] 酢酸

【0169】

【化 2 8】

40



【0170】

表題の化合物を実施例 1 において説明される通りに、ビス（2,3-ジクロロフェニル

50

）ジスルフィドを用いて調製した。

【0171】

^1H NMR (500MHz, アセトン- d_6) δ 8.85 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.80から2.10 (m, 6H)。

【0172】

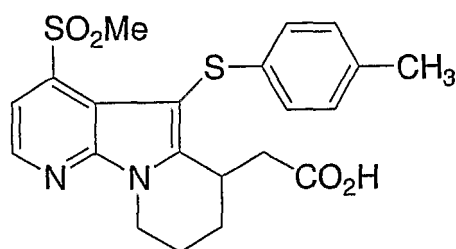
実施例 12

[5-[(4-メチルフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-6-イル]酢酸

10

【0173】

【化29】



20

【0174】

表題の化合物を実施例1において説明される通りに、p-トリルジスルフィドを用いて調製した。

【0175】

^1H NMR (500MHz, アセトン- d_6) δ 8.55 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 6.95 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.80から2.10 (m, 6H)。

【0176】

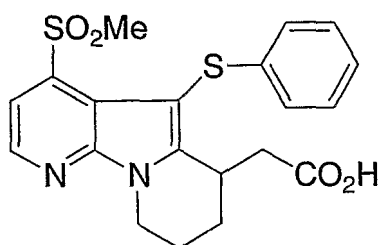
実施例 13

[4-(メチルスルホニル)-5-(フェニルチオ)-6,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,2-b]インドリジン-6-イル]酢酸

30

【0177】

【化30】



40

【0178】

表題の化合物を実施例1において説明される通りに、ジフェニルジスルフィドを用いて調製した。

【0179】

^1H NMR (500MHz, アセトン- d_6) δ 8.55 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.15から6.90 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.80から2.10 (m, 6H)。

【0180】

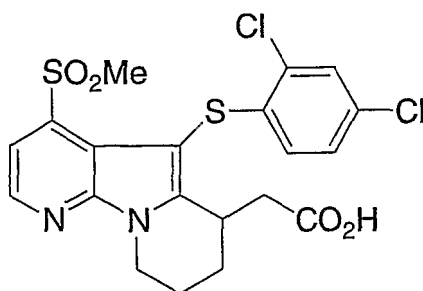
50

実施例 1 4

[5-[(2, 4-ジクロロフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3, 2-b]インドリジン-6-イル]酢酸

【0181】

【化31】



10

【0182】

表題の化合物を実施例 1 において説明される通りに、ビス(2, 4-ジクロロフェニル)ジスルフィドを用いて調製した。このジスルフィドは 2, 4-ジクロロチオフェニルからエーテル中の Br_2 を用いて調製した。

【0183】

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.55 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.80 から 2.10 (m, 6H)。

20

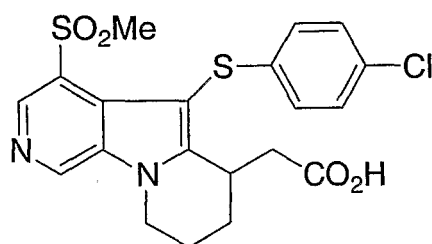
【0184】

実施例 1 5

[5-[(4-クロロフェニル)チオ]-4-(メチルスルホニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[4, 3-b]インドリジン-6-イル]酢酸

【0185】

【化32】



30

【0186】

表題の化合物を、アジドを還流状態のデカリンに添加することによって熱環化を行ったことを除いて、実施例 1 において説明される通りに 3-クロロニコチンアルデヒド (Heterocycles p. 151, 1993) から調製した。

40

【0187】

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.80 から 2.10 (m, 6H)。

【0188】

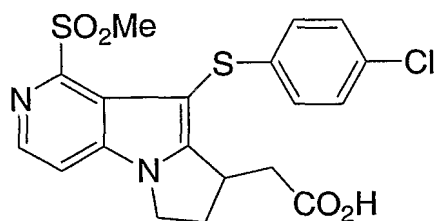
実施例 1 6

[9-[(4-クロロフェニル)チオ]-1-(メチルスルホニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-8-イル]酢酸

50

【0189】

【化33】



【0190】

10

表題の化合物を実施例6方法1、工程8の生成物から、実施例1、工程10および11に概述される手順において説明される通りに、工程10においてビス(4-クロロフェニル)ジスルフィドを用いて調製した。

【0191】

^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ 8.25–8.3 (m, 1H), 7.71–7.75 (m, 1H), 7.12–7.17 (m, 2H), 6.97–7.04 (m, 2H), 4.45–4.51 (m, 1H), 4.32–4.39 (m, 1H), 3.73–3.80 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.15–3.21 (m, 1H), 2.99–3.08 (m, 1H), 2.66–2.73 (m, 1H), 2.46–2.54 (m, 1H)。

20

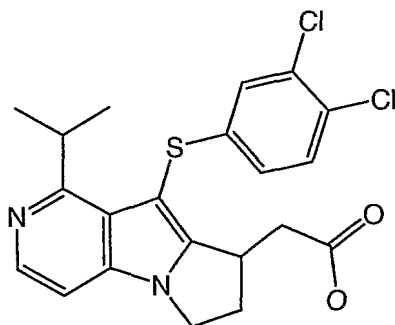
【0192】

実施例17

{9-[(3, 4-ジクロロフェニル) チオ] -1-イソプロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル} 酢酸 (鏡像異性体Aおよび鏡像異性体B)

【0193】

【化34】



30

【0194】

工程1 2-クロロニコチンアルデヒド

THF (500 mL) 中のジイソプロピルアミン (110 mL、780 mmol) の溶液に *n*-BuLi の 2.5 M ヘキサン溶液 (300 mL、750 mmol) を -40°C で添加した。5分後、その反応混合物を -95°C に冷却し、次いで DMPU (15 mL) および 2-クロロピリジン (50 mL、532 mmol) を連続的に添加した。次に、生じる混合物を暖め、 -78°C で4時間攪拌した。この時間の後、その黄色懸濁液を再度 -95°C に冷却し、その後 DMF (70 mL) を添加した。最終反応混合物を -78°C に暖め、その温度で1.5時間攪拌した。その反応混合物を冷 HCl 水溶液 (3 N、800 mL) に注ぎ入れ、5分間攪拌した。濃 NH_4OH 水溶液を添加して pH を 7.5 に調整した。水層を EtOAc で3回抽出した。合わせた有機層を NH_4Cl 水溶液および食塩水で洗浄して無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗製物質をシリカゲルパッドにより、100%ヘキサンから100%EtOAcまでの勾配で溶出することによって

40

50

さらに精製し、その生成物を冷ヘキサン中で結晶化して表題の化合物を淡黄色固体として得た。

【0195】

工程2 メチル(2Z)-2-アジド-3-(2-クロロピリジン-3-イル)プロポ-2-エノエート

表題の化合物を実施例1、工程3において説明される通りに調製した。

【0196】

工程3 メチル4-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキシレート

表題の化合物を実施例6方法-1、工程3において説明されるものと同様の方法で調製した。

10

【0197】

工程4 メチル1-クロロ-8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-7-カルボキシレート

THF(116mL)-トルエン(460mL)中のメチル4-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキシレート(12.5g、59mmol)の懸濁液にカリウムtert-ブトキシドの1.0M THF溶液(64mL、64mmol)およびメチルアクリレート(55mL、611mmol)を添加した。生じる混合物を100℃で18時間加熱した。その後、その懸濁液を室温に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(400mL)およびヘキサン(400mL)の混合液に注ぎ入れた。固体をデカントして濾過し、H₂Oおよびヘキサンの洗浄して表題の化合物を得た。

20

【0198】

工程5 1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-8-オン

表題の化合物を実施例1、工程6において説明されるものと同様の方法で、エタノールの代わりにイソプロパノールを用い、かつ100℃で1時間加熱して調製した。

【0199】

工程6 1-イソプロペニル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-8-オン

DMF(100mL)中の1-クロロ-6, 7-ジヒドロ-8H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-8-オン(5.0g、24.3mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(1.0g、1.09mmol)およびトリフェニルアルシン(2.70g、8.82mmol)の混合物にトリブチルイソプロペニルスタナン(9.60g、29.00mmol)を添加した。生じる混合物を脱気し、78℃で18時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。CH₂Cl₂およびセライトを生じる混合物に添加し、次いでこれをセライトで濾過した。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中に50%から100%のEtOAc)によって精製した。

30

【0200】

工程7 エチル(2E)-(1-イソプロペニル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-8-イリデン)エタノエート

40

THF(24mL)中の1-イソプロペニル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-8-オン(0.60g、2.8mmol)およびトリエチルホスホアセテート(1.00g、4.46mmol)の溶液に、-78℃で、80%NaH(0.12g、4.00mmol)を添加し、反応混合物を0℃、次いで室温に暖めた。その反応混合物を飽和NH₄ClおよびEtOAcに注いだ。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させて蒸発させた。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の40%EtOAc)によって精製した。

【0201】

工程8 エチル(1-イソプロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド[3, 4-b]ピロリジン-8-イル)アセテート

50

MeOH (20 mL) 中のエチル (2E) - (1-イソプロペニル-6, 7-ジヒドロ-8H-ピリド [3, 4-b] -ピロリジン-8-イルデン) エタノエート (0.40 g、1.4 mmol) の溶液に Pd(OH)₂ (0.20 g) を添加した。その混合物を 1 atm の H₂ の下で 3 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、蒸発させて表題の化合物を得た。

【0202】

工程 9 エチル {9-[(3, 4-ジクロロフェニル)チオ]-1-イソプロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル} アセテート

CH₂Cl₂ (5.6 mL) 中のビス (3, 4-ジクロロフェニル) ジスルフィド (0.24 g、0.67 mmol) の溶液に SO₂Cl₂ (0.036 mL) を添加した。生じる黄色混合物を室温で 1 時間攪拌した。この溶液を、DMF (5.6 mL) 中のエチル (1-イソプロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル) アセテート (0.15 g、0.52 mmol) の溶液に 0℃ で添加した。0℃ で 1.5 時間後、その反応混合物を飽和 NaHCO₃ および EtOAc に注いだ。有機相を分離して Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 30% から 40% の EtOAc) によって精製した。

10

【0203】

工程 10 {9-[(3, 4-ジクロロフェニル)チオ]-1-イソプロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル} 酢酸

THF (5 mL) および MeOH (2.5 mL) 中のエチル {9-[(3, 4-ジクロロフェニル)チオ]-1-イソプロピル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] ピロリジン-8-イル} アセテート (0.23 g、0.50 mmol) の溶液に 1.0 M NaOH (1.5 mL、1.5 mmol) を添加した。RT で 18 時間攪拌した後、HOAc (0.25 mL) を添加し、溶媒を蒸発させた。その残滓を EtOAc/H₂O 中に取り、有機層を H₂O および食塩水で洗浄した。乾燥 (Na₂SO₄) させた後、溶液を濾過して蒸発させた。その残滓を 1:1 EtOAc:ヘキサンと共に攪拌し、濾過後に表題の化合物を白色固体として得た。

20

【0204】

¹H NMR (MeOH-d₄) δ 1.14-1.26 (m, 6H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H)。

30

【0205】

工程 10 の生成物を CH₂N₂ を用いてそのメチルエステルに変換し、そのエステルを、ヘキサン中 12% の 2-プロパノールを用いて 6 mL/分の流速で溶出する、キラル静止相 (chiral cell OD カラム 2×25 cm) での HPLC 分離に処した。鏡像異性体 A (極性がより低い) は 31.9 分の保持時間を有し、鏡像異性体 B (極性がより高い) は 35.5 分の保持時間を有する。A および B の両者を実施例 17、工程 10 における通りに加水分解し、表題の化合物の鏡像異性体 A および B を得た。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ルブラン, イブ
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランスーカナダ・ハイウエイ・16711

(72)発明者 ドユフレース, クロード
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランスーカナダ・ハイウエイ・16711

(72)発明者 ロイ, パトリック
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランスーカナダ・ハイウエイ・16711

審査官 渕野 留香

(56)参考文献 国際公開第02/008186 (WO, A1)
国際公開第01/079169 (WO, A1)
特開昭62-223169 (JP, A)
国際公開第99/062555 (WO, A1)
米国特許第05128364 (US, A)
特表2001-503055 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D471/00-471/22
C07D487/00-491/22
C07D209/00-209/96
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)