

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4340063号  
(P4340063)

(45) 発行日 平成21年10月7日(2009.10.7)

(24) 登録日 平成21年7月10日(2009.7.10)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 D 307/54 (2006.01)** C O 7 D 307/54  
**A 6 1 K 31/341 (2006.01)** A 6 1 K 31/341  
**A 6 1 K 31/381 (2006.01)** A 6 1 K 31/381  
**A 6 1 K 31/40 (2006.01)** A 6 1 K 31/40  
**A 6 1 K 31/443 (2006.01)** A 6 1 K 31/443

請求項の数 13 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-546541 (P2002-546541)	(73) 特許権者	390035404
(86) (22) 出願日	平成13年11月28日(2001.11.28)		グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト
(65) 公表番号	特表2004-526675 (P2004-526675A)		・ベシュレンクテル・ハフツング
(43) 公表日	平成16年9月2日(2004.9.2)		ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエン、ツイーグルレストラーセ、6
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/013910	(74) 代理人	100069556
(87) 国際公開番号	W02002/044171		弁理士 江崎 光史
(87) 国際公開日	平成14年6月6日(2002.6.6)	(74) 代理人	100092244
審査請求日	平成16年11月17日(2004.11.17)		弁理士 三原 恒男
(31) 優先権主張番号	100 59 864.1	(74) 代理人	100093919
(32) 優先日	平成12年11月30日(2000.11.30)		弁理士 奥村 義道
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100111486
			弁理士 鍛冶澤 實

最終頁に続く

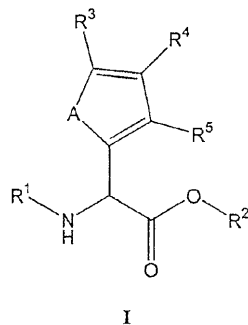
(54) 【発明の名称】 置換されたアミノフラン-2-イル-酢酸-及び置換されたアミノチエン-2-イル-酢酸-誘導体及びこれを偏頭痛又は苦痛の治療に使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



{ 式中、

A は酸素又は硫黄を示し、

R<sup>1</sup> はアリール又はヘテロシクリル<sup>2</sup>を示し、R<sup>2</sup> は H、メチル、エチル又は t-ブチルを示し、R<sup>3</sup> は H、Cl、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-フラン-2-

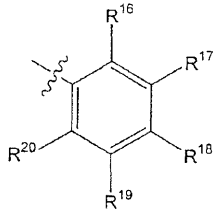
-イル、-CH<sub>2</sub>-O-(C=O)-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)-S-(C=O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル、-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>メチル又は-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>エチルを示し、

R<sup>4</sup>はH、Br、メチル、エチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>メチル、-CO<sub>2</sub>エチル又は-(C=O)-メチルを示し、

R<sup>5</sup>はH、メチル又はエチルを示し、

この際、アリールは

【化2】

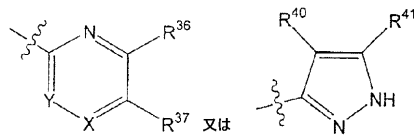


10

を示し、

ヘテロシクリル<sup>2</sup>は

【化3】



20

を示し、

R<sup>16</sup>はH、-O-フェニル、F、Cl、Br、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル又はt-ブチルを示し、

R<sup>17</sup>はH、Cl、メチル、エチル又はCF<sub>3</sub>を示し、

R<sup>18</sup>はH、F、Cl、Br、I、-CN、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、-O-フェニル、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、2-ブチル又はt-ブチルを示し、

R<sup>19</sup>はH、Cl、Br、メチル又はエチルを示し、

R<sup>20</sup>はH又はメチルを示し、

X-YはCR<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>、CR<sup>38</sup>-N又はN-CR<sup>39</sup>を示し、

R<sup>36</sup>はH、メチル又はエチルを示し、

R<sup>37</sup>はH、NO<sub>2</sub>、Cl、Br、メチル又はCF<sub>3</sub>を示し、

R<sup>38</sup>はHを示し、

R<sup>39</sup>はH、Cl又はBrを示し、

R<sup>40</sup>はH、-N=N-フェニル、-CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-メチル又はCO<sub>2</sub>-エチルを示し、そして

R<sup>41</sup>はH、OH、SH、S-メチル、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル又はt-ブチルを示す。}

で表わされる化合物[但し、(4-メトキシ-フェニルアミノ)-チエン-2-イル-酢酸は除く]又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

そのラセミ化合物の形に、その純粋な対掌体又はジアステレオマーの形にある、いは任意の混合割合での対掌体又はジアステレオマーの混合物の形にある、請求項1記載の一般式(I)で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

50

## 【請求項3】

R<sup>1</sup>が4-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フェノキシ-フェニル、4-フェノキシ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-ヨード-フェニル、4-シアノ-フェニル、2-メチル-フェニル、2-エチル-フェニル、4-エチル-フェニル、2-(2-プロピル)-フェニル、4-(2-ブチル)-フェニル、4-t-ブチル-フェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,4-ジブromo-フェニル、4-クロロ-2-フルオロ-フェニル、2-クロロ-4-フルオロ-フェニル、4-ブromo-2-クロロ-フェニル、2-クロロ-4-ヨード-フェニル、3-クロロ-2-メチル-フェニル、4-クロロ-2-メチル-フェニル、5-クロロ-2-メチル-フェニル、2-クロロ-4-メチル-フェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル、2,4-ジブromo-5-メチル-フェニル、5-ニトロ-ピリジン-2-イル、3,5-ジブromo-ピリジン-2-イル、3,5-ジクロロ-ピリジン-2-イル、3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、3,5-ジブromo-6-メチル-ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、5-ブromo-ピリミジン-2-イル、4-カルボキシエチル-ピラゾール-3-イル、4-シアノ-ピラゾール-3-イル、5-t-ブチル-ピラゾール-3-イル、5-ヒドロキシ-4-(4-フェニルアゾ)-ピラゾール-3-イル又は4-シアノ-5-メチルスルファニル-ピラゾール-3-イルを示し、

10

R<sup>2</sup>がH又はエチルを示し、

R<sup>3</sup>がH、Cl、メチル、エチル、n-プロピル、t-ブチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>S  
H、-CH<sub>2</sub>S-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル、-CH<sub>2</sub>-O-(C=O)-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)-S-(C=O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル又は-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>エチルを示し、

20

R<sup>4</sup>がH、Br、メチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>メチル、-CO<sub>2</sub>エチル又は-(C=O)-メチルを示し、

R<sup>5</sup>がH又はメチルを示す、

請求項1又は2記載の一般式(I)で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項4】

R<sup>1</sup>が3,5-ジクロロフェニルを示し、

R<sup>2</sup>がHを示す、請求項1~3のいずれか1つに記載の一般式(I)で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

## 【請求項5】

次の群

- ・(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-酢酸、
- ・(5-ブromoピリミジン-2-イルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸、
- ・5-[カルボキシ-(3,5-ジクロロピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル、
- ・5-[カルボキシ-(3,5-ジブromoピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル、
- ・5-[カルボキシ-(3,5-ジブromo-6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル、
- ・(3,5-ジブromo-6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸、
- ・(3,5-ジクロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-酢酸、
- ・(2,4-ジブromo-5-メチル-フェニルアミノ)-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-酢酸、
- ・(4-メチル-チオフェン-2-イル)-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)

40

50

- 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジブロモピリジン - 2 - イルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ ( 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ ( 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ 5 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ ( 5 - ヒドロキシ - 4 - フェニルアゾ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ 3 - { [ エトキシカルボニル - ( 4 - エトキシカルボニル - 5 - メチル - フラン - 2 - イル ) - メチル ] - アミノ } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - シアノ - 5 - メチルスルファニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - シアノ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 5 - ヒドロキシ - 4 - フェニルアゾ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - シアノ - 5 - メチルスルファニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 4 - ジブロモ - フェニルアミノ ) - ( 4 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 - エチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - s - プチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 2 - イソプロピル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 , 4 - ジブロモ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - t - プチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、

- ・ ( 2 - エチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ ( 4 - s - ブチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - ( 2 - イソプロピル - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - t - ブチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、 10
- ・ 5 - [ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、 20
- ・ 5 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、 30
- ・ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ カルボキシ - ( 3 , 5 - ジブromo - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 酢酸、 40
- ・ ( 3 , 5 - ジブromo - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジブromo - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ 5 - [ ( 4 - ブromo - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) カルボキシ - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ カルボキシ - ( 4 - シアノ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ カルボキシ - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - 50

- フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (2 - フェノキシ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 , 4 - ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [(4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ)カルボキシ - メチル] - 2 , 4 - ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (4 - シアノ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 , 4 - ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 , 4 - ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [(4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ)カルボキシ - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (4 - シアノ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ (5 - t - プチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - (4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (4 - シアノ - フェニルアミノ) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、  
 ・ [5 - (フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル) - フラン - 2 - イル] - (4 - フェノキシ - フェニルアミノ) - 酢酸エチルエステル、  
 ・ (5 - エトキシカルボニルメチル - チオフェン - 2 - イル) - (5 - ヒドロキシ - 4 - フェニルアゾ - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 酢酸エチルエステル、  
 ・ {5 - [1 - (4 - シアノ - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 2 - オキソ - プロピル] - チオフェン - 2 - イル} - 酢酸エチルエステル、  
 ・ (4 - エチル - フェニルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (3 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (4 - クロロ - フェニルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - o - トリルアミノ - 酢酸、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (2 - クロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ 5 - [カルボキシ - (2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、  
 ・ (2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ) - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、  
 ・ (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、

10

20

30

40

50

- ・ ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 - クロロ - 4 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ ( 2 - クロロ - 4 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - エトキシカルボニルメチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 2 - クロロ - 4 - メチル - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - ヒドロキシメチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 5 - アセチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - n - プロピル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、

10

20

30

40

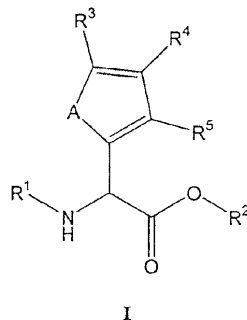
50

- ) - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - [ ( 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、  
 ・ ( 3 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、  
 ・ ( 4 - ブロモフラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸エチルエステル、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - プロピルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 3 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、  
 ・ ( 5 - t - ブチルフラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - [ ( 5 - ( フラン - 2 - イルメチルジスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 5 - メチルジスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - [ ( 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、  
 ・ 5 - アセトキシメチルフラン - 2 - イル - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - チオフェン - 3 - イル - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、  
 ・ ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 4 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸及び  
 ・ ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - 酢酸から選ばれることを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の一般式 ( I ) で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

一般式 ( I )

【化 4】



{ 式中、

A は酸素又は硫黄を示し、

R<sup>1</sup> はアリール又はヘテロシクリル<sup>2</sup>を示し、

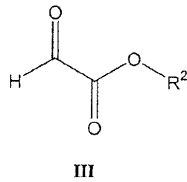
R<sup>2</sup> は H、メチル、エチル又は t - ブチルを示し、

R<sup>3</sup> は H、Cl、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、t - ブチ





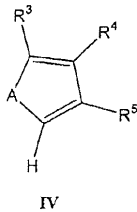
## 【化 7】



( 式中、 $R^2$ は上記に定義された通りである。 )  
 で表わされるグリオキシル酸誘導体及び一般式 ( I V )

10

## 【化 8】



( 式中、 $A$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は上記に定義された通りである。 )  
 で表わされるヘテロ環と酸の作用下に反応させる、上記一般式 ( I ) で表わされる化合物  
 又はその薬学的に許容し得る塩の製造方法。

20

## 【請求項 7】

一槽反応として実施する、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

化合物 ( I I )、( I I I ) 及び ( I V ) の反応をマイクロ波照射の作用下に実施する、  
 請求項 6 又は 7 記載の方法。

## 【請求項 9】

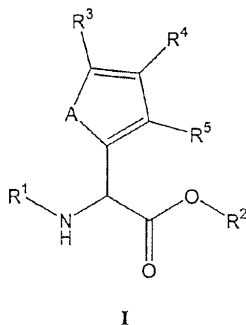
上記処理を有機溶剤中で 0 ~ 100 の温度で実施する、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 つ  
 に記載の方法。

## 【請求項 10】

一般式 ( I )

30

## 【化 9】



40

{ 式中、

$A$  は酸素又は硫黄を示し、

$R^1$  はアリールを示し、

$R^2$  は H、メチル、エチル又は t - ブチル を示し、

$R^3$  は H、Cl、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、- CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>SH、- CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-フラン-2-イル、- CH<sub>2</sub>-O-(C=O)-CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>)-S-(C=O)-CH<sub>3</sub>、- C

50

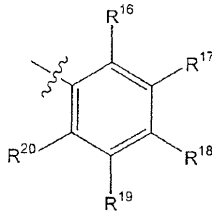
H<sub>2</sub> - S - S - CH<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub> - S - S - CH<sub>2</sub> - フラン - 2 - イル、 - CH<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub>メチル又は - CH<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub>エチルを示し、

R<sup>4</sup>はHを示し、

R<sup>5</sup>はHを示し、

この際、アリールは

【化10】



10

を示し、

R<sup>16</sup>はH、 - O - フェニル、 F、 Cl、 Br、 メチル、 エチル、 n - プロピル、 2 - プロピル又は t - ブチルを示し、

R<sup>17</sup>はH、 Cl、 メチル、 エチル又は CF<sub>3</sub>を示し、

R<sup>18</sup>はH、 F、 Cl、 Br、 I、 - CN、 - O - CH<sub>3</sub>、 - O - CF<sub>3</sub>、 - O - フェニル、 メチル、 エチル、 n - プロピル、 2 - プロピル、 n - ブチル、 2 - ブチル又は t - ブチルを示し、

20

R<sup>19</sup>はH、 Cl、 Br、 メチル又はエチルを示し、

R<sup>20</sup>はH又はメチルを示す。}

で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含有する、痛み又は偏頭痛の治療用医薬。

【請求項11】

請求項10に定義した一般式(I)で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を痛みの治療用医薬の製造に使用する方法。

【請求項12】

請求項10に定義した一般式(I)で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を偏頭痛の治療用医薬の製造に使用する方法。

30

【請求項13】

少なくとも1種の請求項10に定義した一般式(I)で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩並びに少なくとも1種の薬学的助剤を含有する、痛み又は偏頭痛の治療用薬学的調合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、置換されたアミノ - フラン - 2 - イル - 酢酸 - 及び置換されたアミノ - チエン - 2 - イル - 酢酸 - 誘導体、その製造方法、この化合物を含有する医薬並びにこの化合物を特に痛み又は偏頭痛の治療用医薬の製造に使用する方法及びこれを含有する薬学的調合物に関する。

40

【0002】

慢性及び非慢性痛状態の治療は医療において重要な意味を有する。したがって慢性及び非慢性痛状態の患者に合い、かつ目的にかなった治療への十分に有効な治療が世界的に要求されている。但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく痛み治療を意味する。

【0003】

モルフィンのような古典的オピオイドは強い痛みないし著しく強い痛みの治療に十分に有効である。しかしこれらはその使用は所望されない副作用、たとえば呼吸抑制、嘔吐、鎮静、便秘及び耐薬性の発生によって制限される。更にこれは特に腫瘍患者が煩う神経障

50

害性又は付随する痛みあまり有効でない。

【0004】

オピオイドは細胞膜に存在するレセプターと結合することによってその鎮痛作用を発揮する。このレセプターはいわゆるG-蛋白質結合レセプターのファミリーに属する。それと共に、痛みの発生系及び痛みの更なる伝達系に著しく関与するその他のレセプター及びイオンチャネル、たとえばN-メチル-D-アスパルタート-(NMDA)-イオンチャネルが存在し、これを介してシナプスの伝達の重要な部分が流出し、そしてそれによってカルシウムイオン交換が神経細胞とその周囲の間で調節される(たとえばP.D. Leeson, L.L. Iversen, J. Med. Chem. 37 (1994) 4053-4067参照)。

【0005】

イオンチャネル選択物質の生理学的重要性に関する重大な知見は、細胞内でのカルシウム調節に対するNMDA-アンタゴニスト(すなわちNMDA-イオンチャネルのアンタゴニスト)の作用を示す“パッチ-クランプ”-法の開発によって可能になった。

【0006】

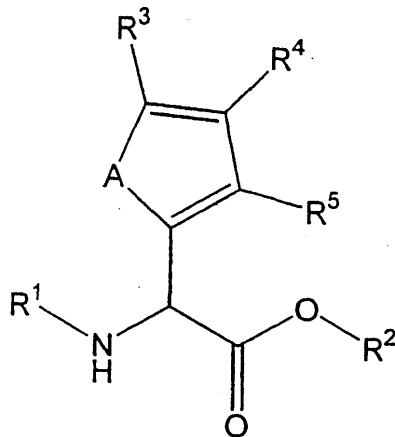
本発明が基礎とする課題は、痛みの治療に相当である新規化合物を提供することにある。さらにこれらの化合物は、通常オピオイド、たとえばモルフィンを使用した場合に生じるその副作用、たとえばむかつき、嘔吐、依存、呼吸抑制又は便秘を可能なかぎり引き起こさない又は僅かな程度でしか引き起こさないことが所望される。

【0007】

この課題は、一般式(I)

【0008】

【化14】



I

{式中、

Aは酸素又は硫黄を示し、

R<sup>1</sup> はアリール、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-アリール、ヘテロシクリル又は(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-ヘテロシクリルを示し、

R<sup>2</sup> はH、C<sub>1-12</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、アリール、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-アリール、ヘテロシクリル又は(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-ヘテロシクリルを示し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は相互に無関係にH、OH、SH、F、Cl、Br、I、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-12</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、アリール、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-アリール、ヘテロシクリル又は(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-ヘテロシクリル、-SiR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>9</sup>(n=1, 2, 3又は4及びm=0, 1, 2, 3又は4)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-S<sub>p</sub>-(C

10

20

30

40

50

$H_2)_q - R^{10}$  ( $o = 1, 2, 3$  又は  $4$ ,  $p = 1$  又は  $2$  及び  $q = 0, 1, 2, 3$  又は  $4$ )、 $-(CH_2)_r - CO_2 R^{11}$  ( $r = 0, 1, 2, 3$  又は  $4$ )、 $-(CH_2)_s - OCO_2 R^{12}$  ( $s = 0, 1, 2, 3$  又は  $4$ ) 又は  $-COR^{13}$  を示し、

$R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は相互に無関係に  $C_{1-6}$  - アルキル又はフェニルを示し、

$R^9$  及び  $R^{10}$  は相互に無関係に  $H$ 、 $CH_3$ 、アリール、ヘテロシクリル又は  $-C(=O) - C_{1-6}$  - アルキル、 $-C(=O) - (C_{1-6} - アルキル) - アリール$  又は  $-C(=O) - アリール$  を示し、

$R^{11}$  は  $H$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル又は  $CH_2$  - フェニルを示し、

$R^{12}$  は  $C_{1-6}$  - アルキル又はアリールを示し、

$R^{13}$  は  $H$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル、アリール、ヘテロシクリル又は  $NR^{14}R^{15}$  を示し、

$R^{14}$  及び  $R^{15}$  は相互に無関係に  $H$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル、 $C_{3-8}$  - シクロアルキル、 $(C_{1-6} - アルキル) - C_{3-8} - シクロアルキル$ 、アリール、 $(C_{1-6} - アルキル) - アリール$ 、ヘテロシクリル又は  $(C_{1-6} - アルキル) - ヘテロシクリル$  を示すか、又は一緒になって  $-(CH_2)_k - (k = 4, 5$  又は  $6)$  を形成し、

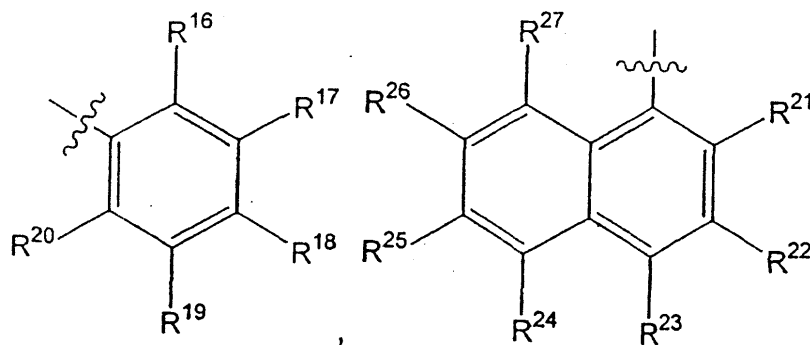
この際アルキルは非環状炭化水素基を意味し、これは直鎖状又は分枝状であり、飽和又は不飽和であり、そして置換されていないか又は 1 回置換されているか又は 1 回以上同一又は異なる置換基で置換され、

シクロアルキルは脂環式炭化水素基を意味し、これは飽和又は不飽和であり、そして置換されていないか又は 1 回置換されているか又は 1 回以上同一又は異なる置換基で置換され、

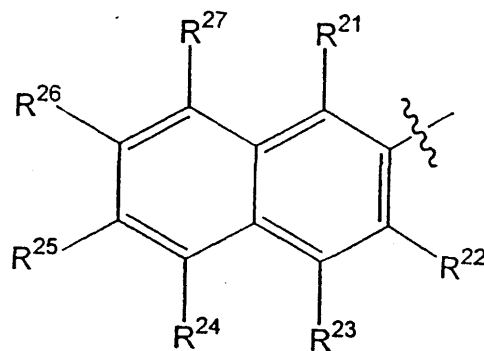
アリールは

【0009】

【化15】



及び



を含む群から選ばれた残基であり、

ヘテロシクリルは単環状又は多環状有機残基を意味し、これ中で少なくとも 1 個の環はヘテロ原子 1 個又は 2, 3, 4, 又は 5 個の同一又は異なるヘテロ原子を含有し、このヘテロ原子は  $N$ 、 $O$  及び  $S$  を含有する群から選ばれ、こ

の場合この基はこれは飽和又は不飽和であり、そして置換されていないか又は1回置換されいるか又は1回以上同一又は異なる置換基で置換され、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 及び $R^{27}$ は相互に無関係にH、 $OR^{28}$ 、 $S(O)tR^{29}$  ( $t = 0, 1$ 又は $2$ )、 $SO_2OR^{30}$ 、F、Cl、Br、I、-CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-12}$ -アルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、( $C_{1-6}$ -アルキル)- $C_{3-8}$ -シクロアルキル、フェニル、( $C_{1-6}$ -アルキル)-フェニル(この際フェニルは、置換されていないか又は1回置換されているか又は1回以上同一又は異なる置換基で置換されている)、ヘテロシクリル又は( $C_{1-6}$ -アルキル)-ヘテロシクリル、 $-CO_2R^{31}$ 又は $-NR^{32}R^{33}$ を示し、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は相互に無関係にH、 $C_{1-12}$ -アルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、( $C_{1-6}$ -アルキル)- $C_{3-8}$ -シクロアルキル、フェニル、( $C_{1-6}$ -アルキル)-フェニル(この際フェニルは、置換されていないか又は1回置換されているか又は1回以上同一又は異なる置換基で置換されている)、ヘテロシクリル又は( $C_{1-6}$ -アルキル)-ヘテロシクリル、又は $-NR^{34}R^{35}$ を示し、そして $R^{32}$ 及び $R^{33}$ は相互に無関係にH、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、( $C_{1-6}$ -アルキル)- $C_{3-8}$ -シクロアルキル、フェニル、( $C_{1-6}$ -アルキル)-フェニル、ヘテロシクリル又は( $C_{1-6}$ -アルキル)-ヘテロシクリルを示すか又は一緒になって $-(CH_2)_h-$  ( $h = 4, 5$ 又は $6$ )を形成し、そして $R^{34}$ 及び $R^{35}$ は相互に無関係にH、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル、( $C_{1-6}$ -アルキル)- $C_{3-8}$ -シクロアルキル、フェニル、( $C_{1-6}$ -アルキル)-フェニル、ヘテロシクリル又は( $C_{1-6}$ -アルキル)-ヘテロシクリルを示すか又は一緒になって $-(CH_2)_g-$  ( $g = 4, 5$ 又は $6$ )を形成する。}

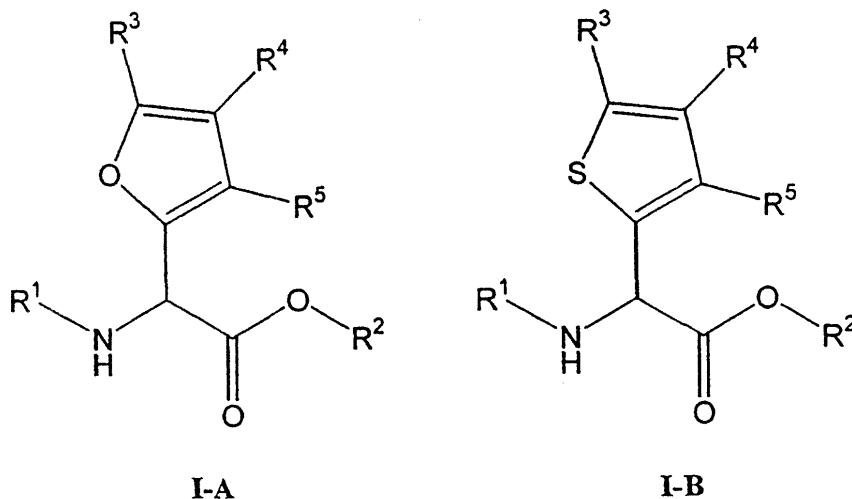
で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩によって解決される。

【0010】

したがって一般式(I)で表わされる本発明の化合物は、一般式(I-A)で表わされるアミノ-フラン-2-イル-酢酸-誘導体又は一般式(I-B)で表わされるアミノ-チエン-2-イル-酢酸-誘導体である：

【0011】

【化16】



一般式(I-A)又は(I-B)で表わされるこれらの化合物はNMDA-イオンチャネルのグリシン-結合部位に選択的に結合し、したがって苦痛状態の治療に相当であることが分かった。これは従来の技術水準からそれ自体公知であり、従来の技術水準で全くその

10

20

30

40

50

医療上の適応が開示されていない(4-メトキシ-フェニルアミノ)-チエン-2-イル-酢酸にもあてはまる(N.A.Petasis 等、Tetrahedron (1997), 16463-16470)。したがってこれらの化合物もこれを医薬の形で使用する方法、特に苦痛の治療用医薬の製造に使用する方法及びこれを含有する薬学的調合物に関する限り本発明の対象である。

【0012】

“アリアル”なる表現は本発明の範囲においてフェニル及びナフチルを意味する。各アリアル基は置換されていないか又は1回以上置換されて存在することができる。この場合アリアル置換基は同一か又は異なり、それぞれ任意の、かつ起こりうるアリアルの位置にあることができる。アリアルは置換されていない又は置換されたフェニルであるのが有利である。特に好ましいアリアル基は本発明の目的にとって1回又は2回置換されたフェニルである。

10

【0013】

“C<sub>1-12</sub>-アルキル”又は“C<sub>1-6</sub>-アルキル”なる表現は本発明の範囲において、炭素原子1~12(すなわち1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11又は12)又は1~6(すなわち1, 2, 3, 4, 5又は6)を有する非環式飽和又は不飽和の炭化水素残基(これは分枝状又は直鎖状の並びに置換されていないか又は1回以上置換されていてよい。)、すなわちC<sub>1-12</sub>-アルカニル又はC<sub>1-6</sub>-アルカニル、C<sub>2-12</sub>-アルケニル又はC<sub>2-6</sub>-アルケニル及びはC<sub>2-12</sub>-アルキニル又はC<sub>2-6</sub>-アルキニルを包含する。その際“アルケニル”は少なくとも1個のC-C-二重結合を、そして“アルキニル”は少なくとも1個のC-C-三重結合を有する。アルキルはメチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ドデシル;エテニル(ビニル)、エチニル、プロペニル(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、プロピオニル(-CH<sub>2</sub>-C(=CH)-CH<sub>3</sub>、-CH-C(=CH)-CH<sub>3</sub>)、ブテニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニル、ヘキシニル、オクテニル及びオクチニルを包含する群から選ばれるのが好ましい。

20

【0014】

“C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル”なる表現は本発明の目的に関して炭素原子3, 4, 5, 6, 7又は8を有する環状炭化水素残基を意味し、この際この残基は飽和又は不飽和の分枝状又は直鎖状の並びに置換されていないか又は1回置換されているか又は多数回同一又は異なる置換基によって置換されていてよい。C<sub>3-8</sub>-シクロアルキルはシクロプロピル、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、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキシニル、シクロヘブテニル及びシクロオクテニルを有する群から選ばれるのが好ましい。

30

【0015】

“ヘテロシクリル”なる表現は3-, 4-, 5-, 6-又は7-員の環状有機残基を意味し、これは少なくとも1個、場合により2, 3, 4、又は5個のヘテロ原子を含有する。この場合ヘテロ原子は同一であるか又は異なり、窒素、酸素及びイオウを含む群から選ばれ、環状残基は飽和又は不飽和、しかし芳香族ではなく、そして置換されていないか又は1回以上置換されていてよい。ヘテロ環は二環状又は多環状系の一部でもあることができる。ヘテロ環状残基はたとえばベンゼン環に縮合されていてよい。例としての好ましいヘテロ環状残基はフラニル、チエニル(チオフェン)、インドリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びそれらのベンゾ縮合された誘導体である。一般式(I)(又は(II)、(III))もしくは(IV)で表わされる化合物への結合をヘテロ環状残基のそれぞれ任意の、化学的に可能な環成員を介して行うことができる。

40

【0016】

“(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル”、“(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-ヘテロシクリル”及び“(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-アリアル”なる表現は本発明の目的に関してシ

50

クロアルキル基、ヘテロシクリル基又はアリール基は $C_{1-6}$ -アルキルを介して一般式(I)(又は(II)、(III)もしくは(IV))で表わされる化合物に結合することを意味する。

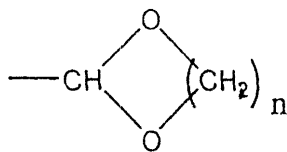
## 【0017】

“アルキル”、“アルカニル”、“アルケニル”及び“アルキニル”の関係で“置換された”という概念は、本発明の範囲において水素原子基がF、Cl、Br、I、-CN、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、NH-アリール、NH-アルキル-アリール、NH-ヘテロシクリル、NH-アルキル-OH、N(アルキル)<sub>2</sub>、N(アルキル-アリール)<sub>2</sub>、N(ヘテロシクリル)<sub>2</sub>、N(アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO、NO<sub>2</sub>、SH、S-アルキル、S-アリール、S-アルキル-アリール、S-ヘテロシクリル、S-アルキル-OH、S-アルキル-SH、OH、O-アルキル、O-アリール、O-アルキル-アリール、O-ヘテロシクリル、O-アルキル-OH、CHO、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、C(=S)C<sub>1-6</sub>-アルキル、C(=O)アリール、C(=S)アリール、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル-アリール、

10

## 【0018】

## 【化17】



20

( $n = 1, 2$  又は  $3$ )

C(=S)C<sub>1-6</sub>-アルキル-アリール、C(=O)ヘテロシクリル、C(=S)ヘテロシクリル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-アルキル、CO<sub>2</sub>-アルキル-アリール、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NH-アルキル、C(=O)NH-アリール、C(=O)NH-ヘテロシクリル、C(=O)N(アルキル)<sub>2</sub>、C(=O)N(アルキル-アリール)<sub>2</sub>、C(=O)N(ヘテロシクリル)<sub>2</sub>、SO-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル-アリール、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>3</sub>-アルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルによって置換されていることを意味する。この際“数回置換された基”とは、異なる及び同一の原子に数回、たとえば2回又は3回置換された基を意味し、たとえば3回、たとえばCF<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>の場合のように同一のC-原子に又は-CH(OH)-CH=CCl-CH<sub>2</sub>Clの場合のように異なる位置で置換が行なわれることを意味する。数回の置換は同一の置換基又は異なる置換基によって行うことができる。本発明の目的にとって特に好ましくはこれに関連して“アルキル”はメチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、2-ブチル、*t*-ブチル、CH<sub>2</sub>-OH又はCF<sub>3</sub>を意味するのが本発明の目的にとって特に好ましい。

30

## 【0019】

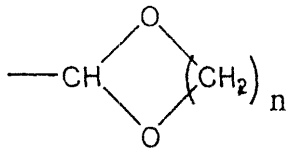
“アリール”、“フェニル”、“ヘテロシクリル”並びに“シクロアルキル”に関して本発明の範囲において“1回置換された”又は“多数回置換された”とは、環系の水素原子1個以上が適当な置換基によって1回以上、たとえば2-、3-又は多数回置換されていることを示す。これらの置換基が“アリール”、“フェニル”、“ヘテロシクリル”並びに“シクロアルキル”に関連して本願明細書及び請求項の別の個所に定義されていない場合限り、この適当な置換基はF、Cl、Br、I、CN、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、NH-アリール、NH-アルキル-アリール、NH-ヘテロシクリル、NH-アルキル-OH、N(アルキル)<sub>2</sub>、N(アルキル-アリール)<sub>2</sub>、N(ヘテロシクリル)<sub>2</sub>、N(アルキル-OH)<sub>2</sub>、NO、NO<sub>2</sub>、SH、S-アルキル、S-シクロアルキル、S-アリール、S-アルキル-アリール、S-ヘテロシクリル、S-アルキル-OH、S-アルキル-SH、OH、O-アルキル、O-シクロアルキル、O-アリール、O-アルキル-アリール、O-ヘテロシクリル、O-アルキル-OH、CHO、C(=O)C<sub>1-6</sub>-アルキル、C(=S)C<sub>1-6</sub>-アルキル、C(=O)アリール、C(=S)アリール、C(=

40

50



O) C<sub>1-6</sub> - アルキル - アリール、  
 【 0 0 2 0 】  
 【 化 1 8 】



( n = 1 , 2 又は 3 )

C ( = S ) C<sub>1-6</sub> - アルキル - アリール、 C ( = O ) ヘテロシクリル、 C ( = S ) ヘテロシクリル、 C O<sub>2</sub> H、 C O<sub>2</sub> - アルキル、 C O<sub>2</sub> - アルキル - アリール、 C ( = O ) N H<sub>2</sub>、 C ( = O ) N H - アルキル、 C ( = O ) N H - アリール、 C ( = O ) N H - ヘテロシクリル、 C ( = O ) N ( アルキル )<sub>2</sub>、 C ( = O ) N ( アルキル - アリール )<sub>2</sub>、 C ( = O ) N ( ヘテロシクリル )<sub>2</sub>、 S ( O ) - アルキル、 S ( O ) - アリール、 S O<sub>2</sub> - アルキル、 S O<sub>2</sub> - アリール、 S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、 S O<sub>3</sub> H、 C F<sub>3</sub>、 = O、 = S ; アルキル、 シクロアルキル、 アリール及び ( 又は ) ヘテロシクリル ; 1 個又は場合により種々の原子 ( この場合置換基は場合によりそれ自体置換されていてよい ) である。この場合多数回の置換は同一の置換基で又は異なる置換基で行われる。その際 “ アリール ” が “ フェニル ” を意味する場合、フェニル環は場合により 1 回以上一般式 ( I ) に定義された通りの置換基 R<sup>16</sup>、 R<sup>17</sup>、 R<sup>18</sup>、 R<sup>19</sup> 及び R<sup>20</sup> によって置換されている。

10

20

【 0 0 2 1 】

本発明の範囲において薬学的に許容し得る塩は、医療に適用する場合生理学的に特に哺乳類及び ( 又は ) ヒトに使用する場合許容し得る一般式 ( I ) で表わされる本発明の化合物の塩である。このような薬学的に許容し得る塩は、たとえば無機酸又は有機酸と共に形成させるか又は本発明の化合物が酸、特にカルボン酸である場合、塩基と共に形成させることができる。

【 0 0 2 2 】

一般式 ( I ) で表わされる本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸又はアスパラギン酸との塩であるのが好ましい。本発明の化合物が酸、特にカルボン酸である場合、塩基、たとえば炭酸水素ナトリウム又は炭酸ナトリウムとの反応によって形成することができる。形成された塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩及びグルタミン酸塩又はナトリウム塩である。同様に本発明の化合物の溶媒和 ( S o l v a t e )、特に水和物が好ましく、これはたとえば水溶液から結晶化によって得ることができる。

30

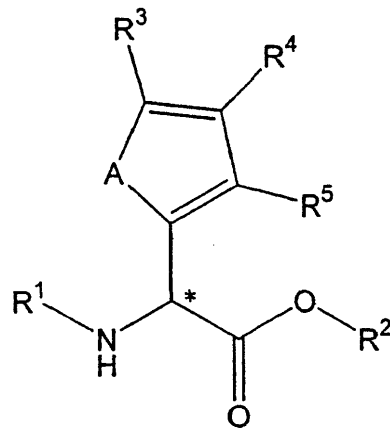
【 0 0 2 3 】

一般式 ( I ) で表わされる本発明の化合物は、下記式 I の \* で表わされる少なくとも 1 個の不斉中心を常に有する :

【 0 0 2 4 】

40

【 化 1 9 】



I\*

したがって一般式 ( I ) で表わされる本発明の化合物はそのラセミ化合物の形で、純粋な対掌体の形で及び (又は) - 別の不斉中心が存在する場合に限り - 純粋なジアステレオマーの形で又はこの対掌体又はジアステレオマーの混合物の形で、しかもそのままの形で及びこの化合物の薬学的に許容し得る塩として存在することができる。混合物を立体異性体のそれぞれ任意の混合物の形で存在することができる。

## 【 0 0 2 5 】

R<sup>1</sup> がアリール又はヘテロシクリル<sup>1</sup> を示し、

R<sup>2</sup> が H、C<sub>1-12</sub>-アルキル、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、アリール又は (C<sub>1-6</sub>-アルキル)-アリールを示し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が相互に無関係に H、OH、SH、Cl、Br、C<sub>1-12</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、アリール、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-アリール、ヘテロシクリル<sup>1</sup> 又は (C<sub>1-6</sub>-アルキル)-ヘテロシクリル<sup>1</sup>、-SiR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>9</sup> (n = 1, 2, 3 又は 4 及び m = 0, 1 又は 2)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-S<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>10</sup> (o = 1, 2, 3 又は 4, p = 1 又は 2 及び q = 0, 1 又は 2)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> (r = 0, 1, 2 又は 3)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-OC(=O)R<sup>12</sup> (s = 0, 1 又は 2) 又は -C(=O)R<sup>13</sup> を示し、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> が相互に無関係に C<sub>1-6</sub>-アルキル又はフェニルを示し、

R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が相互に無関係に H、CH<sub>3</sub>、アリール、ヘテロシクリル又は -C(=O)-C<sub>1-6</sub>-アルキル、-C(=O)-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-アリール又は -C(=O)-アリールを示し、

R<sup>11</sup> が H、C<sub>1-6</sub>-アルキル又は CH<sub>2</sub>-フェニルを示し、

R<sup>12</sup> が C<sub>1-6</sub>-アルキル又はアリールを示し、

R<sup>13</sup> が C<sub>1-6</sub>-アルキル又はアリールを示し、

但し、アリールが

## 【 0 0 2 6 】

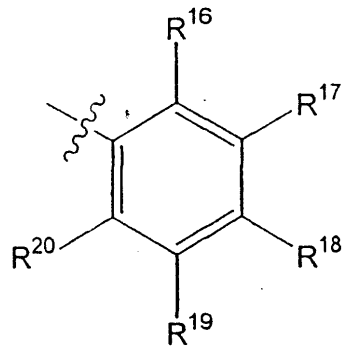
## 【 化 2 0 】

10

20

30

40



10

を示し、

ヘテロシクリルが請求項 1 に定義された通りであり、

ヘテロシクリル<sup>1</sup> が単環状又は二環状有機残基を意味し、これ中で少なくとも 1 個の環は 5 - 又は 6 - 員環であり、そしてヘテロ原子 1 個又は 2 個の同一又は異なるヘテロ原子を含有し、このヘテロ原子は N、O 及び S を含有する群から選ばれ、この場合この基は飽和又は不飽和であり、そして置換されていないか又は 1 回置換されているか又は 1 回以上同一又は異なる置換基で置換され

、  
R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>が相互に無関係にH、OR<sup>28</sup>、S(O)tR<sup>29</sup> (t = 0 又は 2)、SO<sub>2</sub>OR<sup>30</sup>、F、Cl、Br、I、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-12</sub>-アルキル、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-C<sub>3-8</sub>-シクロアルキル、フェニル又は(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-フェニル(この際フェニルは、置換されていないか又は 1 回置換されているか又は 1 回以上同一又は異なる置換基で置換されている)、ヘテロシクリル<sup>1</sup> 又は(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-ヘテロシクリル<sup>1</sup>、-CO<sub>2</sub>-R<sup>31</sup>又は-NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>を示し、

20

R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>が相互に無関係にH、C<sub>1-6</sub>-アルキル又はフェニルを示し、そして

R<sup>32</sup>及びR<sup>33</sup>が相互に無関係にH、C<sub>1-6</sub>-アルキル又は(C<sub>1-6</sub>-アルキル)-フェニルを示すか又は一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-(h = 4, 5 又は 6)を形成する、

30

ことを特徴とする、一般式 (I) で表わされる化合物が好ましい。

【0027】

これらの化合物のうち、

R<sup>1</sup> がアリアル又はヘテロシクリル<sup>2</sup> を示し、

R<sup>2</sup> がH、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、t-ブチル又はn-ヘキシルを示し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> が相互に無関係にH、OH、SH、Br、Cl、C<sub>1-6</sub>-アルキル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、-SiR<sup>6</sup>

R<sup>7</sup> R<sup>8</sup>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>-O-(C=O)-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-S<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>10</sup> (p = 1 又は 2 及び q = 0 又は 1)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> (r = 0 又は 1) 又は-COR<sup>13</sup>を示し、

40

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及びR<sup>8</sup> が相互に無関係にメチル、t-ブチル又はフェニルを示し、R<sup>10</sup>がH、メチル、エチル、n-プロピル、2-フリル、2-チエニル又は-C

(=O)-CH<sub>3</sub>を示し、

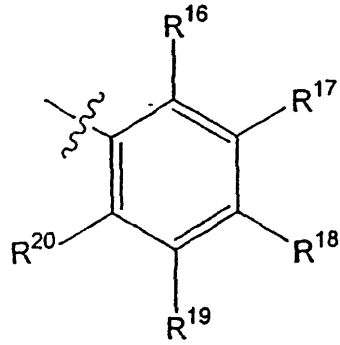
R<sup>11</sup>がH、メチル、エチル又はt-ブチルを示し、

R<sup>13</sup>がメチルを示し、

但し、アリアルが

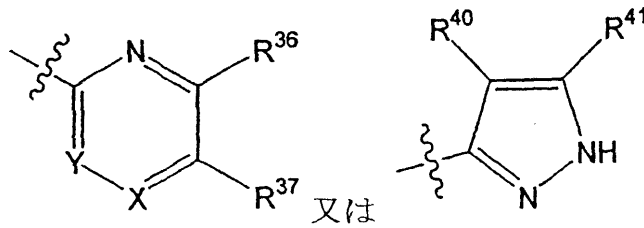
【0028】

【化21】



10

を示し、  
 ヘテロシクリル<sup>2</sup> が  
 【0029】  
 【化22】



20

を示し、

$R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 及び $R^{20}$ が相互に無関係にH、 $OR^{28}$ 、 $S(O)tR^{29}$  ( $t=0$ )、F、Cl、Br、I、-CN、 $NO_2$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、2-ブチル、イソ-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソ-ヘキシル、 $CF_3$ 又は $-CO_2-R^{31}$ を示し、

$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 及び $R^{31}$ は相互に無関係にH、メチル、エチル、 $-CF_3$ 又はフェニルを示し、そして

30

X-Yが $CR^{38}-CR^{39}$ 、 $CR^{38}-N$ 又は $N-CR^{39}$ を示し、

$R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 及び $R^{39}$ が相互に無関係にH、F、Cl、Br、I、-CN、 $-NO_2$ 、-OH、-SH、 $C_{1-6}$ -アルキル又は $-CF_3$ を示し、

そして

$R^{40}$ 及び $R^{41}$ が相互に無関係にH、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、-O- $C_{1-6}$ -アルキル、-SH、-S- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-8}$ -アルキル、 $CO_2-C_{1-6}$ -アルキル又は $-N=N$ -アリールを示す、

化合物が特に好ましい。

【0030】

一般式(I)で表わされるとくに好ましい化合物は、

40

$R^1$ がアリール又はヘテロシクリル<sup>2</sup>を示し、

$R^2$ がH、メチル、エチル又は*t*-ブチルを示し、

$R^3$ がH、Cl、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ フラン-2-イル、 $-CH_2-O-(C=O)-CH_3$ 、 $-(CH_2)-S-(C=O)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-S-CH_3$ 、 $-CH_2-S-S-CH_2-$ フラン-2-イル、 $-CH_2-CO_2$ メチル又は $-CH_2-CO_2$ エチルを示し、

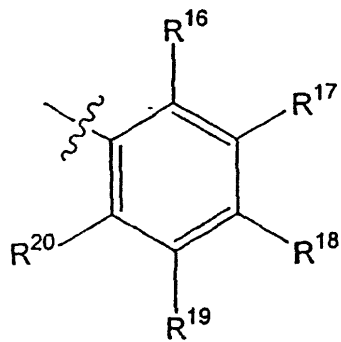
$R^4$ がH、Br、メチル、エチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2$ メチル、 $-CO_2$ エチル又は $-(C=O)-$ メチルを示し、

50

R<sup>5</sup> が H、メチル又はエチルを示し、  
この際、アリールが

【0031】

【化23】

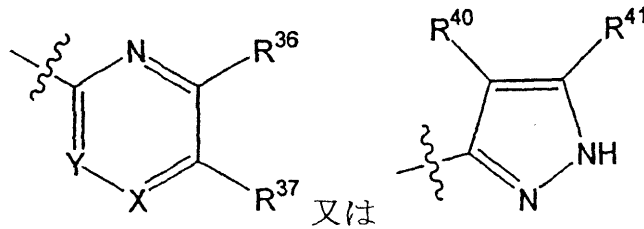


10

を示し、  
ヘテロシクリル<sup>2</sup> が

【0032】

【化24】



20

を示し、

R<sup>16</sup> が H、-O-フェニル、F、Cl、Br、メチル、エチル、n-プロピル、  
2-プロピル又はt-ブチルを示し、

R<sup>17</sup> が H、Cl、メチル、エチル又はCF<sub>3</sub> を示し、

R<sup>18</sup> が H、F、Cl、Br、I、-CN、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CF<sub>3</sub>、-O-フェ  
ニル、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、2  
-ブチル又はt-ブチルを示し、

R<sup>19</sup> が H、Cl、Br、メチル又はエチルを示し、

R<sup>20</sup> が H又はメチルを示し、

X-YはCR<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>、CR<sup>38</sup>-N又はN-CR<sup>39</sup>を示し、

R<sup>36</sup> が H、メチル又はエチルを示し、

R<sup>37</sup> が H、NO<sub>2</sub>、Cl、Br、メチル又はCF<sub>3</sub> を示し、

R<sup>38</sup> が Hを示し、

R<sup>39</sup> が H、Cl又はBrを示し、

R<sup>40</sup> が H、-N=N-フェニル、-CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-メチル又はCO<sub>2</sub>-エ  
チルを示し、そして

R<sup>41</sup> が H、OH、SH、S-メチル、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロ  
ピル、n-ブチル又はt-ブチルを示す、

ことを特徴する化合物である。

【0033】

これらのとくに好ましい化合物のうち、

R<sup>1</sup> が 4-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フェノキシ-フェニル、4-フェノキ  
シ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-ヨード-フェニル、  
4-シアノ-フェニル、2-メチル-フェニル、2-エチル-フェニル、4-エチル-フ

50

フェニル、2 - (2 - プロピル) - フェニル、4 - (2 - ブチル) - フェニル、4 - t - ブチル - フェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジブromo - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル、4 - ブromo - 2 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - 4 - ヨード - フェニル、3 - クロロ - 2 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 2 - メチル - フェニル、5 - クロロ - 2 - メチル - フェニル、2 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、2, 4 - ジブromo - 5 - メチル - フェニル、5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル、3, 5 - ジブromo - ピリジン - 2 - イル、3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル、3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル、3, 5 - ジブromo - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、ピラジン - 2 - イル、5 - ブromo - ピリミジン - 2 - イル、4 - カルボキシエチル - ピラゾール - 3 - イル、4 - シアノ - ピラゾール - 3 - イル、5 - t - ブチル - ピラゾール - 3 - イル、5 - ヒドロキシ - 4 - (4 - フェニルアゾ) - ピラゾール - 3 - イル又は4 - シアノ - 5 - メチルスルファニル - ピラゾール - 3 - イルを示し、

R<sup>2</sup> がH又はエチルを示し、

R<sup>3</sup> がH, Cl, メチル、エチル、n - プロピル、t - ブチル、- CH<sub>2</sub> OH、- CH<sub>2</sub> SH、- CH<sub>2</sub> S - CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - S - CH<sub>2</sub> - フラン - 2 - イル、- CH<sub>2</sub> - O - (C = O) - CH<sub>3</sub>、- (CH<sub>2</sub>) - S - (C = O) - CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - S - S - CH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - S - S - CH<sub>2</sub> - フラン - 2 - イル又は - CH<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub> エチルを示し、

R<sup>4</sup> がH, Br, メチル、- CH<sub>2</sub> OH、- CO<sub>2</sub> メチル、- CO<sub>2</sub> エチル又は - (C = O) - メチルを示し、

R<sup>5</sup> がH又はメチルを示す、

化合物が特に好ましい。

【0034】

極めて好ましい本発明の化合物は、R<sup>1</sup> が3, 5 - ジクロロフェニルを示し、R<sup>2</sup> がHを示す化合物である。

【0035】

典型的な好ましい本発明の化合物は、

・ (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 酢酸、

・ (5 - ブromoピリミジン - 2 - イルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、

・ 5 - [カルボキシ - (3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、

・ 5 - [カルボキシ - (3, 5 - ジブromoピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、

・ 5 - [カルボキシ - (3, 5 - ジブromo - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、

・ (3, 5 - ジブromo - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - (4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、

・ (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、

・ (2, 4 - ジブromo - 5 - メチル - フェニルアミノ) - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、

・ (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 酢酸、

・ (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、

・ (3, 5 - ジブromoピリジン - 2 - イルアミノ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、

・ (3, 5 - ジブromo - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - フラン - 2 - イル -

10

20

30

40

50

酢酸、

- ・ ( 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ ( 5 - プロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
- ・ 5 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ ( 5 - ヒドロキシ - 4 - フェニルアゾ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ 3 - { [ エトキシカルボニル - ( 4 - エトキシカルボニル - 5 - メチル - フラン - 2 - イル ) - メチル ] - アミノ } - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - シアノ - 5 - メチルスルファニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - シアノ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 5 - ヒドロキシ - 4 - フェニルアゾ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - シアノ - 5 - メチルスルファニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 4 - ジプロモ - フェニルアミノ ) - ( 4 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 - エチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - s - プチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 2 - イソプロピル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 2 , 4 - ジプロモ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - t - プチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 5 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ ( 2 - エチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ ( 4 - s - プチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、

10

20

30

40

50

- ・ [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - ( 2 - イソプロピル - フェニルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 4 - t - ブチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ エトキシカルボニル - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - エトキシカルボニル - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸エチルエステル、
- ・ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - フラン - 2 - イル - 酢酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ カルボキシ - ( 3 , 5 - ジブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジブロモ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ ( 3 , 5 - ジブロモ - 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
- ・ 5 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) カルボキシ - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ カルボキシ - ( 4 - シアノ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ カルボキシ - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステル、
- ・ 5 - [ カルボキシ - ( 2 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - メチル ] - 2 , 4 - ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) カルボキシ - メチル ] - 2 , 4 -

10

20

30

40

50



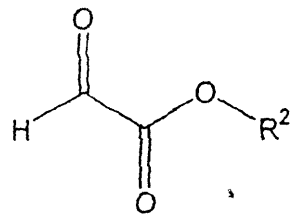
- ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
- ・ 5 - [カルボキシ - (4 - シアノ - フェニルアミノ) - メチル] - 2, 4 - ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (3, 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2, 4 - ジメチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [(4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ)カルボキシ - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (4 - シアノ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (3, 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ (5 - t - ブチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - (4 - ヒドロキシメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (4 - シアノ - フェニルアミノ) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (3, 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (3, 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
  - ・ [5 - (フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル) - フラン - 2 - イル] - (4 - フェノキシ - フェニルアミノ) - 酢酸エチルエステル、
  - ・ (5 - エトキシカルボニルメチル - チオフェン - 2 - イル) - (5 - ヒドロキシ - 4 - フェニルアゾ - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 酢酸エチルエステル、
  - ・ {5 - [1 - (4 - シアノ - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - 2 - オキソ - プロピル] - チオフェン - 2 - イル} - 酢酸エチルエステル、
  - ・ (4 - エチル - フェニルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (3 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (4 - クロロ - フェニルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - o - トリルアミノ - 酢酸、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (2 - クロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ 5 - [カルボキシ - (2, 3 - ジクロロ - フェニルアミノ) - メチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、
  - ・ (2, 4 - ジクロロ - フェニルアミノ) - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸、
  - ・ (2, 4 - ジクロロ - フェニルアミノ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
  - ・ (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - フラン - 2 - イル - 酢酸、
  - ・ (4 - ヨード - フェニルアミノ) - (5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル) - 酢酸、

- ル) - 酢酸、
- ・ ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 2 - クロロ - 4 - メチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - ( 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - 酢酸、
  - ・ ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
  - ・ ( 4 - クロロ - 2 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
  - ・ ( 2 - クロロ - 4 - メチル - フェニルアミノ ) - [ 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸、
  - ・ ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ ) - ( 5 - エトキシカルボニルメチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 2 - クロロ - 4 - メチル - フェニルアミノ ) - 酢酸、
  - ・ ( 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - ヒドロキシメチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 5 - アセチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - エチル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - n - プロピル - チオフェン - 2 - イル ) - 酢酸、
  - ・ ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - [ ( 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ) ] - 酢酸、
  - ・ ( 3 - クロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - メルカプトメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸、



【 0 0 3 8 】

【 化 2 6 】

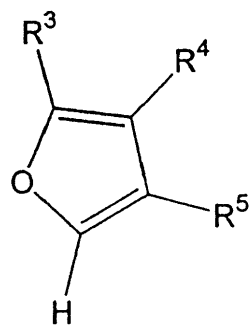


III

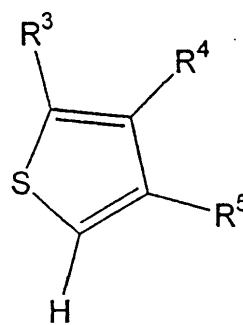
(式中、 $R^2$  は上記に定義された通りである。)  
 で表わされるグリオキシル酸誘導体及び一般式 (IV - A) で表わされるフラン又は一般式 (IV - B) で表わされるチオフエン

【 0 0 3 9 】

【 化 2 7 】



IV-A



IV-B

(式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は上記に定義された通りである。)  
 と酸の作用下に反応させることを特徴とする方法(これも同様に本発明の対象である。)  
 によって得られる。フラン誘導体 (IV - A) を使用する場合、生成物として一般式 (I - A) で表わされる対応するアミノ - フラン - 2 - イル - 酢酸 - 誘導体が得られ、これに対してチオフエン誘導体 (IV - B) を使用した場合、本発明の3成分反応の生成物として一般式 (I - B) で表わされる対応するアミノ - チエン - 2 - イル - 酢酸 - 誘導体得られる。

【 0 0 4 0 】

フラン酢酸 (IV - A) 及びチエニル酢酸 (IV - B)、すなわち一般式 (IV) で表わされる化合物 ( $R^2$  はHである。)の製造に、反応成分グリオキシル酸を好ましくはその水和物の形で使用する。

【 0 0 4 1 】

本発明の方法は、少量の無機酸又は特に有機酸の存在下に、たとえばトリフルオロ酢酸の存在下に好ましくは(出発化合物 (II) に対して) 約 1 ~ 10 モル%の触媒量で行うことができる。一般式 (III) で表わされるグリオキシル酸誘導体としてグリオキシル酸それ自体(すなわち  $R^2 = H$  の化合物 (III)) 又はその水和物を約 1.01 ~ 1.5、好ましくは 1.05 ~ 1.25 モル当量(化合物 (II) に対して)の小過剰で使用する場合、反応を酸又はその他の試薬の添加なしに、好ましくは有機溶剤、たとえばアセトニトリル中に出発化合物 (II)、(III) 及び (IV - A) 又は (IV - B) の単なる混合によって、ついで 0 ~ 100 の温度での攪拌によって 場合により一槽処理としても 実施することができる。同様に、フラン誘導体 (IV - A) 又はチオフエン誘導体 (IV - B) をたとえば 1.5 ~ 4.5 モル当量、特に 2.5 ~ 3.5 モル当量(出発化合物 (II) に対して)の過剰で使用するのが有利である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 2 】

出発化合物の一般式 ( I ) で表わされる本発明の化合物への可能なかぎり完全な反応を達成するために、本発明の 3 成分反応に関して 8 時間 ~ 約 1 8 時間、特に 1 4 時間の反応時間が好ましい。

## 【 0 0 4 3 】

あるいは本発明の 3 成分反応をマイクロ波の照射下を実施することができる。この場合反応時間を著しく完全な反応のために数分に、たとえば 0 . 5 分 ~ 5 分に短縮することができる。この処理の実施にあたり、反応温度を好ましくは 1 5 ~ 6 0 で、特に約 5 0 で選択する。マイクロ波の照射に、たとえば Firma MLS-GmbH の Labor-Mikrowelle ( D - 8 8 2 9 9 LeutKirch, Auenweg 37, ドイツ )、Modell MLS ETHOS 600 ( 出力約 8 0 0 W ) が適当である。当該反応はたとえば加圧安定なテフロン ( 登録商標 ) 容器中で行うのが好ましい。

## 【 0 0 4 4 】

本発明の方法を半 - 又は完全自動形態で本発明の一般式 ( I ) で表わされる化合物のグループの並行合成法 ( Parallelsynthese ) として実施することができる。この方法を用いて及び化合物 ( I I )、( I I I ) 及び ( I V - A ) 又は ( I V - B ) の反応によって、サブスタンスライブラリーはまた “ 化合物の配置 ( array of compounds ) ” に応じて構成することができる。このサブスタンスライブラリーは化合物 ( I I )、( I I I ) 及び ( I V - A ) 又は ( I V - B ) の反応の反応生成物であるライブラリー構成メンバーを個々の純粋な化合物として含有する。これらのサブスタンスライブラリーによってたとえば医薬スクリーニングをオートマチック形式での 1 種以上のインピトロ - スクリーニング法で実施することができる。

## 【 0 0 4 5 】

本発明の方法で使用される一般式 ( I I ) で表わされるアミン、一般式 ( I I I ) で表わされるグリオキシル誘導体、一般式 ( I V - A ) で表わされるフラン誘導体及び一般式 ( I V - B ) で表わされるチオフェン誘導体は市場で入手することができるか ( Acros, Gee l ; Avocado, Port of Heysham ; Aldrich, Deisenhofen ; Fluka, Seelze ; Lancaster, Mue lheim ; Maybridge, Tintagel ; Merck, Darmstadt ; Sigma, Deisenhofen ; TCI, Japan ) 又は当該技術水準で通常公知の方法にしたがって製造することができる。

## 【 0 0 4 6 】

一般式 ( I ) で表わされる本発明の化合物をそれ自体として及び塩として単離することができる。一般式 ( I ) で表わされる本発明の化合物は通常上記の本発明の方法にしたがって反応を行い、ついで慣用の後処理を行った後に得られる。このようにして得られた又はその場で単離せずに形成された、一般式 ( I ) で表わされる化合物をたとえば無機酸又は有機酸と、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸又はアスパラギン酸と反応させることによって対応する塩に移行させることができる。一般式 ( I ) で表わされる化合物が酸、特にカルボン酸である場合、塩形成を生理学的許容し得る塩基、たとえば  $\text{NaHCO}_3$  又は炭酸ナトリウムの添加によって生じさせることができる。カルボン酸の場合、特にナトリウム塩の形成が好ましい。形成される塩は特に塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩及びグルタミン酸塩である。特に好ましい塩酸塩形成は、また適当な有機溶剤、たとえばブタン - 2 - オン ( メチルエチルケトン ) 中に溶解された塩基にトリメチルシリルクロライド ( T M S C I ) を添加して、好ましくは水の存在下に生じさせることができる。

## 【 0 0 4 7 】

一般式 ( I ) で表わされる化合物が本発明の製造方法においてラセミ化合物として又はその種々の対掌体及び ( 又は ) ジアステレオマー混合物として得られる限り、この混合物を当該技術水準で周知の方法にしたがって分離することができる。適当な方法は殊にクロマトグラフィー分離法、特に常圧又は高められた圧力下での液体クロマトグラフィー法、好

10

20

30

40

50

ましくはMPLC-及びHPLC-法、並びに分別結晶法である。その際特に個々の対掌体をキラル相でのHPLCによって又はキラル酸、たとえば(+)-酒石酸、(-)-酒石酸又は(+)-10-カンファースルホン酸を用いて、あるいはそれが酸である場合に限りキラル塩基、たとえばブルシン又は(-)-エフェドリンを用いて形成されたジアステレオマー塩の結晶化によって相互に分離することができる。

【0048】

更に、本発明の対象は少なくとも1個の上記定義された一般式Iで表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩、特に塩酸塩を含有する医薬である。本発明の医薬は少なくとも1個の上記典型的な化合物それ自体又はその薬学的に許容し得る塩として及び場合によりその他の有効物質又は助剤を含有するのが好ましい。

10

【0049】

この本発明の医薬は痛みの状態、たとえば急性痛、慢性痛又は神経障害性痛の治療に使用されるのが好ましい。本発明の医薬は偏頭痛、炎症反応及び(又は)アレルギー反応、鬱病、薬物乱用及び(又は)アルコール乱用、胃炎、下痢、尿失禁、心臓血管系疾患、呼吸器系疾患、咳、精神疾患、神経変性障害、癲癇、統合失調症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血、脳梗塞、高められたアミノ酸レベルに起因する精神病、卒中発作、脳浮腫、中枢神経系の供給不足状態、低酸素症、無酸素症、AIDS-痴呆症、脳炎、ツレット症候群、周産期仮死の治療に又は抗不安に使用することができることも分かった。

【0050】

本発明のもう一つの対象は、少なくとも1種の一般式(I-A)で表わされるアミノフラン-2-イル-酢酸-誘導体又は一般式(I-B)で表わされるアミノ-チエン-2-イル-酢酸-誘導体を、痛み、偏頭痛、炎症反応及び(又は)アレルギー反応、鬱病、薬物乱用及び(又は)アルコール乱用、胃炎、下痢、尿失禁、心臓血管系疾患、呼吸器系疾患、咳、精神疾患、神経変性障害、癲癇、精神分裂病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血、脳梗塞、高められたアミノ酸レベルに起因する精神病、卒中発作、脳浮腫、中枢神経系の供給不足状態、低酸素症、無酸素症、AIDS-痴呆症、脳炎、ツレット症候群、周産期仮死の治療用医薬又は抗不安用医薬の製造に使用する方法にもある。

20

【0051】

さらに少なくとも1種の上記の定義された式(I)で表わされる化合物それ自体又はその薬学的に許容し得る塩のうちの1つ及び1種以上の薬学的助剤を含有する薬学的調合物も本発明の対象である。

30

【0052】

本発明の医薬及び薬学的調合物は液状形、半固形又は固形として及びたとえば注射用溶液、滴剤、液剤、シロップ、懸濁液、スプレー、顆粒、錠剤、ペレット、パッチ、カプセル、プラスター、坐薬、軟膏、クリーム、ローション、ゲル、エマルジョン又はエアゾールの形で存在し、投与され、そして少なくとも1種の本発明の一般式(I)で表わされる化合物と共にガレヌス形(galenischer Form)に応じて医薬用助剤、たとえば担体材料、増量剤、溶剤、希釈剤、界面活性剤、染料、保存剤、砕解剤、潤滑剤、滑沢剤、香料及び(又は)結合剤を含有することができる。これらの助剤はたとえば：水、エタノール、2-プロパノール、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グルコース、フルクトース、ラクトース、サッカロース、デキストロース、メラース(melasse)、デンプン、化工デンプン、ゼラチン、ソルビトール、イノシトール、マンニトール、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテート、シェラック、セチルアルコール、ポリビニルピロリドン、パラフィン、ロウ、天然及び合成ゴム、アラビアゴム、アルギナート、デキストラン、飽和及び不飽和脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、食用油、ゴマ油、ヤシ油、ピーナッツ油、大豆油、レシチン、乳酸ナトリウム、ポリオキシエチレン-及

40

50

び - プロピレン - 脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビン酸、安息香酸、クエン酸、アスコルビン酸、タンニン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、二酸化ケイ素、酸化チタン、二酸化チタン、硫酸マグネシウム、硫酸亜鉛、硫酸カルシウム、炭酸カリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、タルク、カオリン、ペクチン、クロスポビドン、寒天及びベントナイトであってよい。

【 0 0 5 3 】

助剤の選択及びその使用される量は、その医薬が経口、皮下、非経口、静脈内、腔内、肺内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔内、パッカル、直腸又は局所に、たとえば皮膚の、粘膜の及び眼の感染媒体に投与されねばならないかどうかに依存する。経口投与に、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、滴剤、液剤及びシロップの形の製剤、非経口、外用及び吸入投与に、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物並びにスプレーの形の製剤が適当である。場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下にデポ剤としての、溶解された形での又は硬膏剤としての本発明の一般式 ( I ) で表わされる化合物は、適当な経皮投与剤である。直腸、経粘膜 (transmucosal)、非経口、経口又は経皮投与可能な製剤形から、本発明の一般式 ( I ) で表わされる化合物を徐放することもできる。

10

【 0 0 5 4 】

本発明の医薬及び薬学的調合物の製造は薬学的調合物の技術分野で周知の剤、装置、方法及び処理を用いて行われる。たとえばこれは " Remington's Pharmaceutical Sciences " , Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), 特に Teil 8, Kapitel 76-93 に記載されている。

20

【 0 0 5 5 】

たとえば固形製剤、たとえば錠剤に関して、医薬有効物質、すなわち一般式 ( I ) で表わされる化合物又はその薬学的に許容し得る塩を薬学的担体、たとえば慣用の錠剤賦形剤、たとえばトウモロコシデンプン、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウム又はゴム (gummi)、及び薬学的希釈剤、たとえば水と固形の既成調合物を形成するために混合する。この既成調合物は本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を均一に分散して含有する。この場合均一な分散とは、有効物質を均一に既成調合物全体にわたって分散することを意味するので、この調合物をそのまま同様に有効な単位投薬形、たとえば錠剤、ピル又はカプセルに小分けすることができる。ついで固形の既成調合物を単位投薬形に小分けする。本発明の医薬又は本発明の調合物の錠剤又はピルは遅延された遊離の投薬形を調製するために積層されるか又は別の方法で配合されていてよい。適当な積層剤は特にポリマー酸及びポリマー酸と材料、たとえばシェラック、セチルアルコール及び (又は) セルロースアセテートとの混合物である。

30

【 0 0 5 6 】

患者に投与すべき有効物質の量は変化し、患者の体重、年齢及び病歴、並びに投与の種類、症状及び疾患の重さに依存する。通常、本発明の一般式 ( I ) で表される化合物少なくとも 1 種を、患者の体重 1 k g あたり 0 . 1 ~ 5 0 0 0 m g 、特に 1 ~ 5 0 0 m g 、好ましくは 2 ~ 2 5 0 m g 投与する。

40

【 0 0 5 7 】

以下の実施例で本発明を更に詳細に説明するが、これによって本発明は限定されない。

【 0 0 5 8 】

実施例

準備

使用される化学物質及び溶剤は次の製造業者のうちの 1 つから市場で入手できる : Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Muelheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen又はTCl, Japan) 又は当該技術水準で通常公知の方法にしたがって合成することができる。

【 0 0 5 9 】

50

薄相クロマトグラフィー試験はHPTLC - 既製板、シリカーゲル60F254 (製造元: E. Merck社、Darmstadt) で実施した。

【0060】

E S I - マススペクトルをLCQ Classic Mass Spectrometer (Finnigan社) を用いて実施し、<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルをBruker社の300-MHz-Advance-DPX-300-NMR-装置又は600-MHz-Advance-DPX-600-NMR-装置を用いて実施する。

【0061】

一般的処理工程1 (AAV1)

ネジ付きガラスからなる丸底小管 (直径16mm、長さ125mm) は磁気攪拌器を備え、隔壁のあるネジふたで自動的に密閉する。小管をロボター (Roboter) によって20に調節された攪拌ブロック中に置く。ついで下記の試薬をロボターによってピペット添加する:

アセトニトリル中にトリフルオロ酢酸 (0.1M) 及びアミン成分II (それぞれ0.1M) を有する溶液1ml;

アセトニトリル中にグリオキシル酸誘導体 (III) を有する0.11M溶液1ml;

アセトニトリル中にフラン (IV-A) - 又はチオフェン (IV-B) - 誘導体を有する0.3M溶液1ml。

【0062】

反応混合物を40で攪拌ブロック中で600分間攪拌する。その後反応溶液を濾過する。その際小管を2回それぞれ1.5mlの7.5% NaHCO<sub>3</sub> - 溶液で洗浄する。

【0063】

プローブの棚を手動で後処理装置上に置く。反応混合物に渦動器上で酢酸エチル2mlを添加し、振とうさせる。相境界を形成させるために、遠心分離機中で短時間遠心分離する。相境界を光学的に検出し、有機相をピペット採取する。次の工程で水相に新たに酢酸エチル2mlを添加し、振とうし、遠心分離し、有機相をピペット採取する。一緒にされた有機相を (粒状) MgSO<sub>4</sub> 2.4gを介して乾燥させる。溶剤を減圧遠心分離機で除去する。

【0064】

各プローブをESI-MS及び (又は) NMRで分析する。

【0065】

自動合成によってすべてのプローブの同一処理及び極めて一定な反応操作が保証される。

【0066】

合成され、単離された化合物を表1中に示す。

【0067】

表1

【0068】

【表1】

10

20

30



表 1

例 番号	化合物	計 算 分 子 量	測 定 分 子 量
1	(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-酢酸	323.32	323.9; 278.1(M-CO <sub>2</sub> )
2	(5-プロモピリミジン-2-イルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	358.21	356.9/359.0
3	5-[カルボキシ-(3,5-ジクロロピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	373.19	372.9/374.9
4	5-[カルボキシ-(3,5-ジプロモピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	462.1	460.7/462.8 /464.8
5	5-[カルボキシ-(3,5-ジプロモ-6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	476.13	474.9/476.9 /478.8
6	(3,5-ジプロモ-6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸	420.06	420.9/422.9
7	(3,5-ジクロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-酢酸	317.19	316.9/318.9
8	(2,4-ジプロモ-5-メチル-フェニルアミノ)-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-酢酸	419.14	420.8/422.8
9	(4-メチル-チオフェン-2-イル)-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-酢酸	293.3	293.9; 248.2(M-CO <sub>2</sub> )
10	(3,5-ジクロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸	287.1	286.9/289.0
11	(3,5-ジプロモピリジン-2-イルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸	376.01	376.9/378.9
12	(3,5-ジプロモ-6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸	390.04	390.9/392.9
13	(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸	320.65	320.9/322.9
14	(5-プロモピリミジン-2-イルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸	298.1	297.0/299.0
15	5-[(3,5-ジクロロ-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	386.23	385.9/387.9
16	(5-ヒドロキシ-4-フェニルアゾ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸エチルエステル	415.47	416.0

10

20

30

【 0 0 6 9 】

【 表 2 】

40

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
17	3-[[エトキシカルボニル-(4-エトキシカルボニル-5-メチル-フラン-2-イル)-メチル]-アミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル	393.39	393.9
18	5-[(4-シアノ-5-メチルスルファニル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	392.43	392.9
19	5-[(4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	346.34	346.9
20	5-[(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	444.71	443.9/445.9
21	5-[(4-シアノ-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	356.37	357.0
22	(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-(5-ヒドロキシ-4-フェニルアゾ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-酢酸エチルエステル	385.37	386.0
23	(4-シアノ-5-メチルスルファニル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸エチルエステル	336.36	336.9
24	(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸エチルエステル	388.64	387.9/389.9
25	(3,5-ジクロロ-フェニルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸エチルエステル	344.19	344.0/346.0
26	(5-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸エチルエステル	419.92	420.0
27	(2,4-ジブromo-フェニルアミノ)-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-酢酸	405.11	(M-CO <sub>2</sub> ) 358.2/360.2 /362.2
28	(5-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	325.81	326.0

10

20

30

【 0 0 7 0 】

【 表 3 】

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
29	(2-エチル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	305.39	306.0
30	(4-sec-ブチル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	333.44	334.1
31	(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-酢酸	361.33	362.0/316.2 (M-CO <sub>2</sub> )
32	(2-イソプロピル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	319.42	320.1
33	(2,4-ジブromo-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	435.14	(M-CO <sub>2</sub> ) 390.0/392.0
34	(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	333.44	334.0
35	(5-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	391.87	392.0/394.0
36	(2-エチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	371.45	372.1
37	(4-sec-ブチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	399.5	400.1
38	[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル)-(2-イソプロピル-フェニルアミノ)-酢酸	385.48	386.2
39	(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	399.5	400.1
40	5-[エトキシカルボニル-(4-ヨード-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	443.23	442.1/444.0 /445.0
41	5-[(4-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	365.81	366.1/368.1
42	5-[エトキシカルボニル-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	409.43	408.3/410.2
43	5-[エトキシカルボニル-(4-ヨード-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	457.26	456.2/458.0 /459.1

10

20

30

【 0 0 7 1 】

【 表 4 】

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
44	5-[(2-クロロ-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	365.81	366.1/367.0 /368.1
45	5-[(4-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	379.83	380.1/382.1
46	5-[(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	383.8	384.1/385.0
47	5-[エトキシカルボニル-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	423.46	422.4/424.2
48	5-[(2,3-ジクロロ-フェニルアミノ)-エトキシカルボニル-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	400.25	400.0/402.0
49	(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-(4-ヨード-フェニルアミノ)-酢酸エチルエステル	401.19	402.2
50	(2,4-ジクロロ-フェニルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸エチルエステル	344.19	344.2/346.2
51	(4-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸エチルエステル	323.77	324.3
52	(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-酢酸エチルエステル	367.4	368.3
53	(2,3-ジクロロ-フェニルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸エチルエステル	344.19	344.1/346.1
54	(2,3-ジクロロ-フェニルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸エチルエステル	314.16	314.4/316.3
55	5-[カルボキシ-(3,5-ジブromo-6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	462.1	460.9/462.9 /464.9
56	(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-(ピラジン-2-イルアミノ)-酢酸	279.31	280.0
57	(3,5-ジブromo-ピリジン-2-イルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	436.13	436.8/438.8

10

20

30

【 0 0 7 2 】

【 表 5 】

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
58	(3,5-ジブromo-6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	450.15	448.9/450.8 /452.8
59	5-[(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-カルボキシメチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	402.63	(M-CO <sub>2</sub> ) 356.4/358.4 /360.3
60	5-[カルボキシ-(4-シアノ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	314.29	(M-CO <sub>2</sub> ) 269.4
61	5-[カルボキシ-(3,5-ジクロロ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	358.17	358.0/360.0 (M-CO <sub>2</sub> ) 312.4
62	5-[カルボキシ-(2-フェノキシ-フェニルアミノ)-メチル]-2,4-ジメチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	409.43	410.1(M-CO <sub>2</sub> ) 364.4
63	5-[(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-カルボキシメチル]-2,4-ジメチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	430.68	(M-CO <sub>2</sub> ) 384.3/386.2 /388.2
64	5-[カルボキシ-(4-シアノ-フェニルアミノ)-メチル]-2,4-ジメチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	342.35	(M-CO <sub>2</sub> ) 297.4
65	5-[カルボキシ-(3,5-ジクロロ-フェニルアミノ)-メチル]-2,4-ジメチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	386.23	(M-CO <sub>2</sub> ) 340.3/342.3
66	5-[(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-カルボキシメチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	416.65	418.0(M-CO <sub>2</sub> ) 370.4/372.3
67	5-[カルボキシ-(4-シアノ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	328.32	(M-CO <sub>2</sub> ) 283.4
68	5-[カルボキシ-(3,5-ジクロロ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	372.2	372.0/374.0 (M-CO <sub>2</sub> ) 326.3
69	(5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-(4-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル)-酢酸	293.32	294.5

10

20

30

【 0 0 7 3 】

【 表 6 】

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
70	(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-(3-メチル-チオフェン-2-イル)酢酸	360.66	(M-CO <sub>2</sub> ) 314.4/316.3 /318.3
71	(4-シアノフェニルアミノ)-(3-メチル-チオフェン-2-イル)酢酸	272.32	(M-CO <sub>2</sub> ) 227.4
72	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(3-メチル-チオフェン-2-イル)酢酸	316.2	(M-CO <sub>2</sub> ) 270.4/272.4
73	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-フラン-2-イル酢酸	286.11	286.3/288.3 (M-CO <sub>2</sub> ) 240.6/242.5
74	[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル)-(4-フェノキシフェニルアミノ)酢酸エチルエステル	463.55	464.0
75	(5-エトキシカルボニルメチル-チオフェン-2-イル)-(5-ヒドロキシ-4-フェニルアゾ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)酢酸エチルエステル	457.5	458.0
76	{5-[1-(4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-3-メトキシ-2-オキソ-プロピル]-チオフェン-2-イル}酢酸エチルエステル	362.4	363.0
77	(4-エチルフェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)酢酸	305.39	306.1, (M-CO <sub>2</sub> ) 260.2
78	(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)酢酸	325.81	326.0/328.0 , (M-CO <sub>2</sub> ) 280.2
79	(4-クロロフェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)酢酸	311.78	311.9/314.0 , (M-CO <sub>2</sub> ) 266.1
80	(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-o-トリルアミノ酢酸	291.36	292.1, (M-CO <sub>2</sub> ) 246.2

10

20

30

【 0 0 7 4 】

【 表 7 】

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
81	5-[カルボキシ-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	405.75	(M-CO <sub>2</sub> ) 360.2/362.1
82	5-[カルボキシ-(2-クロロ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	337.75	338.0, (M-CO <sub>2</sub> ) 292.2
83	5-[カルボキシ-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	355.74	356.8/358.9, (M-CO <sub>2</sub> ) 310.2/312.2
84	5-[カルボキシ-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	355.74	(M-CO <sub>2</sub> ) 310.2/312.2
85	5-[カルボキシ-(2,3-ジクロロ-フェニルアミノ)-メチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	372.2	(M-CO <sub>2</sub> ) 310.2/312.2
86	(2,4-ジクロロ-フェニルアミノ)-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-酢酸	316.2	(M-CO <sub>2</sub> ) 270.3/272.3
87	(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-酢酸	349.75	(M-CO <sub>2</sub> ) 304.4/306.3
88	(2,4-ジクロロ-フェニルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸	286.11	286.3/288.1, (M-CO <sub>2</sub> ) 240.4/242.4
89	(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-フラン-2-イル-酢酸	319.66	(M-CO <sub>2</sub> ) 274.5/276.5
90	(4-ヨード-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	403.23	403.9, (M-CO <sub>2</sub> ) 358.1
91	(2,4-ジクロロ-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	346.23	(M-CO <sub>2</sub> ) 300.2/302.1
92	(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	379.78	(M-CO <sub>2</sub> ) 334.1/336.1
93	(2-クロロ-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	311.78	312.0/314.0, (M-CO <sub>2</sub> ) 366.2/368.2
94	(4-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	325.81	326.0/328.0, (M-CO <sub>2</sub> ) 280.2/282.2

10

20

30

【 0 0 7 5 】

【 表 8 】

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
95	(2-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	329.77	330.0 (M-CO <sub>2</sub> ) 284.2/286.2
96	(2-クロロ-4-メチル-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	325.81	326.0/328.0 , (M-CO <sub>2</sub> ) 280.2
97	(2,3-ジクロロ-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	346.23	(M-CO <sub>2</sub> ) 300.2/302.1
98	[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-[4-ヨード-フェニルアミノ]-酢酸	469.29	470.1/471.7
99	(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	445.84	446.7/447.6 (M-CO <sub>2</sub> ) 400.6/401.5
100	(4-クロロ-2-メチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	391.87	392.5/393.4
101	(2-クロロ-4-メチル-フェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	391.87	392.2/394.8
102	(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-(5-エトキシカルボニルメチル-チオフェン-2-イル)-酢酸	421.82	(M-CO <sub>2</sub> ) 376.4/378.4
103	(4-アセチル-3,5-ジメチル-フラン-2-イル)-(2-クロロ-4-メチル-フェニルアミノ)-酢酸	335.78	(M-CO <sub>2</sub> ) 290.3/292.2
104	(4-アセチル-3,5-ジメチル-フラン-2-イル)-(2,3-ジクロロ-フェニルアミノ)-酢酸	356.2	(M-CO <sub>2</sub> ) 310.3/312.2
106	(3,5-ジクロロ-フェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチル-フラン-2-イル)-酢酸	346.23	345.9/347.9 ; 300.0/302.0 (M-CO <sub>2</sub> )
113	(3-クロロ-フェニルアミノ)-(5-メルカプトメチル-フラン-2-イル)-酢酸	297.8	297.9(MH)
114	(3,4-ジクロロ-フェニルアミノ)-(5-メルカプトメチル-フラン-2-イル)-酢酸	332.2	332.0(MH)

10

20

30

### 一般的処理工程 2 ( A A V 2 )

3,5-ジクロロアニリン ( 10 mmol )、グリオキシル酸 - 水和物 ( 11 mmol ) 及びフラン誘導体 ( I V - A ) 又はチオフェン誘導体 ( I V - B ) ( 30 mmol ) をアセトニトリル 10 ml 中に溶解させ、14時間40 で攪拌する。反応混合物を蒸発させ、種々の組成のメタノール/水 - 混合物を用いる R P 4 - シリカゲル - M P L C ( Polygo prep 60-130 C4, Macherey-Nagel, 郵便私書箱101352, D-52313 Dueren, ドイツ ) によって及び 0.1% 氷酢酸の添加によって精製する。生成物分画の循環後に、生成物を油状物として単離する。

40

【 0 0 7 6 】

### 一般的処理工程 3 ( A A V 3 ) マイクロ波照射

マイクロ波照射下の反応を Fabrikat MLS ETHOS 600 の Labor-Mikrowelle ( M L S - G m b H 社 ) ( D - 8 8 2 9 9 L e u t k r i c h, A u e n w e g 3 7, ドイツ ) 中で実施する。

【 0 0 7 7 】

合成のために、反応成分 ( I I )、( I I I ) 及び ( I V - A ) 又は ( I V - B ) 並びに

50



溶剤を加圧安定なテフロン（登録商標）容器中に入れる。この容器はテフロン（登録商標）蓋で閉じられ、安全支持台に過剰の圧力の排出のために固定する。反応温度の調節は、合成に使用される同一の溶剤を含有する第二の（登録商標）容器中で行われる。温度調節は内部のガラスファイバー光学機器によって行われ、この機器はクォーツ管中で駆動し、外部で調整コンピューターによって調節される。

## 【0078】

3, 5 - ジクロロアニリン (10 mmol)、グリオキシル酸 - 水和物 (11 mmol) 及びフラン誘導体 (IV - A) 又はチオフエン誘導体 (IV - B) (30 mmol) をアセトニトリル 10 ml 中に溶解させ、マイクロ波中で1分以内に50℃に加熱し、5分間この温度で放置する。マイクロ波照射を調整計算器で調節し、再調整された800ワットの出力で行う。冷却後、容器を氷水中に置き、慎重に開け、溶剤を回転蒸発器で除去する。

10

## 【0079】

精製を種々の組成のメタノール/水 - 混合物を用いる RP4 - シリカゲル - MPLC (Polyoprep 60-130 C4, Macherey-Nagel, 郵便私書箱101352, D-52313 Dueren, ドイツ) によって及び0.1%氷酢酸の添加によって行う。生成物分画の循環後に、生成物を油状物として単離する。

## 【0080】

塩酸塩の製造にブタン - 2 - オン中に粗生成物を溶解させ、氷冷却及び攪拌下で等モル量の水、ついで等モル量の TMSCl を添加する。一晩放置後、沈殿した HCl - 塩を吸引濾取し、乾燥するか又は沈殿を減圧での溶剤の除去によって生じさせる。

20

## 【0081】

次に AAV2 及び3にしたがって製造された化合物のいくつかの<sup>1</sup>H - NMR - データを記載する。NMR - データは600 MHz で得られ、この場合溶剤として d<sub>6</sub> - DMSO を使用する：

下記 NMR - データ中、「Aryl-2-H」、「Aryl-4-H」、「Aryl-6-H」、「Aryl-8-H」及び「Aryl-4-CH」はそれぞれ「アリール-2-H」、「アリール-4-H」、「アリール-6-H」、「アリール-8-H」及び「アリール-4-CH」を意味する。「Thiophen-H」、「Furan-H」及び「Furyl-H」はそれぞれ「チオフエン-H」、「フラン-H」及び「フリル-H」を意味する。そして「breit」は「幅広い」を意味する。

30

(3, 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - (チオフエン - 2 - イル) - 酢酸エチルエステル (115)

## 【0082】

## 【外1】

$\delta = 1,20 \text{ ppm (t, 3H, CH}_3\text{); 4,16 ppm (q, 2H, OCH}_2\text{); 5,65 ppm (d, 1H, } \alpha\text{-CH); 6,65 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,80 ppm (s, 2H, Aryl-2-H 及び Aryl-6-H); 7,10 ppm (m, 1H, Thiophen-H); 7,20 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 7,50 ppm (d, 1H, Thiophen-H).$

40

(4 - プロモフラン - 2 - イル) - (3, 5 - ジクロロ - フェニルアミノ) - 酢酸エチルエステル (116)

## 【0083】

## 【外2】

$\delta = 1,15 \text{ ppm (t, 3H, CH}_3\text{); 4,15 ppm (q, 2H, OCH}_2\text{); 5,50 ppm (d, 1H, } \alpha\text{-CH); 6,60 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,70 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,75 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,80 ppm (s, 2H, Aryl-2-H 及び Aryl-6H); 7,80 ppm (d, 1H, } \alpha\text{-NH).$

50

( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 5 - プロピルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸  
エチルエステル - 塩酸塩 ( 1 1 7 - H C l )

【 0 0 8 4 】

【 外 3 】

$\delta = 0,95$  ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,20 ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,60 ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>);  
2,70 ppm (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,15 ppm (q, 2H, OCH<sub>2</sub>); 4,80 ppm (s, 2H,  $\alpha$ -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>  
und 1H,  $\alpha$ -CH); 5,50 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,40 ppm (d, 1H, Thiophen-  
H); 6,40 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,72 ppm (s, 2H, Aryl-2-H及び Aryl-6-H).

10

( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - ( 3 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸エ  
チルエステル ( 1 1 8 )

【 0 0 8 5 】

【 外 4 】

$\delta = 1,15$  ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,20 ppm (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>-Thiophen); 4,10 ppm (q,  
2H, OCH<sub>2</sub>); 5,50 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,65 ppm (s, 2H, Aryl-2-H及び Aryl-  
6H); 6,80 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 7,28 ppm (d, 1H, Thiophen-H).

20

( 5 - t - ブチルフラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸  
( 1 1 9 )

【 0 0 8 6 】

【 外 5 】

$\delta = 1,22$  ppm (s, 9H, *tert*-Bu); 5,24 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 5,99 ppm (d, 1H,  
Furan-H); 6,26 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,54 ppm (s, 1H, Aryl-4-CH); 6,73  
ppm (s, 2H, Aryl-2H及び Aryl-6H); 8,27 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH); 13,80 ppm (s  
(breit), 1H, CO<sub>2</sub>H).

30

( 5 - t - ブチルフラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - 酢酸 -  
塩酸塩 ( 1 1 9 - H C l )

【 0 0 8 7 】

【 外 6 】

$\delta = 1,25$  ppm (s, 9H, *tert*-Butyl); 5,30 ppm (m, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,00 ppm (d, 1H,  
Furyl-H); 6,30 ppm (d, 1H, Furyl-H); 6,65 ppm (m, 1H,  $\alpha$ -NH); 6,70 ppm (s,  
1H, Aryl-H); 6,75 ppm (s, 2H, Aryl-H).

40

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - [ 5 - ( メチルスルファニル ) メチル - フラン -  
2 - イル ] - 酢酸 ( 1 0 6 )

【 0 0 8 8 】

【 外 7 】

$\delta = 2,02$  ppm (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 3,69 ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 5,30 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,22 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,37 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,63 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,73 ppm (s, 2H, Aryl-2-H及びAryl-4H); 6,79 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH); 13,17 ppm (s (breit), 1H, CO<sub>2</sub>H).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - [ 5 - ( メチルスルファニル ) メチル - フラン - 2 - イル ] - 酢酸 - 塩酸塩 ( 1 0 6 - H C l )

【 0 0 8 9 】

10

【 外 8 】

$\delta = 2,08$  ppm (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,50 ppm (2, 2H, CH<sub>2</sub>S); 3,70 ppm (s, 2H,  $\alpha$ -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 5,37 ppm (m, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,25 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,40 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,80 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,78 ppm (s, 2H, Aryl-2-H 及び Aryl-6-H).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 5 - メチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸 - ナトリウム塩 ( 1 0 6 - N a )

【 0 0 9 0 】

20

【 外 9 】

$\delta = 2,99$  ppm (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 3,65 ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 4,45 ppm (m, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,10 ppm (m, 3H, Aryl-H); 6,45 ppm (m, 1H,  $\alpha$ -NH); 6,50 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,55 ppm (d, 2H, Thiophen-H).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - [ ( 5 - ( フラン - 2 - イルメチルスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸 ( 1 2 2 )

【 0 0 9 1 】

30

【 外 1 0 】

$\delta = 3,68$  ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 3,73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 5,33 (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 5,72 ppm (m, 1H, Furan-H); 6,26 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,27 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,36 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,39 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,64 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,74 ppm (s, 2H, Aryl-2-H及びAryl-6-H); 7,55 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH); 13,23 ppm (s (breit), 1H, CO<sub>2</sub>H).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - [ ( 5 - ( フラン - 2 - イルメチルジスルファニルメチル ) - フラン - 2 - イル ] - 酢酸 ( 1 2 0 )

【 0 0 9 2 】

40

【 外 1 1 】

$\delta = 3,73$  ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 3,80 ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 5,35 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,24 ppm (m, 1H, Furan-H); 6,24 (d, 1H, Furan-H); 6,30 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,38 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,43 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,43 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,74 ppm (s, 2H, Aryl-2-H及びAryl-6-H); 7,58 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH); 13,20 ppm (s (breit), 1H, CO<sub>2</sub>H).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 5 - メチルジスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - 酢酸 ( 1 2 1 )

10

【 0 0 9 3 】

【 外 1 2 】

$\delta = 2,08$  ppm (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 3,96 ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 5,30 (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,32 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,41 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,61 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,73 ppm (s, 2H, Aryl-2-H及びAryl-6-H); 8,25 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH); 13,19 ppm (s (breit), 1H, CO<sub>2</sub>H).

( 5 - アセチルスルファニルメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - 酢酸 ( 1 1 0 )

20

【 0 0 9 4 】

【 外 1 3 】

$\delta = 2,35$  ppm (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 4,13 ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>S); 5,28 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,24 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,35 (d, 1H, Furan-H); 6,63 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,71 ppm (s, 2H, Aryl-2-H及びAryl-6-H); 8,29 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH); 13,13 ppm (s (breit), 1H, CO<sub>2</sub>H).

( 5 - アセトキシメチル - フラン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - 酢酸 ( 1 2 3 )

30

分子量 ( 計算値 ) : 3 5 8 . 1 8 g / モル ; 測定値 3 5 6 . 0

【 0 0 9 5 】

【 外 1 4 】

$\delta = 2,05$  ppm (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 5,00 ppm (s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 5,20 ppm (m, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,40 - 6,50 ppm (m, 2H, Furyl-H); 6,60 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,65 ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,80 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH).

更に A A V 2 及び A A V 3 にしたがって製造された化合物を表 2 に記載する。

40

【 0 0 9 6 】

表 2

【 0 0 9 7 】

【 表 9 】

表2

例番号	化合物	計算分子量	測定分子量
106	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチルフラン-2-イル)-酢酸	412.3	410.2(M-H) 366.2 (M-CO <sub>2</sub> )
107	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メルカプトメチルフラン-2-イル)-酢酸	332.2	330.1(M-H) 286.1(M-CO <sub>2</sub> )
108	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルチオフェン-2-イル)-酢酸	316.2	314.0(M-H) 270.2(M-CO <sub>2</sub> )
109	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-酢酸	332.2	331.9(M-H) 286.1(M-CO <sub>2</sub> )
110	(5-アセチルスルファニルメチルフラン-2-イル)-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-酢酸	374.2	372.3(M-H) 327.6(M-CO <sub>2</sub> )
111	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-エチルチオフェン-2-イル)-酢酸	330.2	328.0(M-H) 284.2(M-CO <sub>2</sub> )
112	(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-n-プロピルチオフェン-2-イル)-酢酸	344.3	342.0(M-H) 298.2(M-CO <sub>2</sub> )

10

一般的処理工程4(AAV4)

20

合成はN.A. Petasis等、Tetrahedron (1997), 16463-16470 に記載された合成方法にしたがって行われる。ジクロロメタン50ml中に、グリオキシル酸-水和物10mmolを溶解させ、攪拌下にアニリン-成分(II)10mmol及びフラン-又はチオフェン-誘導体(IV-A)又は(IV-B)のボロン酸10mmolを添加し、一晚室温で攪拌する。沈殿した生成物を吸引濾取し、少量の冷たいジクロロメタンを用いて洗浄し、物質を高圧で乾燥させる。無色の固体が得られる。

【0098】

次にAAV4にしたがって製造された化合物のいくつかの<sup>1</sup>H-NMR-データを記載する。NMR-データは300MHz又は600MHzで得られ、この場合溶剤としてd<sub>6</sub>-DMSOを使用する：

30

(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-チオフェン-3-イル)-酢酸(124)

分子量(計算値): 302.18g/モル; 測定値301.9

【0099】

【外15】

$\delta = 5,25 \text{ ppm (m, 1H, } \alpha\text{-CH)}; 6,65 \text{ ppm (s, 1H, Aryl-H)}; 6,70 \text{ ppm (s, 2H, Aryl-H)}; 7,85 \text{ ppm (m, 1H, } \alpha\text{-NH)}; 7,15 \text{ ppm (d, 1H, Thiophen-H)}; 7,50 - 7,60 \text{ ppm (dd, 2H, Thiophen-H)}; 13,00 \text{ (s (breit), 1H, COOH)}$ .

40

(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(4-メチルチオフェン-2-イル)-酢酸(126)

分子量(計算値): 358.18g/モル; 測定値317.1

【0100】

【外16】

$\delta = 2,20$  ppm (2, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,40 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,65 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,75 ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,90 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -NH); 7,00 - 7,10 ppm (s, 2H, Thiophen-H); 13,30 ppm (s (breit), 1H, COOH).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸 ( 1 2 5 )

分子量 ( 計算値 ) : 3 5 8 . 1 8 g / モル ; 測定値 3 1 6 . 2

【 0 1 0 1 】

【 外 1 7 】

$\delta = 2,40$  ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,40 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,60 - 6,70 ppm (m, 2H,  $\alpha$ -NH 及び Aryl-H); 6,70 ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,90 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,95 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 13,30 ppm (s (breit), 1H, COOH).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸 - ナトリウム塩 ( 1 2 5 - Na )

【 0 1 0 2 】

【 外 1 8 】

$\delta = 2,40$  ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,30 ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,60 - 6,80 ppm (m, 4H,  $\alpha$ -NH und Aryl-H); 6,85 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,90 ppm (d, 1H, Thiophen-H).

( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - 酢酸 ( 1 2 7 )

分子量 ( 計算値 ) : 3 3 6 . 6 3 g / モル ; 測定値 3 3 5 . 7

【 0 1 0 3 】

【 外 1 9 】

$\delta = 5,50$  ppm (d, 1H,  $\alpha$ -CH); 6,65 ppm (s, 1H,  $\alpha$ -NH); 6,70 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,80 ppm (s, 2H, Aryl-H); 7,00 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 7,05 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 13,50 ppm (s (breit), 1H, COOH).

( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 酢酸 - ナトリウム塩 ( 1 2 7 - Na )

【 0 1 0 4 】

【 外 2 0 】

$\delta = 4,55$  ppm (d, 1H,  $\delta$ -CH); 6,55 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,60 ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,75 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,85 ppm (d, 1H, Thiophen-H).

レセプター結合試験 ( NMDA レセプターチャネルのグリシン結合 )

本発明の一般式 ( I ) で表わされる化合物の NMDA - レセプターチャネルのグリシン結合部位への親和性を測定するための試験を、脳膜ホモジネート ( 雄性ウスター系ラットの脳から得られた皮質 - 及び海馬 - 領域のホモジネート ) で実施する ( B.M. Baron 、 B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P. Towers 、 Journal of Pharmacolog

10

20

30

40

50

y and Experimental Therapeutics, (1996), Vol. 279, p. 62)。

【0105】

更に、新たに採取されたラット脳からの皮質 - 及び海馬を調製 (freipraepariert) し、5 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液、0.32 mol/l サッカロース pH 7.4 (10 ml/g 新たな重量 (Frischgewicht)) 中で Potter ホモジナイザー (Braun社、Melsungen、ドイツ、1分間500回転 (Upm) で10回のピストン運動) を用いて氷冷下に均質化し、ついで10分間で1.000gで、4 で遠心分離する。最初の上澄みを集め、沈殿を再度5 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液、0.32 mol/l サッカロース pH 7.4 (5 ml/g 最初の新たに秤量されたラット脳 - 皮質及び海馬) と共に Potter ホモジナイザー (500 Upm で10回のピストン運動) を用いて氷冷下に均質化し、ついで10分間で1.000gで、4 で遠心分離する。生じた上澄みを最初の遠心分離からの上澄みと共に精製し、17.000gで20分間4 で遠心分離する。この遠心分離後の上澄みを捨て、膜沈殿を5 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液 pH 8.0 (20 ml/g 最初の新たな重量) で取り、500 Upm で10回のピストン運動で均質化する。

10

【0106】

ついで膜均質物を1時間4 でインキュベートし、30分間50.000gで、4 で遠心分離する。上澄みを捨て、膜沈殿を有する遠心分離小管をパラフィンフィルムで封じ、24時間 - 20 で凍結させる。翌日、膜沈殿を解凍し、氷冷された5 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液、0.1% サポニン (重量/容量) pH 7.0 (10 ml/g 最初の新たな秤量) で取り、500 Upm で10回のピストン運動で均質化し、ついで20分間50.000gで、4 で遠心分離する。生じた上澄みを捨て、沈殿を小容量で5 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液 pH 7.0 (約2 ml/g 最初の新たな重量) で取り、新たに500 Upm で10回のピストン運動で均質化する。蛋白質含有量の測定後、膜ホモジネートを5 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液 pH 7.0 を用いて10 mg 蛋白質/ml の蛋白質濃度に調整し、アリコート の形で試験を実施するまで凍結する。

20

【0107】

レセプター結合テストのためにアリコート を解凍し、1:10に5 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液 pH 7.0 を用いて希釈し、Potter ホモジナイザーを用いて500 Upm で10回のピストン運動によって氷冷下に均質化し、ついで60分間で55.000gで、4 で遠心分離する。上澄みをデカンテーションし、膜上澄みを氷冷された50 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液 pH 7.0 で蛋白質含有量1 mg/ml に調整し、500 Upm で10回のピストン運動によって氷冷下に均質化し、攪拌下に磁気攪拌器で氷浴中に懸濁液として維持する。この膜ホモジネートから1 ml 調製物につきそれぞれ100 µL をレセプター結合テストで使用する (最終調製物中で1 ml あたり0.1 mg 蛋白質)。

30

【0108】

結合テストで緩衝液として50 mmol/l TRIS - 酢酸塩緩衝液 pH 7.0 並びに放射性リガンドとして1 nmol/l ( $H^3$ ) - MDL 105.519 (Baron B.M.等、(1996)) を使用する。非特異結合の割合をグリシン1 mmol/l の存在下で測定する。

40

【0109】

別の調製物で本発明の化合物を一連の濃度で添加し、放射性リガンドの排除をNMDA - レセプターチャネルのグリシン結合部位でのその特異結合から調べる。それぞれの3倍の調製物を120分かけて4 でインキュベートし、ついで膜ホモジネートに結合する放射性リガンドの測定のために、ガラスファイバーフィルターマット (GF/B) による濾過によって取得する。ガラスファイバーフィルター上に残存する放射能を - カウンター中にシンチレーターの添加後に測定する。

【0110】

NMDA - レセプターチャネルのグリシン結合部位に対する本発明の化合物の親和性を  $IC_{50}$  (その特異結合から放射性リガンドを50%排除する濃度) として質量作用の法則に

50

したがって非線形回帰によって算出し、表3に(Cheng-Prussoff-方程式にしたがって)換算後、 $K_i$ 値(平均値+/-3つの独立した試験の標準偏差)として又は結合した放射性リガンド(いわゆるこれはテストすべき本発明の化合物の $10\mu\text{M}$ 濃度でその特異結合から排除される)の百分率割合として記載する。

【0111】

表3

【0112】

【表10】

表3

例番号及び化合物	NMD-レセプターチャネルのグリシン結合部位	
	$K_i$ ( $\mu\text{mol}$ )	排除 (%, $10\mu\text{mol}$ )
106 (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチルフラン-2-イル)-酢酸		65
106-HCl (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチルフラン-2-イル)-酢酸-塩酸塩		91
106-Na (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルスルファニルメチルフラン-2-イル)-酢酸-ナトリウム	2.980	78
107 (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メルカプトメチルフラン-2-イル)-酢酸		101
109 (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-ヒドロキシメチルチオフェン-2-イル)-酢酸		66
110 (5-アセチルスルファニルメチルフラン-2-イル)-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-酢酸	0.120	104
111 (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-エチルチオフェン-2-イル)-酢酸		44
113 (3-クロロフェニルアミノ)-(5-メルカプトメチルフラン-2-イル)-酢酸		99
114 (3,4-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メルカプトメチルフラン-2-イル)-酢酸		45
119-HCl (5-tert.-ブチルフラン-2-イル)-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-酢酸-塩酸塩		91
120 (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-[5-(フラン-2-イルメチルジスルファニルメチル)-フラン-2-イル]-酢酸	0.470	103
121 (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルジスルファニルメチルフラン-2-イル)-酢酸	0.290	106
123 (5-アセトキシメチルフラン-2-イル)-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-酢酸	5.03	60
125-Na (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルチオフェン-2-イル)-酢酸-ナトリウム塩	5.03	63
126 (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(4-メチルチオフェン-2-イル)-酢酸	15.38	52
127 (5-クロロチオフェン-2-イル)-(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-酢酸	2.57	68
127-Na (3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-クロロチオフェン-2-イル)-酢酸-ナトリウム塩		72

本発明の医薬の薬学的調合物

(3,5-ジクロロフェニルアミノ)-(5-メチルジスルファニルメチルフラン-2-イル)-酢酸(121)の塩酸塩1gを注射用水1Lに室温で溶解させ、ついで塩化ナトリウムの添加によって等張条件に調整する。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)		A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/497 (2006.01)		A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06 (2006.01)		A 6 1 P 25/06
C 0 7 D 333/24 (2006.01)		C 0 7 D 333/24
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 409/12 (2006.01)		C 0 7 D 409/12

- (72)発明者 マウル・コリンナ  
ドイツ連邦共和国、アーヘン、オッペンホッフアレー、83-85
- (72)発明者 エングルベルガー・ヴェルナー  
ドイツ連邦共和国、シュトルベルク、ゾンネンヴェーク、1
- (72)発明者 プルツェヴォスニイ・ミヒャエル  
ドイツ連邦共和国、アーヘン、ズーエルモントブラッツ、3

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開平04-283546(JP,A)  
特表2000-514797(JP,A)  
特表2004-503547(JP,A)  
特開昭59-108763(JP,A)  
Liebigs Annalen der Chemie (1985), (3), 566-578

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 307/54  
A61K 31/341  
A61K 31/381  
A61K 31/40  
A61K 31/443  
A61K 31/4436  
A61K 31/497  
A61P 25/04  
A61P 25/06  
C07D 333/24  
C07D 405/12  
C07D 409/12  
CA/REGISTRY(STN)