

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-536967

(P2009-536967A)

(43) 公表日 平成21年10月22日(2009.10.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12	4C063
A61K 31/427 (2006.01)	A61K 31/427	4C076
A61P 27/06 (2006.01)	A61P 27/06	4C086
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/08	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	111
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁)

(21) 出願番号	特願2009-511159 (P2009-511159)	(71) 出願人	390040637 アーラガン インコーポレイテッド A L L E R G A N, I N C O R P O R A T E D アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 612 アーヴィン デュポン ドライ ヴ 2525
(86) (22) 出願日	平成19年5月9日 (2007.5.9)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月13日 (2009.1.13)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/068518	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02007/134085	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成19年11月22日 (2007.11.22)		
(31) 優先権主張番号	60/747,115		
(32) 優先日	平成18年5月12日 (2006.5.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	11/745,317		
(32) 優先日	平成19年5月7日 (2007.5.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

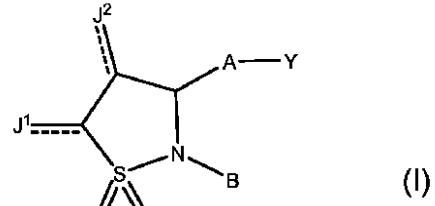
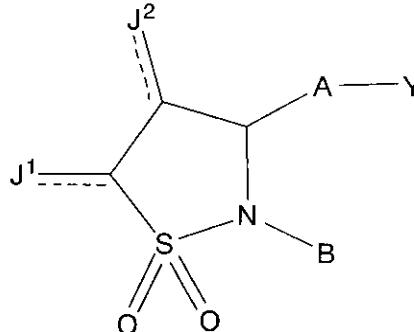
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高眼圧症状治療に有用なイソチアゾリジン類

(57) 【要約】

本明細書においては、
下記の構造(I)を有する化合物、またはその製薬上許容
し得る塩、またはそのプロドラッグを開示する：

【化1】



また、該化合物に関連する治療方法、組成物および医
薬品も開示する。

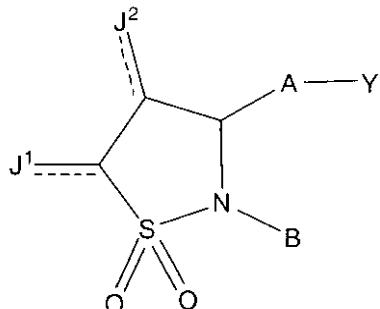
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ

:

【化 1】



10

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターリー-レンまたはヘテロインターリー-レンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得；

J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；または CF_3 であり；そして、

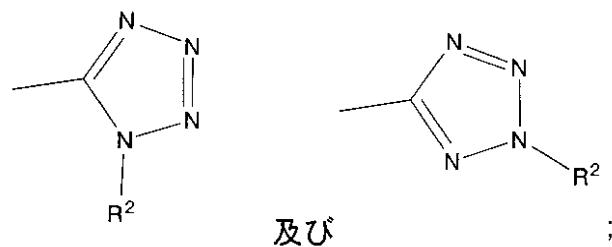
Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【請求項 2】

Yが、 CO_2R^2 、 $CON(R^2)_2$ 、 $CON(OR^2)R^2$ 、 $CON(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $CONH(CH_2CH_2OH)$ 、 CH_2OH 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $CONHSO_2R^2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、下記：

30

【化 2】



(式中、 R^2 は、個々に、H、 C_1-C_6 アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)

40

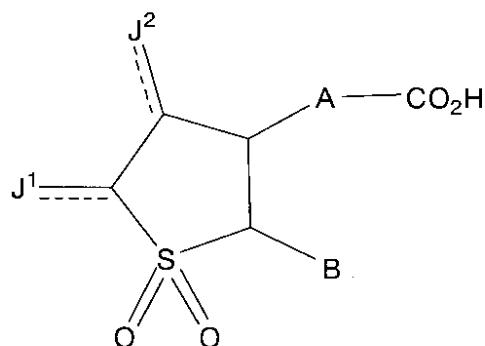
から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ

:

【化3】



10

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 、または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターフェニルまたはヘテロインターフェニルであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得；

J¹およびJ²は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；または CF_3 であり；そして、

Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

20

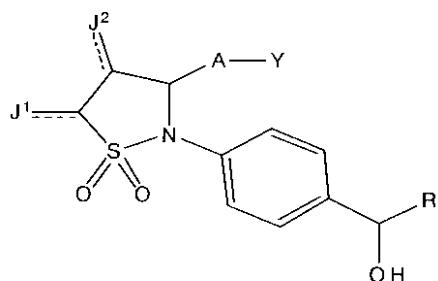
【請求項4】

Bが、置換されたフェニルである、請求項1～2のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

下記の構造を有する請求項1～4のいずれか1項記載の化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化4】



30

(式中、Rは、水素または $C_1 \sim C_{10}$ ヒドロカルビルである)。

【請求項6】

Rが、アルキルである、請求項5記載の化合物。

40

【請求項7】

Aが $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arがインターフェニルまたはヘテロインターフェニルであり、mとnの和が1、2、3または4であり、1個の CH_2 がSまたはOによって置換し得る、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

Aが、 $-(CH_2)_3Ar-$ 、 $-O(CH_2)_2Ar-$ 、 $-CH_2OCH_2Ar-$ 、 $-(CH_2)_2OAr$ 、 $-O(CH_2)_2Ar-$ 、 $-CH_2OCH_2Ar$ 、または $-(CH_2)_2OAr$ であり、Arが单環式インターフェニルである、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

Arが、インターフェニルである、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

50

Arが、インターチアゾリレンである、請求項8記載の化合物。

【請求項11】

Arが、インターチオキサゾリレンである、請求項8記載の化合物。

【請求項12】

Aが、6-ヘキシルである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項13】

Aが、(Z)-6-ヘックス-4-エニルである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項14】

J¹が、Hである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項15】

J²が、Hである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

10

【請求項16】

J²が、Oである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項17】

J²が、OHである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項18】

J²が、Fである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】

J²が、Clである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

20

【請求項20】

J²が、Brである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項21】

J²が、CNである、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項22】

J²が、CF₃である、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項23】

請求項1～22のいずれか1項記載の化合物の、哺乳類の緑内障または高眼圧症の治療用医薬品の製造における使用。

【請求項24】

請求項1～22のいずれか1項記載の化合物を緑内障または高眼圧症の治療のために哺乳類に投与することを含む方法。

30

【請求項25】

請求項1～22のいずれか1項記載の化合物含む組成物、容器、並びに前記組成物を緑内障または高眼圧症の治療のために哺乳類に投与するための使用説明書を含むキット。

【請求項26】

前記組成物が、眼科的に許容し得る液体である、請求項1～22のいずれか1項記載の化合物を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

40

(背景技術)

眼圧降下剤は、術後およびレーザー線維柱帶切除術後の高眼圧症状発現、緑内障のような多くの各種高眼圧症状の治療において、さらに、術前補助薬として有用である。

緑内障は、眼圧上昇に特徴を有する眼の疾患である。その病因に基づき、緑内障は、原発性または続発性として分類されている。例えば、成人における原発性緑内障(先天性緑内障)は、開放隅角または急性もしくは慢性閉塞隅角のいずれかであり得る。続発性緑内障は、ブドウ膜炎、眼球腫瘍または膨化白内障のような先在眼疾患に由来する。

原発性緑内障の根底にある原因は、今のところ未知である。眼圧上昇は、房水流出の障害に基づく。慢性開放隅角緑内障においては、前眼房およびその解剖構造は正常のようであるが、房水の排出が阻害されている。急性または慢性閉塞隅角緑内障においては、前眼

50

房が浅く、濾過胞角が狭窄し、虹彩が小柱網をシュレム管の入口で遮断し得る。瞳孔散大は、虹彩の根元を隅角の前方へ押し得、また、瞳孔ブロックを発生させ得、従って、急性発作が生ずる。狭前眼房角を有する目は、種々の重症度の急性閉塞隅角縁内障発作にかかりやすい。

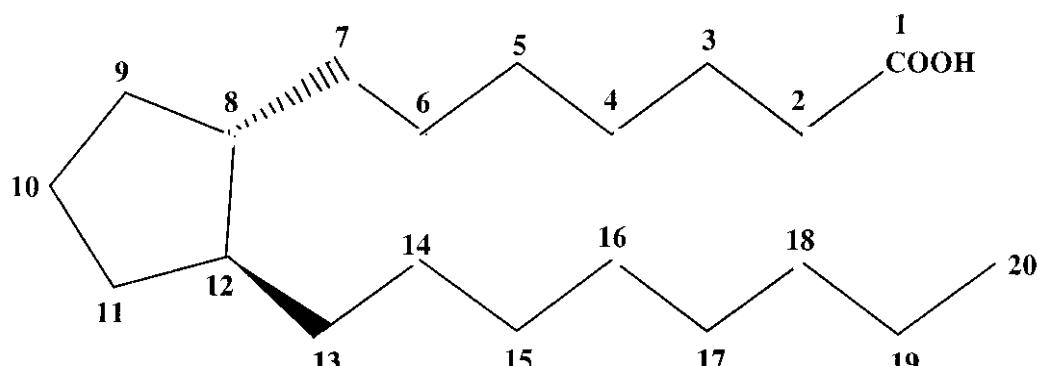
続発性縁内障は、房水の後眼房から前眼房への、そして、その後のシュレム管への流れによる何らかの干渉に起因する。前眼部の炎症性疾患は、膨隆虹彩内に完全虹彩後癒着を生じることによって房水散逸を妨げ得、排出チャンネルを滲出液で閉塞し得る。他の一般的な病因は、眼球腫瘍、膨化白内障、網膜中心静脈閉塞症、眼の外傷、術式および眼内出血である。

全てのタイプをまとめて検討すると、縁内障は、40歳以上の全人口の約2%において発症し、急速な失明に進行する前の数年間は無症状であり得る。手術が適応でない場合においては、局所-アドレナリン受容体拮抗薬が、伝統的に、縁内障治療における選択薬物である。

ある種のエイコサノイド類およびその誘導体は、縁内障の管理に使用するのに現在商業的に入手可能である。エイコサノイド類および誘導体としては、プロスタグランジン類およびその誘導体のような多くの生物学的に重要な化合物がある。プロスタグランジン類は、下記の構造式を有するプロスタン酸の誘導体として説明することができる。

【0002】

【化1】



10

20

30

種々のタイプのプロスタグランジンが、プロスタン酸骨格の構造およびその脂環式環上に担持された置換基に応じて知られている。さらなる分類は、包括的タイプのプロスタグランジンの後の下付き数字[例えば、プロスタグランジンE₁(PGE₁)、プロスタグランジンE₂(PGE₂)]によって示される側鎖中の不飽和結合の数、および または [例えば、プロスタグランジンF₂ (PGF₂)]によって示される脂環式環上の置換基の構造に基づく。

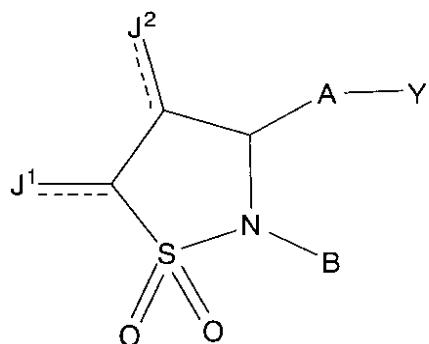
【0003】

(発明の開示)

本明細書においては、下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグを開示する：

40

【化2】



10

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子は、SまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインター(中間)アリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得；

20

J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；または CF_3 であり；そして、

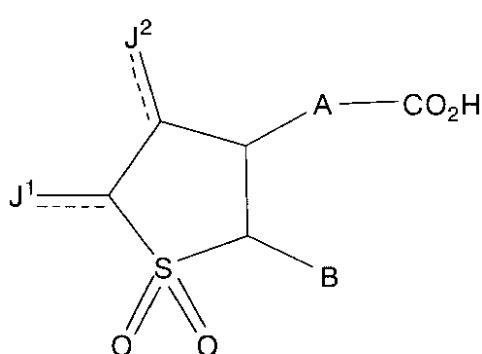
Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【0004】

また、本明細書においては、カルボン酸またはそのバイオイソスター(bioisostere)、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグも開示する；該カルボン酸は、下記の構造を有する：

【化3】

30



40

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子は、SまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインター-アリーレンまたはヘテロインター-アリーレンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得；

J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；または CF_3 であり；そして、

Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【0005】

50

“バイオイソスターは、化学的または物理的類似性を有し且つ広範囲の同様な生物学的特性を生じる置換基または基である”。Silverman, Richard B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Edition, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, p. 29。

限定するつもりはないが、有機酸官能基は、カルボン酸のバイオイソスターである。1つの有機酸官能基は、有機分子上の酸性官能基である。限定するつもりはないが、有機酸官能基は、炭素、イオウまたはリンの酸化物を含み得る。従って、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、ある種の化合物においては、Yは、カルボン酸、スルホン酸またはホスホン酸官能基である。

さらに、上記で示した有機酸の1つの14個までの炭素原子を含むアミドまたはエステルもまた意図する。エステルにおいては、ヒドロカルビル成分により、カルボン酸エステル、例えば、 CO_2Me 、 CO_2Et 等におけるような酸の水素原子を置換する。

アミドにおいては、アミン基により、上記酸のOHを置換する。アミドの例としては、 $\text{CO}_\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ および $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ があり、 R^2 は、個々に、H、C₁~C₆アルキル、フェニルまたはビフェニルである。また、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ のような成分は、スルホン酸 $\text{R}^2\text{-SO}_3\text{H}$ のアミドであるとみなし得るという事実にもかかわらずカルボン酸のアミドである。また、次のアミド類もとりわけ意図する： CONSO_2 -ビフェニル、 CONSO_2 -フェニル、 CONSO_2 -ヘテロアリールおよび CONSO_2 -ナフチル。上記ビフェニル、フェニル、ヘテロアリールまたはナフチルは、置換しても置換しなくてもよい。

【0006】

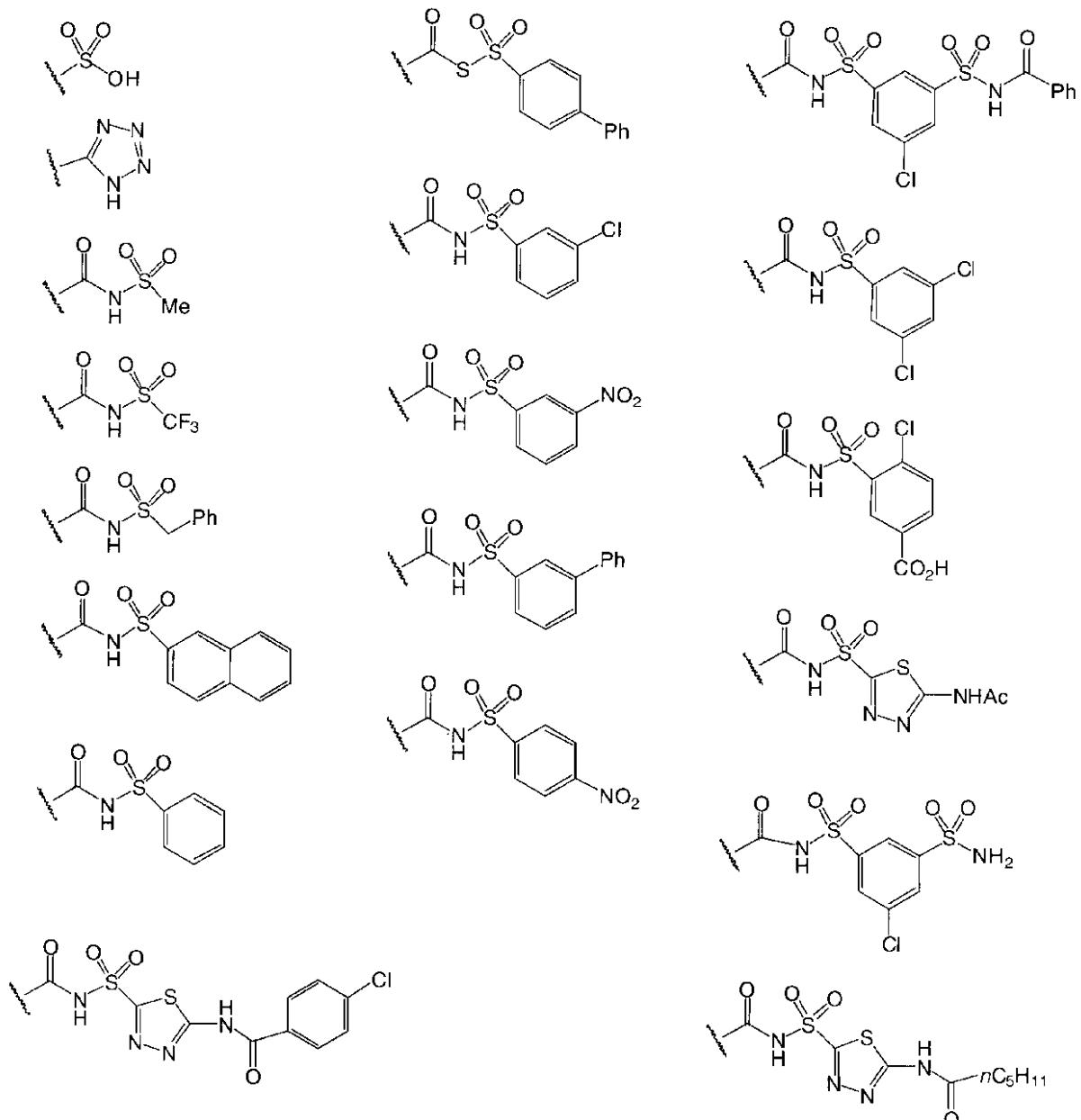
Han等(Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 3487-3490)は、下記に示す基が、カルボン酸に対する適切なバイオイソスターであることを最近証明している。これらの基を有する化合物のHCV NS3プロテアーゼ抑制における活性は、その基を CO_2H によって置換している同様な化合物と匹敵するか或いはそれよりも優れていた。即ち、Yは、下記に示す任意の基であり得る。

Han等に従うカルボン酸バイオイソスター

10

20

【化4】



【0007】

また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであり得る。エーテルは、ヒドロキシルの水素が炭素によって置換されている官能基であり、例えば、Yは、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 等である。また、これらの基も、カルボン酸のバイオイソスターである。

“14個までの炭素原子”とは、カルボン酸エステルまたはアミドのカルボニル炭素、およびエーテルの $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}$ 中の両炭素原子を含むY成分全体が0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の炭素原子を有することを意味する。

最後に、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、Yは、テトラゾリル官能基であり得る。

限定するつもりはないが、上記で示したYを有する化合物の例を、下記に示す。これらの例においては、Rは、本明細書において定義した限定を条件として、Hまたはヒドロカルビルである。下記の各構造は、個々に意図する特定の実施態様、並びに下記の構造によつて示される化合物の製薬上許容し得る塩類およびプロドラッグを下記に示す。しかしながら、下記に示す構造の範囲に属し得ない他の例も可能である。

10

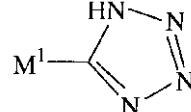
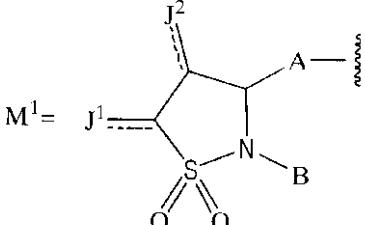
20

30

40

50

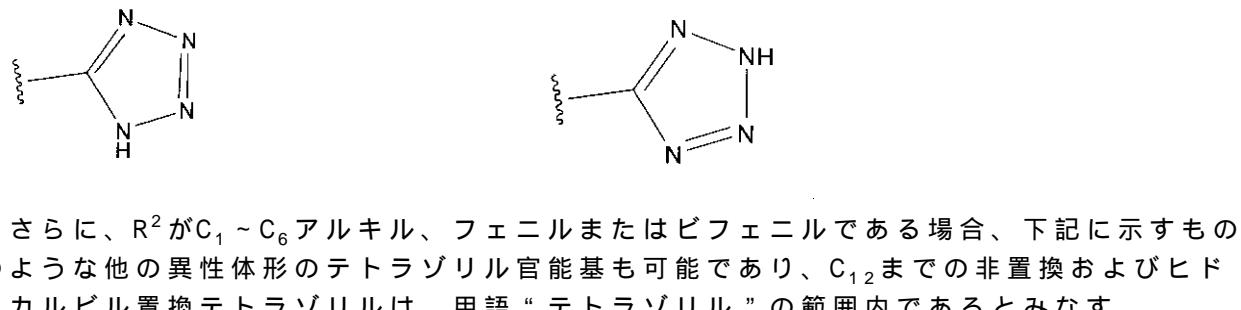
【化5】

$Y\text{はテトラゾリルである}$ 		
有機酸	エステル	アミド
M^1-CO_2H	M^1-CO_2R	$M^1-CO_2NR_2$
カルボン酸	カルボン酸エステル	カルボン酸アミド
$M^1-P(O)(OH)_2$	$M^1-P(O)(OH)R$	$M^1-P(O)(OH)NR_2$
ホスホン酸	ホスホン酸エステル	ホスホン酸アミド
M^1-SO_3H	M^1-SO_3R	$M^1-SO_3NR_2$
スルホン酸	スルホン酸エステル	スルホン酸アミド
M^1-CH_2OH	M^1-CH_2OR	エーテル
Yはヒドロキシメチルである		

【0008】

テトラゾリル官能基は、カルボン酸のもう1つのバイオイソスターである。非置換テトラゾリル官能基は、2つの互変異性形を有し、水性または生物学的媒質中で急速に相互転換し得、従って、互いに等価である。これらの互変異性体を、下記を示す。

【化6】



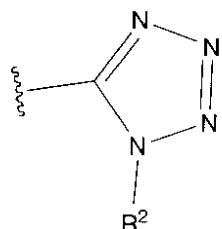
10

20

30

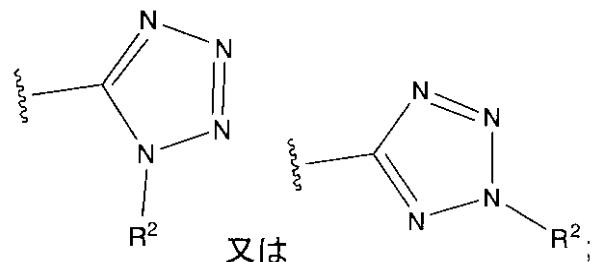
40

【化7】



本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、1つの実施態様においては、
10
Yは、 CO_2R^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 CH_2OH 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、
 $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、および下記である：

【化8】



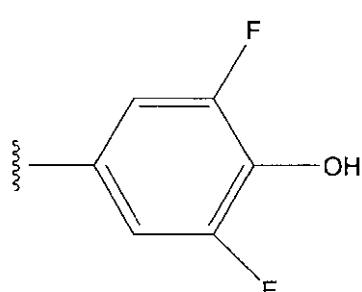
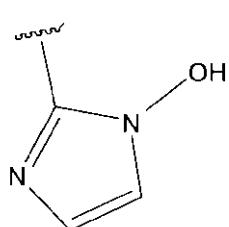
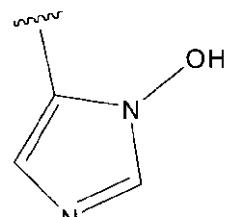
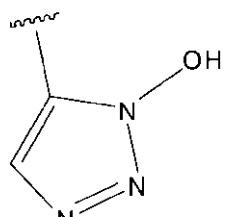
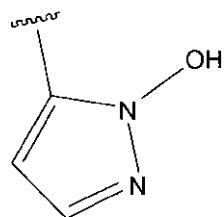
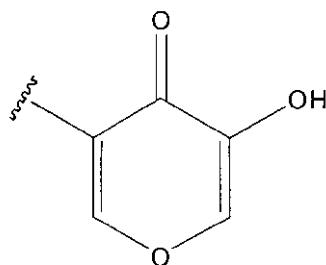
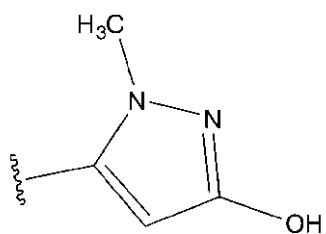
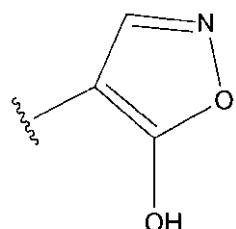
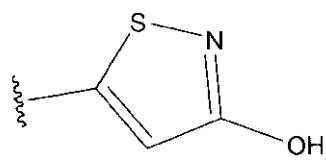
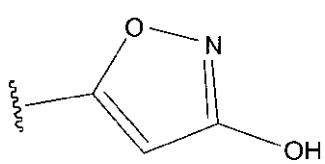
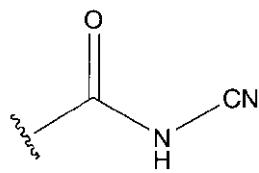
(式中、 R^2 は、個々に、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)。

【0009】

Silverman(p.30)によれば、下記に示す成分もカルボン酸のバイオイソスターである。

Silvermanに従うカルボン酸バイオイソスター

【化9】



【0010】

Orlek等(J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735)は、カルボン酸に対する適切なバイオイソスターとしてのオキサジアゾール類を開示している。これらのエステル代替物は、改良された代謝安定性を有する強力なムスカリン作用薬であることが証明されている。また、オキサジアゾール類は、Anderson等(Eur. J. Med. Chem. 1996, 31, 417-425)によれば、ベンゾジアゼピンレセプターにおいて改良された生体内有効性を有するカルボキサミド代替物としても説明されている。

【0011】

Orlek等に従うカルボン酸バイオイソスター

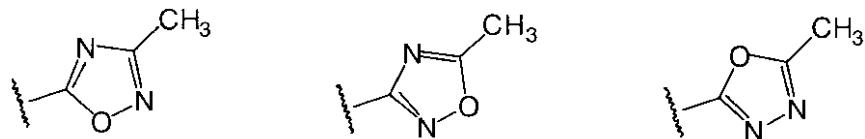
10

20

30

40

【化10】

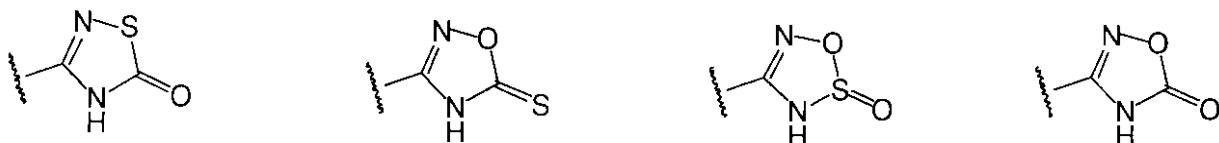


Kohara等(J. Med. Chem. 1996, 39, 5228-5235)は、テトラゾールに対する適切なバイオイソスターとしての酸性複素環を開示している。これらのカルボン酸代替物は、改良された代謝的安定性を有する強力なアンジオテンシンIIレセプター拮抗薬であることが証明されている。
10

【0012】

Kohara等に従うテトラゾールバイオイソスター

【化11】

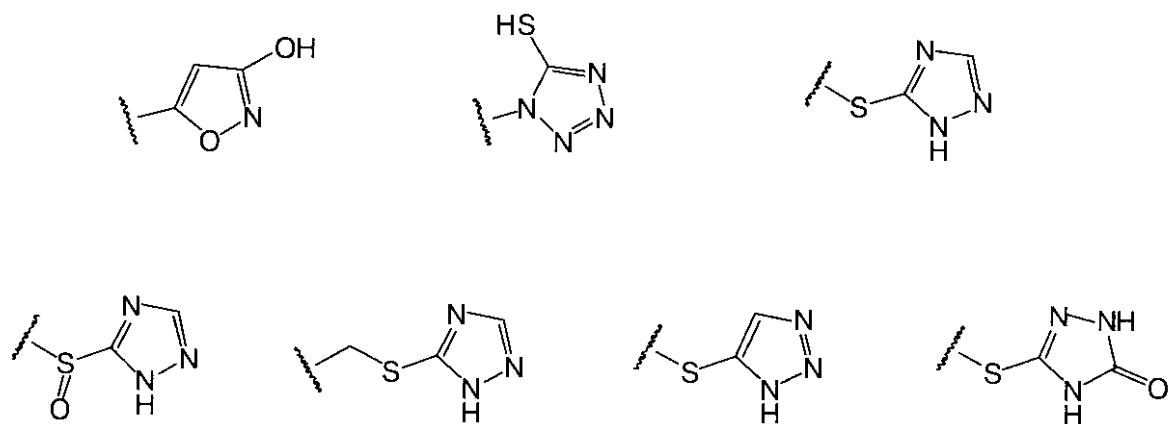


Drysdale等(J. Med. Chem. 1992, 35, 2573-2581)は、非ペプチドCCK-Bレセプター拮抗薬のカルボン酸擬態物を開示している。これらのバイオイソスターの多くの結合親和性は、親カルボン酸と同様である。
20

【0013】

Drysdale等に従うカルボン酸バイオイソスター

【化12】



【0014】

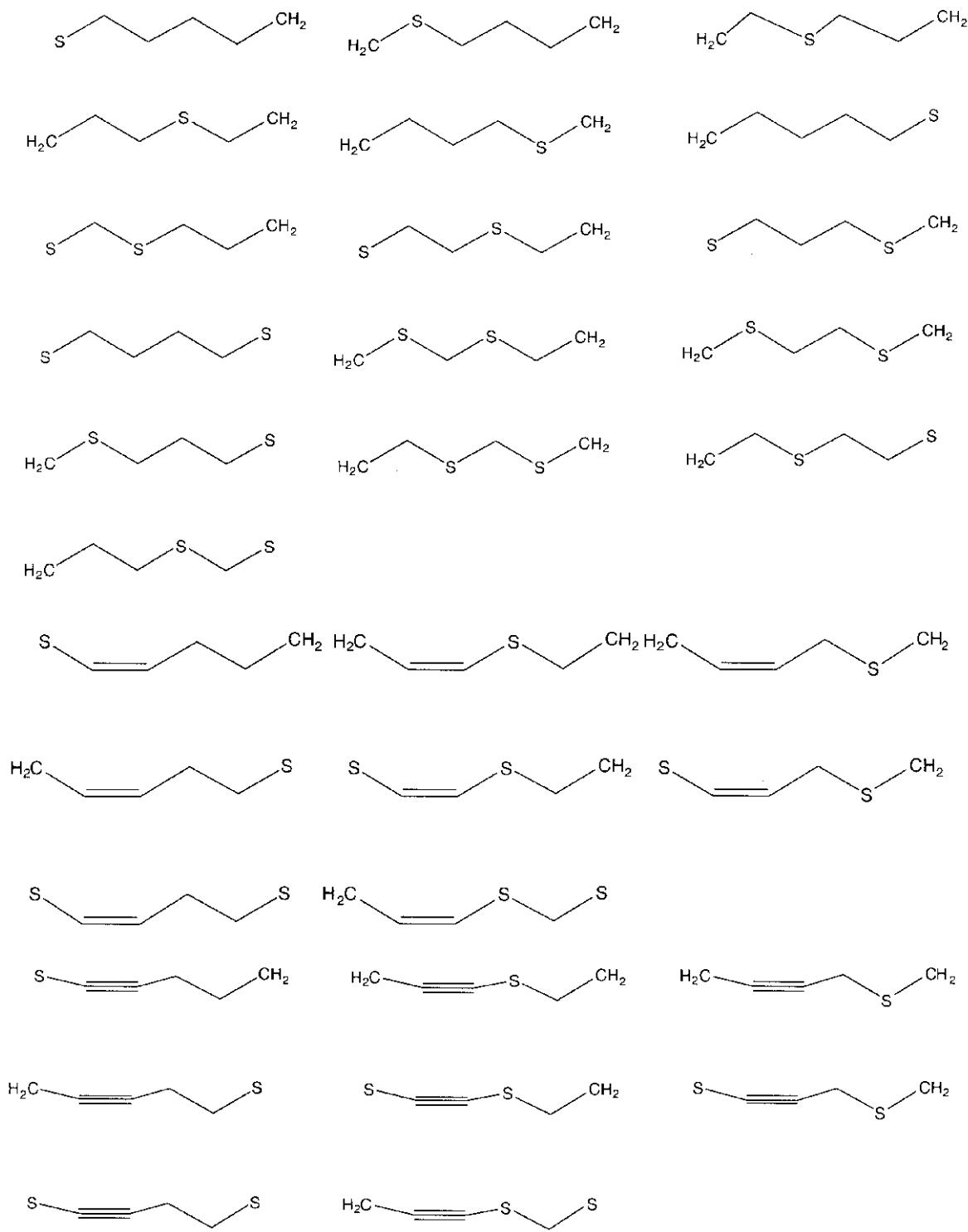
本明細書において示す化学構造において開示するAの属性に関しては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子は、SまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arは、インターリー-レンまたはヘテロインターリー-レンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得る。
40

限定するつもりはないが、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり得る。

また、Aは、炭素のいずれかがSまたはOによって置換されているこれら3つの成分の1つに関連する基であり得る。例えば、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、Aは、Sで1個または2個の炭素原子を置換している下記の1つ等のような成分であ

り得る。

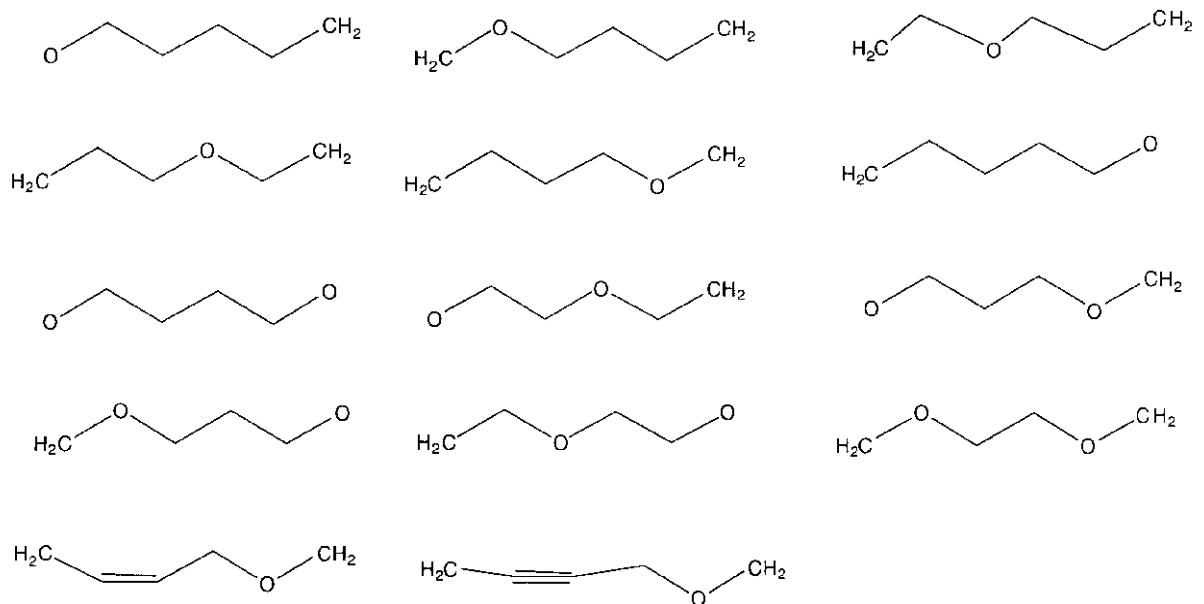
【化13】



【0015】

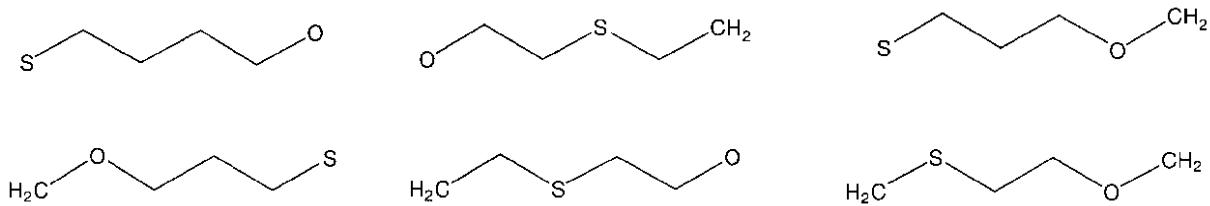
また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、Aは、0で1個または2個の炭素原子を置換している下記の1つ等のような成分であり得る。

【化 1 4】



また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、Aは、下記の1つ等のように、1個の炭素原子を置換しているOおよびもう1個の炭素原子を置換しているSを有し得る。

【化 1 5】



〔 0 0 1 6 〕

また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、ある種の実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$ であり、Arはインターリー・アリーレンまたはヘテロインターリー・アリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。換言すれば、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、1つの実施態様においては、Aは、1、2、3または4個のCH₂成分とAr、例えば、-CH₂-Ar-、-(CH₂)₂-Ar-、-CH₂-Ar-CH₂-、-CH₂Ar-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-Ar-(CH₂)₂-等を含み；もう1つの実施態様においては、Aは、O；O、1、2または3個のCH₂成分およびAr、例えば、-O-Ar-、Ar-CH₂-O-、-O-Ar-(CH₂)₂-、-O-CH₂-Ar-、-O-CH₂-Ar-(CH₂)₂等を含み；或いは、もう1つの実施態様においては、Aは、S；O、1、2または3個のCH₂成分およびAr、例えば、-S-Ar-、Ar-CH₂-S-、-S-Ar-(CH₂)₂-、-S-CH₂-Ar-、-S-CH₂-Ar-(CH₂)₂、-(CH₂)₂-S-Ar等を含む。

【 0 0 1 7 】

もう1つの実施態様においては、mとoの和は2、3または4であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は3であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は2であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は4であり、1個のCH₂はSまたはOによって置

換し得る。

【0018】

インターリー・レンまたはヘテロインターリー・レンとは、分子の2つの他の部分と結合しているアリール環もしくは環系またはヘテロアリール環もしくは環系を称する、即ち、これら2つの部分は、環に2つの異なる環位置において結合している。インターリー・レンまたはヘテロインターリー・レンは、置換してもまたは置換しなくてよい。非置換インターリー・レンまたはヘテロインターリー・レンは、これらのアリールが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有さない。置換インターリー・レンまたはヘテロインターリー・レンは、これらのアリールが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有する。

10

【0019】

1つの実施態様においては、Arは、置換されたまたは置換されていないインターフェニレン、インターチエニレン、インターフリレン、インターピリジニレン、インターフリサゾリレンおよびインターチアゾリレンである。もう1つの実施態様においては、Arは、インターフェニレン(Ph)である。もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_2-Ph-$ である。本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、置換基は、4個以下の重原子を有し得る；重原子は、任意の安定な組合せにおけるC、N、O、S、P、F、Cl、Brおよび/またはIである。また、特定の置換基において必要な任意の数の水素原子も含ませ得る。置換基は、当該化合物が本明細書において説明するように有用であるために十分に安定でなければならない。上記した原子以外に、置換基は、置換基が酸性でありその塩形が安定である場合、金属カチオンまたは上記していない原子を有する任意の他の安定なカチオンも有し得る。例えば、-OHは、-O-Na⁺塩を形成し得；或いは、CO₂Hは、CO₂-K⁺塩を形成し得る。上記塩の存在し得るカチオンは、上記“4個以下の重原子”には計数しない。即ち、置換基は、C₄までのアルキル、アルケニル、アルキニル等のような、4個までの炭素原子を有するヒドロカルビル；C₃までのヒドロカルビルオキシ；CO₂H、SO₃H、P(O)(OH)₂等の有機酸およびその塩類；CF₃；F、ClまたはBrのようなハロ；ヒドロキシリル；NH₂およびC₃までのアルキルアミン官能基；CN、NO₂等のような他のNまたはS含有置換基等であり得る。

20

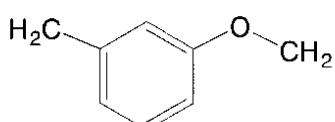
【0020】

1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_m-Ph-(CH_2)_o-$ であり、mとoの和は1、2または3であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。

30

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-Ar-OCH₂-である。もう1つの実施態様においては、Aは-CH₂-Ph-OCH₂-である。もう1つの実施態様においては、Phは、1および3位置で結合しており、或いは、Aが下記に示す構造を有するときのようなm-インターフェニレンとして知られる。

【化16】



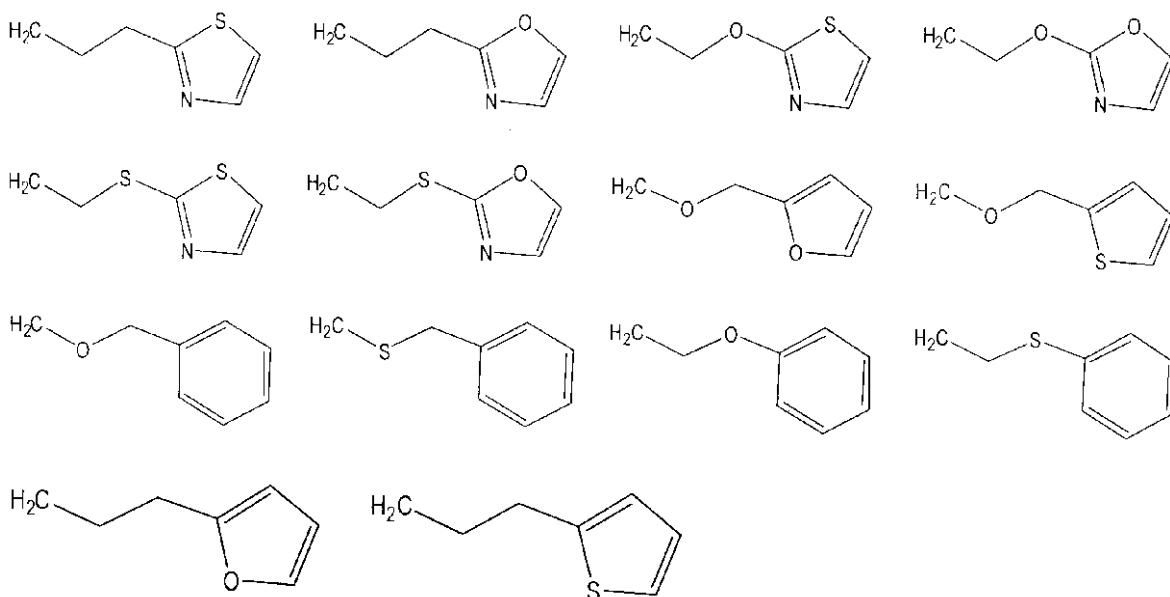
40

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-または-CH₂C₆-(CH₂)₃-であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_2-Ph-$ であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-または-CH₂C₆-(CH₂)₃-であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_2-Ph-$ である。

他の実施態様においては、Aは下記に示す構造の1つを有し、Yは、芳香環または芳香族複素環に結合している。

【化17】



10

20

30

40

50

【0021】

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_6$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C})_2-(\text{CH}_2)_3$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{OCH}_2$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$ であり、Phはインターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$ であり、mPhはm-インターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$ であり、Arは2,5-インターチエニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$ であり、Arは、2,5-インターフリレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(3-メチルフェノキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである。

【0022】

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-メトキシメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(3-プロピルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-メチルフェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-(2-エチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-フェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-メトキシブチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)チオフェン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、6-ヘキシルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(Z)-6-ヘックス-4-エニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-Ar-OCH₂-であり、Arは、インター-アリーレンまたはヘテロインター-アリーレンであり、mとoの和は、1、2、3または4であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。
10

もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₃Ar-、-O(CH₂)₂Ar-、-CH₂OCH₂Ar-、-(CH₂)₂OAr、-O(CH₂)₂Ar-、-CH₂OCH₂Ar-または-(CH₂)₂OAr-であり、Arは、単環式インター-ヘテロアリーレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、インター-チエニレンである。

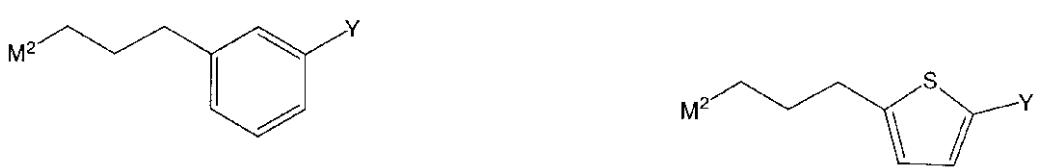
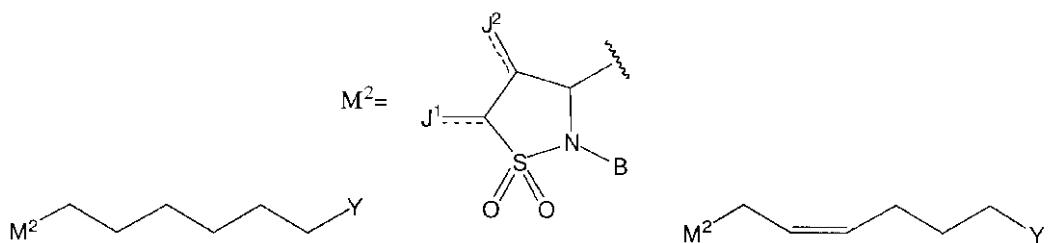
もう1つの実施態様においては、Aは、インター-チアゾリレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、インター-オキサゾリレンである。

【0023】

下記に示す構造の各々に従う化合物、およびその製薬上許容し得る塩、およびそのプロドラッグは、個々の実施態様として意図する。換言すれば、各構造体は、異なる実施態様を示す。
20

【化18】

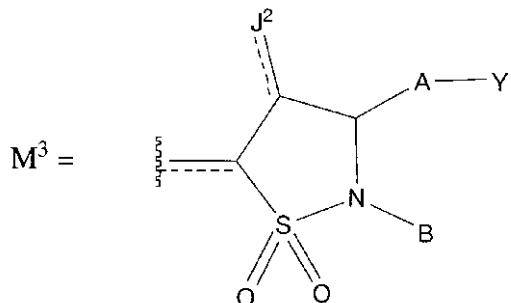


【0024】

J^1 および J^2 は、個々に、H; O; OH; 1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アル

キル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；またはCF₃である。従って、下記に示す各構造体は、個々に意図する化合物の実施態様を示す。また、下記に示す構造に従う化合物の製薬上許容し得る塩およびプロドラッグも意図する。

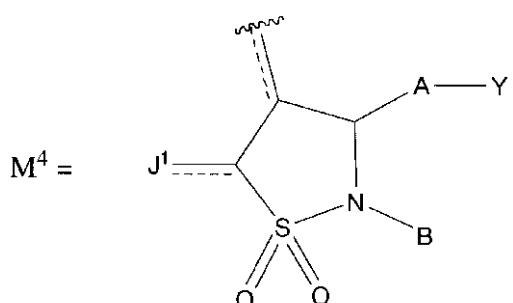
【化19】



10



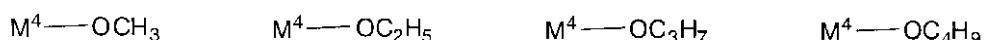
20



30



40



【0025】

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル等のような芳香族環または環系である。ヘテロアリールは、環中に1個以上のN、OまたはS原子を有するアリールである、即ち、1個以上の環炭素は、N、Oおよび/またはSによって置換されている。限定するつもりはないが、ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジニル、フリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、イミジゾールオリル(imidizololyl)、インドリル等がある。

50

【0026】

アリールまたはヘテロアリール置換基は、任意の安定な組合せにおいて各々20個までの非水素原子と必然なだけの水素原子を有し得る；非水素原子は、任意の安定な組合せにおけるC、N、O、S、P、F、Cl、Brおよび/またはIである。しかしながら、組合せた全ての置換基における非水素原子の総数も、20個以下でなければならない。置換基は、当該化合物が本明細書において説明するように有用であるために十分に安定でなければならない。上記の原子以外に、置換基は、置換基が酸性でありその塩形が安定である場合、金属カチオンまたは上記していない原子を有する他の安定なカチオンも有し得る。例えば、-OHは、-O-Na⁺塩を形成し得；或いは、CO₂Hは、CO₂-K⁺塩を形成し得る。従って、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、置換基は、ヒドロカルビル、即ち、線状、枝分れまたは環状のヒドロカルビルを含むアルキル、アルケニル、アルキニル等およびこれらの組合せのような炭素と水素のみからなる成分；OCH₃、OCH₂CH₃、O-シクロヘキシリ等のようなO-ヒドロカルビルを意味する、19個までの炭素原子のヒドロカルビルオキシ；CH₂OCH₃、(CH₂)₂OCH(CH₃)₂等のような他のエーテル置換基；S-ヒドロカルビルおよび他のチオエーテル置換基のようなチオエーテル置換基；CH₂OH、C(CH₃)₂OH等のようなヒドロカルビル-OHを意味する、19個までの炭素原子のヒドロキシヒドロカルビル；NO₂、CN等のような、また、NH₂、NH(CH₂CH₃OH)、NHCH₃等のようなアミノも包含する窒素置換基；CO₂H、エステル、アミド等のようなカルボニル置換基；クロロ、フルオロ、ブロモ等のようなハロゲン；CF₃、CF₂CF₃等のようなフルオロカルビル；PO₃²⁻等のようなリン置換基；S-ヒドロカルビル、SH、SO₃H、SO₂-ヒドロカルビル、SO₃-ヒドロカルビル等のようなイオウ置換基であり得る。

10

20

30

40

50

【0027】

置換アリールまたはヘテロアリールは、その環または環系が担持する限りの置換基を有し得、置換基は同一または異なるものであり得る。従って、例えば、アリール環またはヘテロアリール環は、クロロとメチル；メチル、OHおよびF；CN、NO₂およびエチル等によって置換し得、本開示に照らして可能性のある任意の考えられる置換基または置換基の組合せを含み得る。

また、置換アリールまたは置換ヘテロアリールは、1個以上の環が芳香族であり、1個以上の環が芳香族ではない二環式または多環式環系も含む。例えば、インダノニル、インダニル、インダノリル、テトラロニル等は、置換アリールである。このタイプの多環式環系においては、非芳香環ではない芳香環または芳香族複素環は、分子の残余、即ち、Bではない分子部分に結合していなければならない。換言すれば、本明細書において-B(-は結合である)を示すいずれの構造においても、その結合は、芳香族環への直接結合である。

1つの実施態様においては、Bは、置換アリールまたはヘテロアリールである。

もう1つの実施態様においては、Bは、置換フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、ハロゲン原子を有さない。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシブチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシヘプチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシヘキシリ)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシペンチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニルである。

【0028】

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルオクタン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、3-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロプロチル)メチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-5,5-ジメチルヘキシル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロプロチル)メチル)フェニルである。 10

もう1つの実施態様においては、Bは、4-tert-ブチルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-ヘキシルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシシクロプロチル)フェニルである。 20 もう1つの実施態様においては、Bは、4-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-シクロヘキシル-1-ヒドロキシプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル)フェニルである。

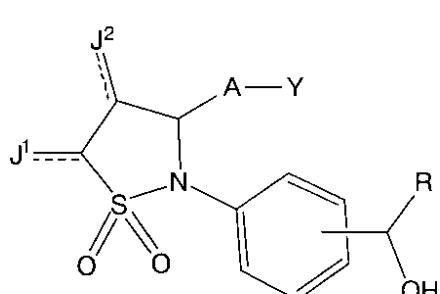
もう1つの実施態様においては、Bは、4-(シクロヘキシルメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)フェニルである。

【0029】

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである： 30

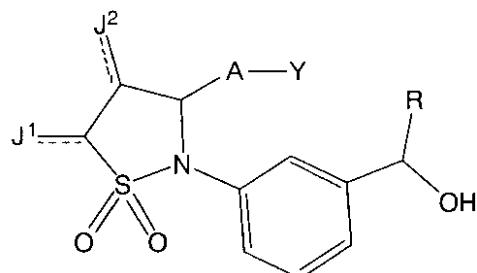
【化20】



(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

【化21】

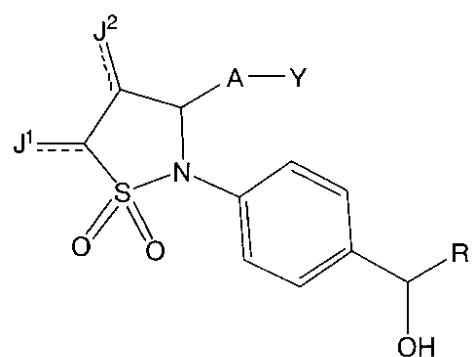


10

(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

【化22】

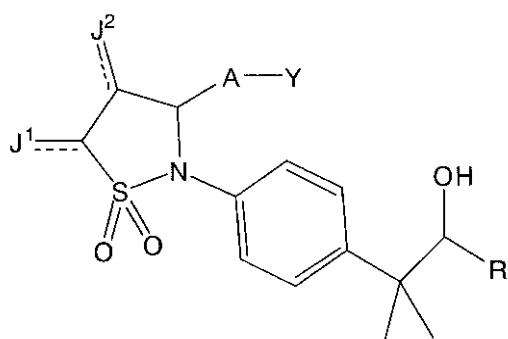


20

(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物である。

【化23】



30

【0030】

40

“C₁₋₁₀”ヒドロカルビルは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するヒドロカルビルである。

ヒドロカルビルは、炭素と水素のみからなる成分であり、限定するものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル等；さらにある場合にはアリール；およびそれらの組合せがある。

アルキルは、下記のような二重または三重結合を有さないヒドロカルビルである：

メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の線状アルキル；

イソプロピル、各枝分れブチル異性体(即ち、sec-ブチル、tert-ブチル等)、各枝分れペンチル異性体(即ち、イソペンチル等)、各枝分れヘキシル異性体およびより高級の枝分

50

れアルキルフラグメントのような枝分れアルキル；

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、シクロヘプチル等の
ようなシクロアルキル；および、

分子の残余に末端、内部または環炭素原子のような任意の利用可能な位置で結合し得る
、線状または枝分れいずれかの環状および非環状成分の双方からなるアルキルフラグメント。

アルケニルは、線状アルケニル、枝分れアルケニル、環状アルケニルおよびこれらのアルキル同様の組合せのような、1個以上の二重結合を有するヒドロカルビルである。

アルキニルは、線状アルキニル、枝分れアルキニル、環状アルキニルおよびこれらのアルキル同様の組合せのような、1個以上の三重結合を有するヒドロカルビルである。

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル等のような非置換または置換芳香族環または環系である。アリールは、アリールがヘテロ原子を含む置換基を有するかどうかによって、ヒドロカルビルであり得るか或いはあり得ない。

アリールアルキルは、アリールによって置換されたアルキルである。換言すれば、アルキルは、分子の残余部分にアリールを連結している。例としては、-CH₂-フェニル、-CH₂-CH₂-フェニル等である。アリールアルキルは、アリール成分がヘテロ原子を含む置換基を有するかどうかによって、ヒドロカルビルであり得るか或いはあり得ない。

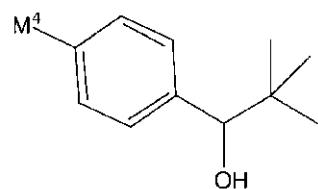
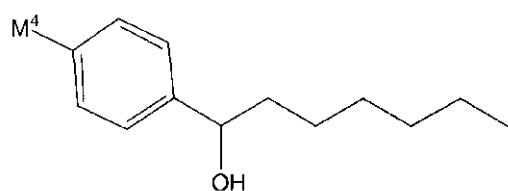
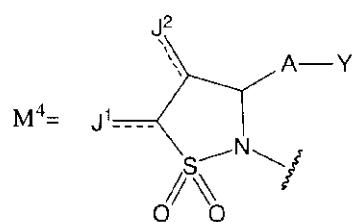
非共役ジエンまたはポリエン類は、共役していない1個以上の二重結合を有する。これらのジエンまたはポリエン類は、線状、枝分れまたは環状、或いはこれらの組合せであり得る。

また、上記の組合せも可能である。

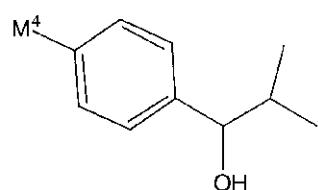
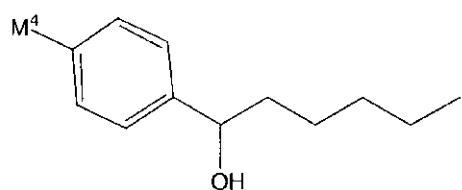
【0031】

従って、下記の構造体の各々を意図する。これらの構造体、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグは、個々に、本明細書において意図する実施態様である化合物を示す。換言すれば、各構造体は、異なる実施態様を示す。

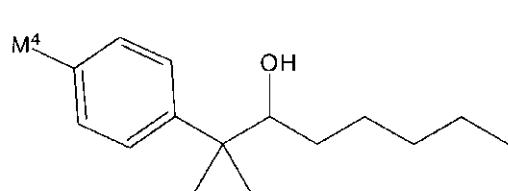
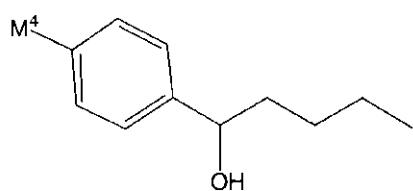
【化 2 4】



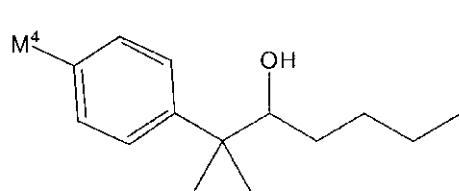
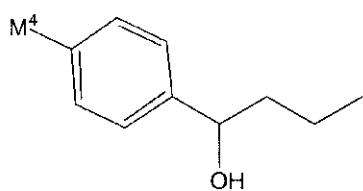
10



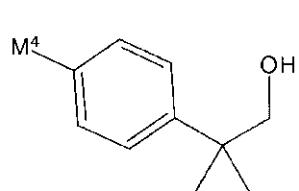
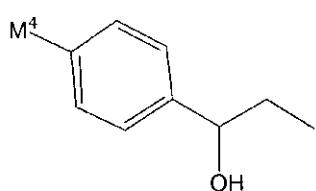
20



30

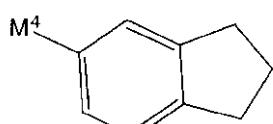
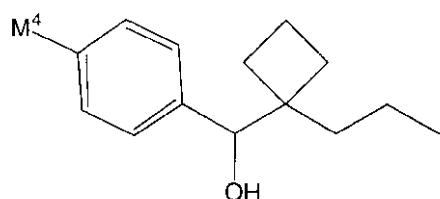
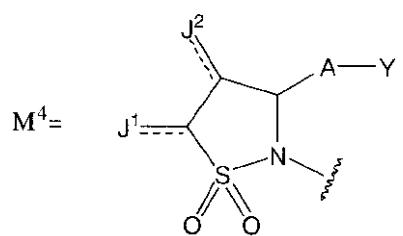


40

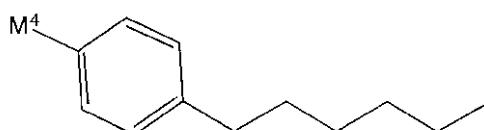
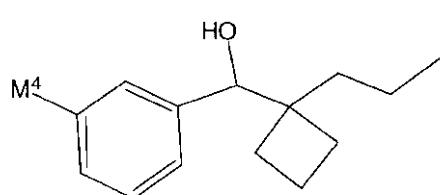


【 0 0 3 2 】

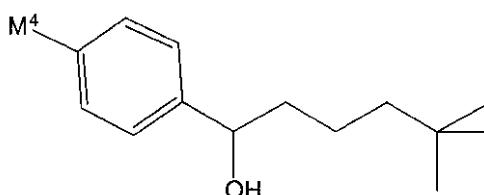
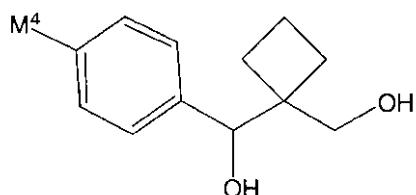
【化 2 5 】



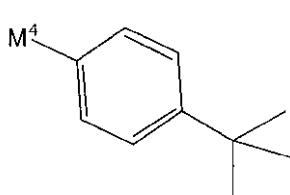
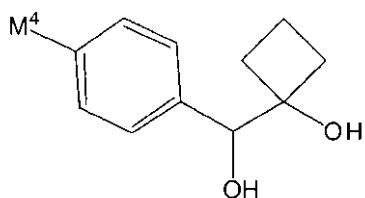
10



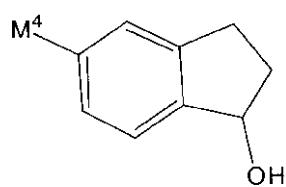
20



30

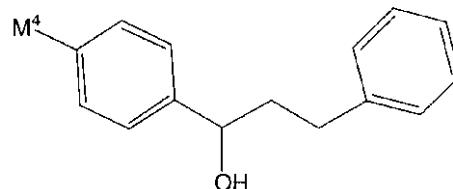
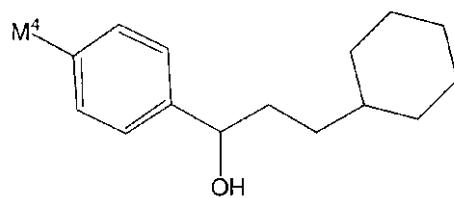
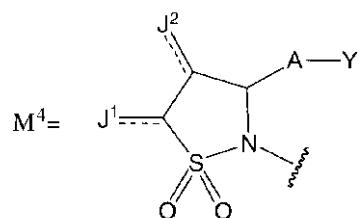


40

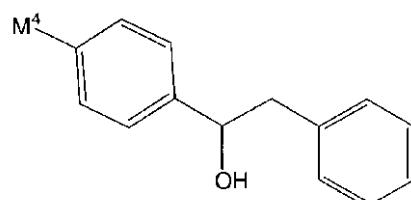
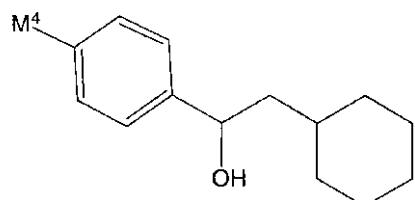


【 0 0 3 3 】

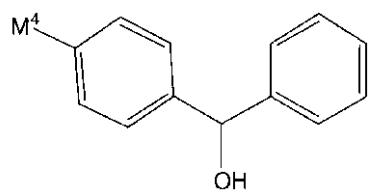
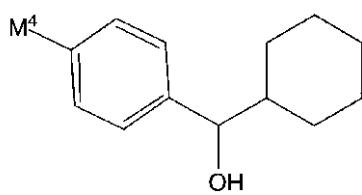
【化26】



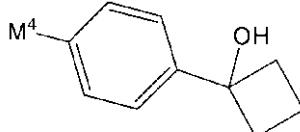
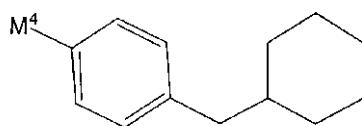
10



20



30



上記実施態様においては、 x は5、6または7であり、 $y + z$ は $2x + 1$ である。

1つの実施態様においては、 x は5であり、 $y + z$ は11である。

もう1つの実施態様においては、 x は6であり、 $y + z$ は13である。

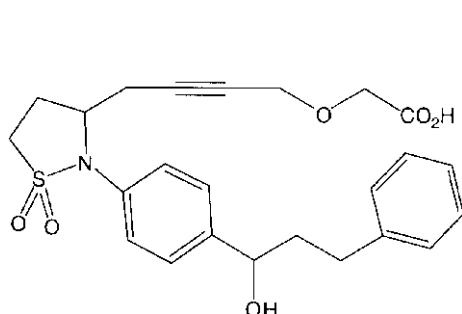
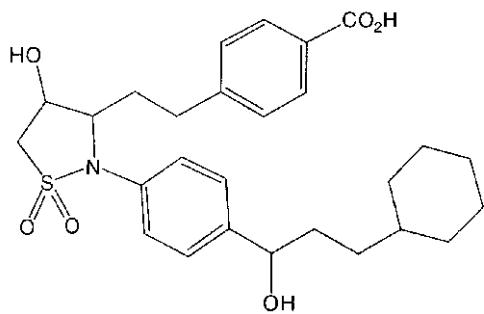
もう1つの実施態様においては、 x は7であり、 $y + z$ は15である。

40

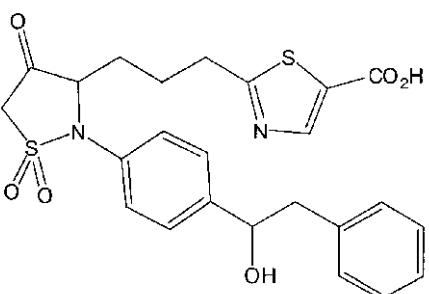
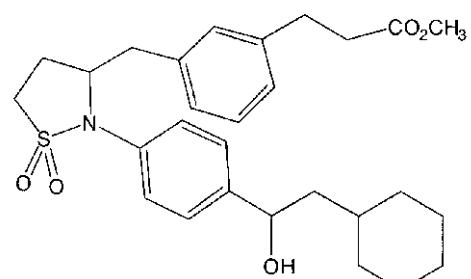
【0034】

有用な化合物の推定例を下記に示す。

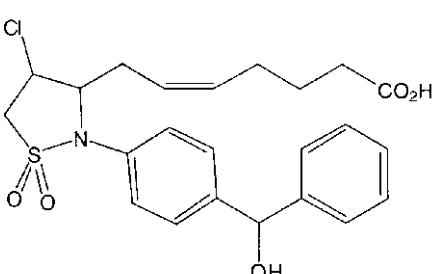
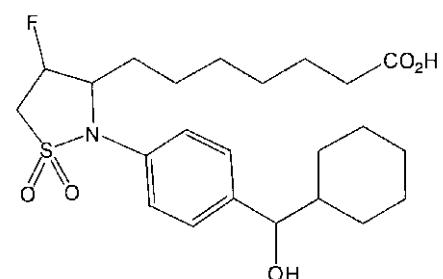
【化 2 7】



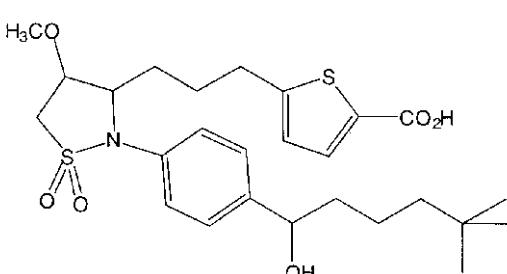
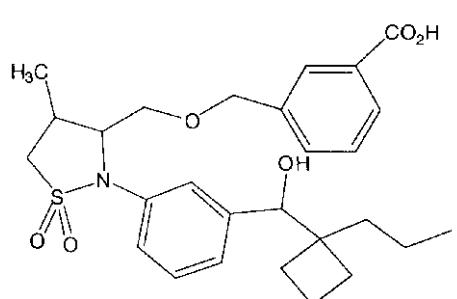
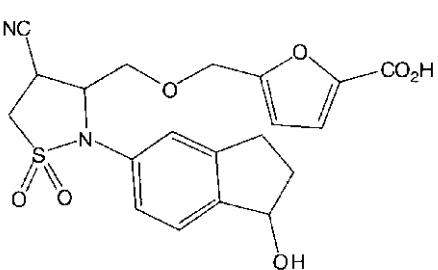
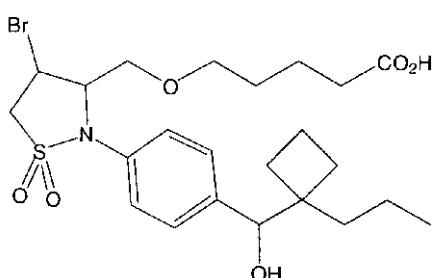
10



20



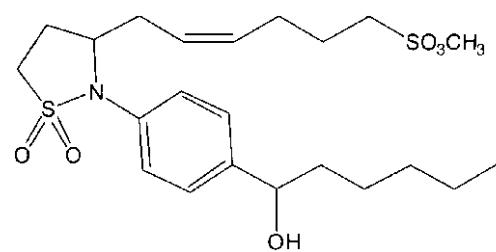
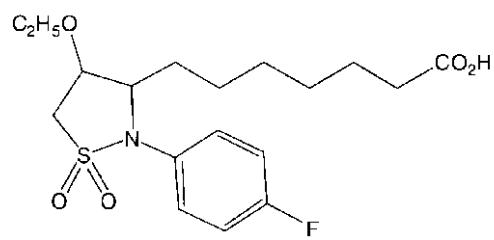
30



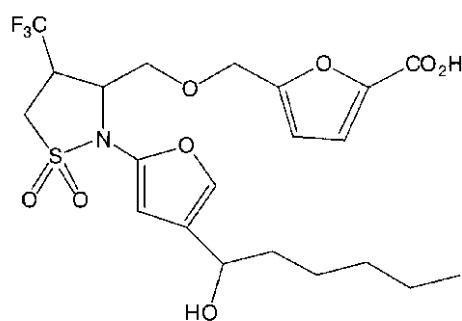
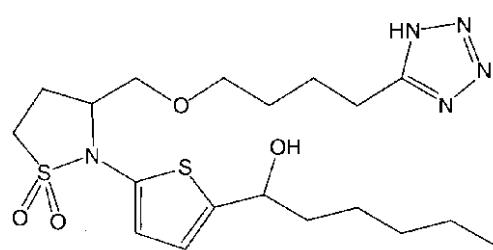
40

【 0 0 3 5 】

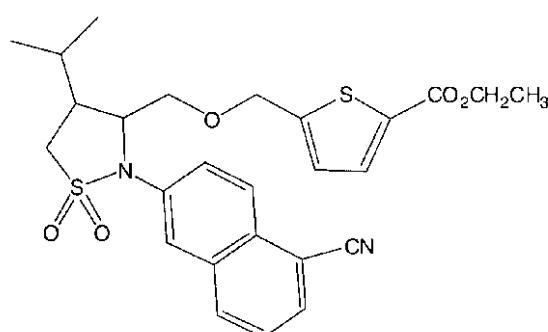
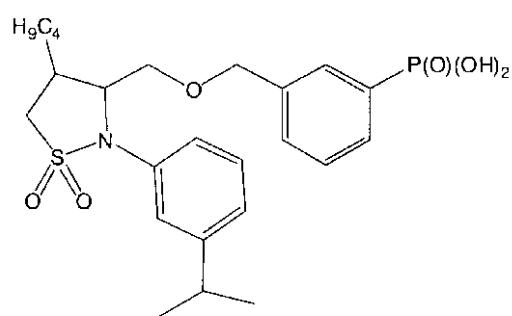
【化 2 8】



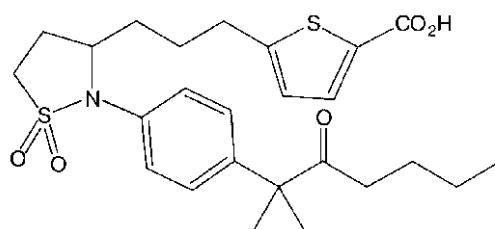
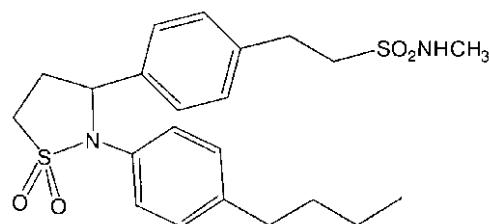
10



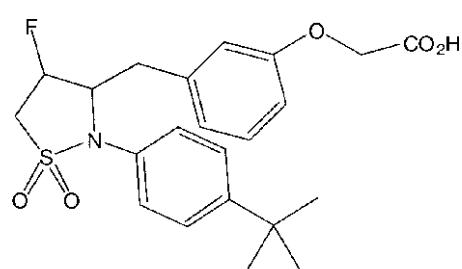
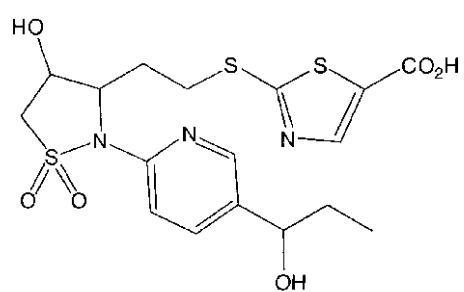
20



30

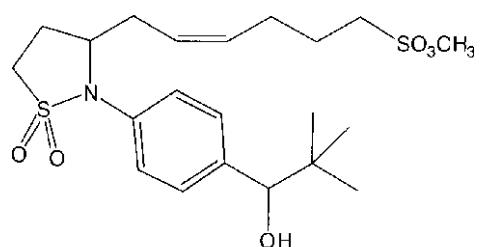
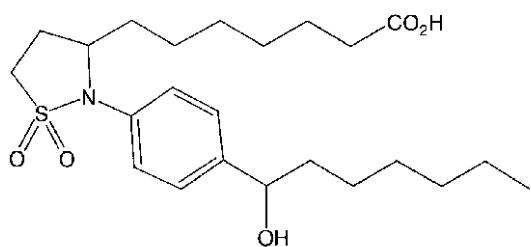


40

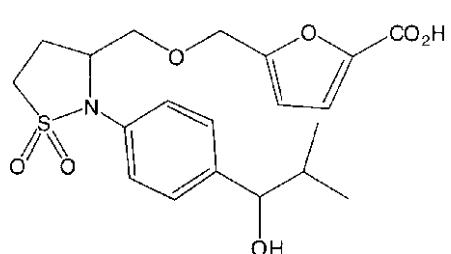
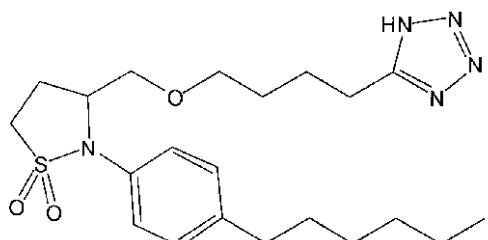


【 0 0 3 6 】

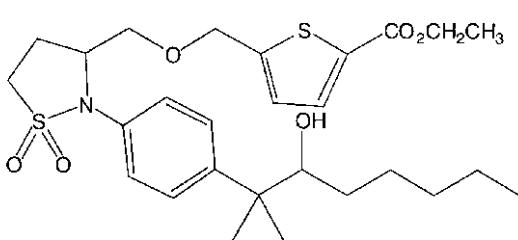
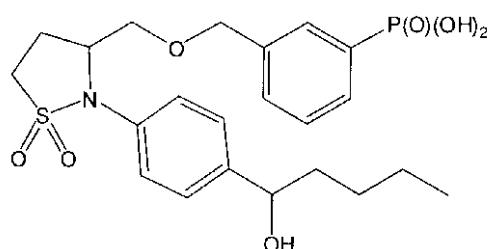
【化 2 9】



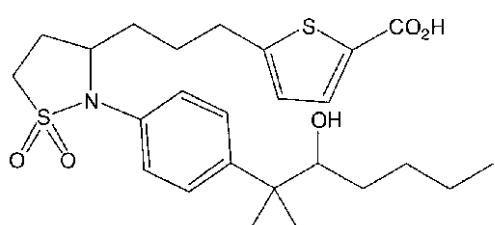
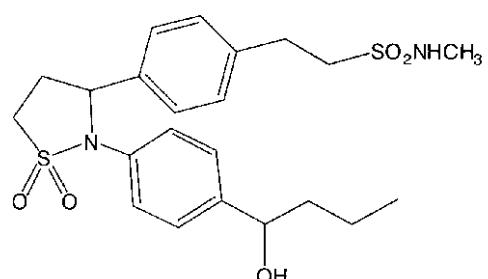
10



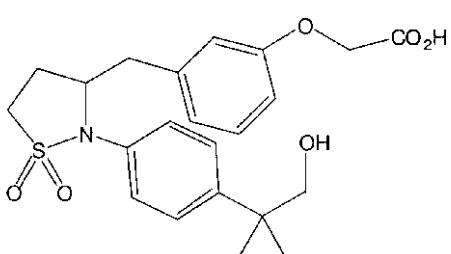
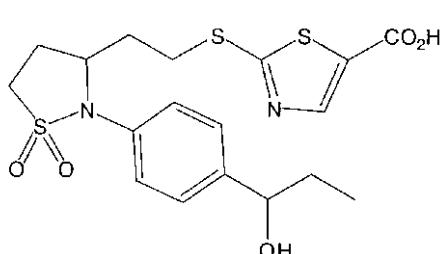
20



30



40



【0037】

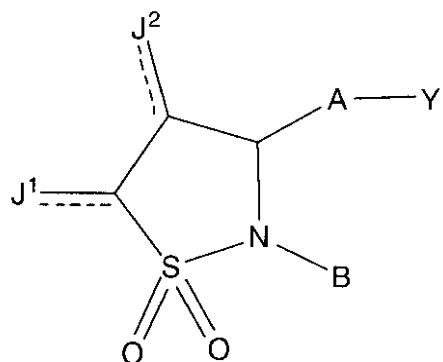
化合物例：

以下は、有用な化合物の推定例である：

化合物例 1：下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

50

【化30】



10

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基、またはその14個までの炭素原子を含むアミドまたはエステルであり；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであり；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターフェニルまたはヘテロインターフェニルであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたはOによって置換し得；

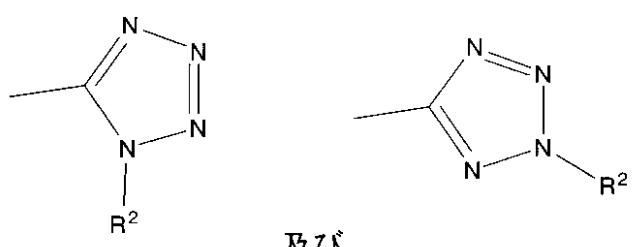
J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；または CF_3 であり；そして、

Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

【0038】

化合物例2：Yが、 CO_2R^2 、 $CON(R^2)_2$ 、 $CON(OR^2)R^2$ 、 $CON(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $CONH(CH_2CH_2OH)$ 、 CH_2OH 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $CONHSO_2R^2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、および下記から選ばれる化合物例1に従う化合物：

【化31】



30

及び；

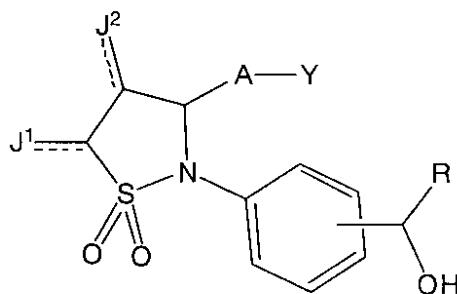
(式中、 R^2 は、個々に、H、C₁～C₆アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)。

化合物例3：Bが置換フェニルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例4：下記の構造を有する化合物例1または2に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

40

【化32】



10

(式中、Rは、水素またはC₁~C₁₀ヒドロカルビルである)。

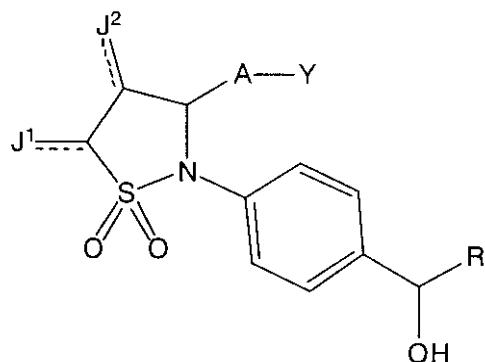
化合物例5 : Rがアルキルである、化合物例4に従う化合物。

【0039】

化合物例6 : Rがアリールアルキルである、化合物例4に従う化合物。

化合物例7 : 下記の構造を有する化合物例1~6のいずれか1つの化合物例に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ:

【化33】



20

(式中、Rは、水素またはC₁~C₁₀ヒドロカルビルである)。

【0040】

30

化合物例8 : Aが(3-メチルフェノキシ)メチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例9 : Aが(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例10 : Aが2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例11 : Aが2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例12 : Aが3-メトキシメチル)フェニルである、化合物例1または2の化合物例に従う化合物。

40

化合物例13 : Aが3-(3-プロピルフェニルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例14 : Aが3-メチルフェネチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例15 : Aが4-(2-エチル)フェニルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例16 : Aが4-フェネチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例17 : Aが4-メトキシブチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例18 : Aが5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例19 : Aが5-(メトキシメチル)チオフェン-2-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例20 : Aが5-(3-プロピル)フラン-2-イルである、化合物例1または2に従う化

50

合物。

化合物例 2 1 : Aが5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 2 2 : Aが6-ヘキシルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 2 3 : Aが(Z)-6-ヘックス-4-エニルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

【0 0 4 1】

化合物例 2 4 : Bが4-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 5 : Bが4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 6 : Bが4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 7 : Bが4-(1-ヒドロキシブチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 8 : Bが4-(1-ヒドロキシヘプチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 9 : Bが4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 0 : 4-(1-ヒドロキシペンチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0 0 4 2】

化合物例 3 1 : Bが4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0 0 4 3】

化合物例 3 2 : Bが4-(3-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 3 : Bが4-(3-ヒドロキシ-2-メチルオクタン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 4 : Bが1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 5 : Bが2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 6 : Bが3-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 7 : Bが4-(1-ヒドロキシ-5,5-ジメチルヘキシル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 8 : Bが4-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 9 : Bが4-tert-ブチルフェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 0 : Bが4-ヘキシルフェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 1 : Bが4-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 2 : Bが4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 3 : Bが4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 4 : Bが4-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェニルである、化合物

10

20

30

40

50

例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 45 : Bが4-(3-シクロヘキシリ-1-ヒドロキシプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 46 : Bが4-(シクロヘキシリ(ヒドロキシ)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 47 : Bが4-(シクロヘキシリメチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 48 : Bが4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8 ~ 23 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0044】

化合物例 49 : J¹がHである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 50 : J¹がOである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 51 : J¹がOHである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 52 : J¹が1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキルである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 53 : J¹が1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つの化合物例に従う化合物。

化合物例 54 : J¹がFである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 55 : J¹がClである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 56 : J¹がBrである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 57 : J¹がIである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 58 : J¹がCNである、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 59 : J¹がCF₃である、化合物例 1 ~ 48 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0045】

化合物例 60 : J²がHである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 61 : J²がOである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 62 : J²がOHである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 63 : J²が1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキルである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 64 : J²が1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 65 : J²がFである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 66 : J²がClである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 67 : J²がBrである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 68 : J²がIである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 69 : J²がCNである、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 70 : J²がCF₃である、化合物例 1 ~ 59 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0046】

以下は、上記推定化合物例を使用しての組成物、キット、方法、使用および医薬品の推定例である。

組成物例 :

化合物例 1 ~ 70 のいずれか 1 つに従う化合物を含む組成物；該組成物は、眼科的に許容し得る液体である。

医薬品例 :

化合物例 1 ~ 70 のいずれか 1 つに従う化合物の、哺乳類の緑内障または高眼圧症の治療用医薬品の製造における使用。

化合物例 1 ~ 70 のいずれか 1 つに従う化合物の、ヒトの脱毛症(ハゲ頭症)の治療用医薬品の製造における使用。

化合物例 1 ~ 70 のいずれか 1 つに従う化合物を含む医薬品；該組成物は、眼科的に許容し得る液体である。

10

20

30

40

50

【0047】

方法例：

化合物例1～70のいずれか1つに従う化合物を哺乳類に縁内障または高眼圧症の治療のために投与することを含む方法。

キット例：

化合物例1～70のいずれか1つに従う化合物を含む組成物、容器、並びに縁内障または高眼圧症の治療のために上記組成物を哺乳類に投与することについての使用説明書を含むキット。

【0048】

“製薬上許容し得る塩”とは、親化合物の活性を保持し、親化合物と比較して、投与する対象者に対してまた投与するのに関連して何らさらなる有害なまたは厄介な作用を与えない任意の塩である。また、製薬上許容し得る塩は、酸、他の塩、または酸もしくは塩に転換するプロドラッグの投与の結果として生体内で生じ得る任意の塩も称する。

【0049】

酸性官能基の製薬上許容し得る塩類は、有機または無機塩基から誘導し得る。塩は、一価または多価イオンを含み得る。とりわけ興味あるのは、無機イオンのリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムである。有機塩は、アミン類、とりわけモノ-、ジ-およびトリアルキルアミンまたはエタノールアミンのようなアンモニウム塩によって製造し得る。また、塩は、カフェイン、トロメタミンおよび同様な分子によっても形成し得る。塩酸またはある種の他の製薬上許容し得る酸は、アミンまたはピリジン環のような塩基性基を含有する化合物と塩を形成し得る。

【0050】

“プロドラッグ”は投与後に治療活性化合物に転換する化合物であり、この用語は、当該技術において一般に理解されているように本明細書においても広く解釈すべきである。本発明の範囲を限定するつもりはないが、転換は、エステル基またはある種の他の生物学的に不安定な基の加水分解によって生じ得る。一般的には(必然的ではなく)、プロドラッグは、転換する治療活性化合物よりも不活性であるかまたはあまり活性でない。本明細書において開示する化合物のエステルプロドラッグを、とりわけ意図する。エステルは、C1のカルボン酸(即ち、天然プロスタグランジンの末端カルボン酸)から誘導し得、或いはエステルは、フェニル環のような分子の他の部分のカルボン酸官能基から誘導し得る。限定するつもりはないが、エステルは、アルキルエステル、アリールエステルまたはヘテロアリールエステルであり得る。用語アルキルとは、当業者が一般的に理解している意味を有し、線状、枝分れまたは環状アルキル成分を称する。エステルのアルキル成分が1～6個の炭素原子を有するC₁～₆アルキルエステルは、とりわけ有用であり、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび1～6個の炭素原子を有するこれらの組合せ等がある。

【0051】

当業者であれば、医薬品の投与または製造に当っては、本明細書において開示する化合物を当該技術においてそれ自体周知である製薬上許容し得る賦形剤と混合し得ることは容易に理解し得るであろう。とりわけ、全身投与すべき薬物は、経口投与または非経口投与または吸入に適する粉末、ビル、錠剤等として、或いは、溶液、エマルジョン、懸濁液、エアゾール、シロップまたはエリキシル剤として調合し得る。

【0052】

固体の投与剤形または医薬品用には、無毒性固体担体として、限定するものではないが、製薬級のマンニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリン酸ナトリウム、ポリアルキレングリコール、タルカム、セルロース、グルコース、スクロースおよび炭酸マグネシウムがある。固体投与剤形は、コーティングしてなくてもよく、或いは、既知の方法によってコーティングして胃腸管内の崩壊および吸収を遅延させ、それによって、長期に亘る持続作用を付与し得る。例えば、モノステアリン酸グリセリ

10

20

30

40

50

ルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を使用し得る。また、固体投与剤形は、米国特許第4,256,108号、第4,166,452号および第4,265,874号に記載された方法によってコーティングして、制御放出用の浸透性治療用錠剤を調製することもできる。薬物投与可能な液体投与剤形は、例えば、例えば水、生理食塩水、含水デキストロース、グリセリン、エタノール等のような担体中の1種以上の現在有用な化合物および任意成分としての製薬用アジュvantの溶液または懸濁液を含み、それによって、溶液または懸濁液を調製することができる。必要に応じて、投与すべき製薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤等のような少量の無毒性補助物質もまた含有し得る。そのような助剤の典型的な例は、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン等である。そのような投与剤形の実際の調製方法は、既知であり、当業者にとっては明白であろう；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980を参照されたい。投与すべき製剤組成物は、いずれにしても、一定量の1種以上の現在有用な化合物を所望する治療効果を与える有効量で含有する。

10

【0053】

非経口投与は、一般的には、皮下、筋肉内または静脈内のいずれかの注射に特徴を有する。注射物質は、通常の剤形で、液体の溶液または懸濁液、注入前に液体中溶液または懸濁液にするのに適する固体剤形、またはエマルジョンのいずれかとして調製し得る。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセリン、エタノール等である。さらに、必要に応じて、投与する注射用製薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤等のような少量の無毒性補助物質も含有し得る。

20

【0054】

投与する現在有用な化合物(1種以上)の量は、所望する治療効果(単数または複数の)、治療する特定の哺乳類、哺乳類症状の重篤度および性質、投与方式、使用する特定化合物(1種以上)の有効性および薬力学、並びに処方医師の判断による。現在有用な化合物(1種以上)の製薬上有効な投与量は、約0.5または約1～約100mg/kg/日の範囲内であり得る。

【0055】

眼科的に許容し得る液体を、眼に局所投与し得るように調合する。快適性を可能な限り最大限にするべきであるが、場合によって、製剤検討事項(例えば、薬物安定性)は、最適よりも低い快適性を必要とする。快適性を最大限にできない場合、液体は、液体が患者にとって局所眼科使用において寛容であるように調合すべきである。さらに、眼科的に許容し得る液体は、単回使用用に包装するか、或いは、多数回使用における汚染を防止するために防腐剤を含有しなければならない。

30

【0056】

眼科用途においては、液剤または医薬品は、多くの場合、主ビヒクルとして生理食塩溶液を使用して調製し得る。眼科用液剤は、好ましくは、適切な緩衝系によって快適なpHに維持すべきである。また、製剤は、通常製薬上許容し得る防腐剤、安定剤および界面活性剤も含有し得る。

【0057】

本発明の製薬組成物において使用し得る防腐剤は、限定するものではないが、塩化ベンズアルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀がある。有用な界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、各種の有用なビヒクルを、本発明の眼科用調製物において使用し得る。これらのビヒクルとしては、限定するものではないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび精製水がある。

40

【0058】

張度調節剤は、必要に応じてまたは便宜上添加し得る。張度調節剤としては、限定するものではないが、塩類、とりわけ塩化ナトリウム、塩化カリウム；マンニトールまたはグリセリン；或いは任意の他の適切な眼科的に許容し得る張度調節剤がある。

50

pHを調整するための種々の緩衝液および手段は、得られる製剤が眼科的に許容し得る限り使用し得る。従って、緩衝液としては、酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液およびホウ酸塩緩衝液がある。酸または塩基類は、これらの製剤のpHを必要に応じて調整するのに使用し得る。

同様な趣旨において、本発明において使用する眼科的に許容し得る酸化防止剤としては、限定するものではないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンがある。

眼科用製剤に含ませ得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤は、エデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート剤もエデト酸二ナトリウムの代りにまたは一緒に使用し得る。

10

【0059】

上記の各成分は、通常、下記の量で使用する：

成分	量(質量/容量%)
活性成分	約0.001～5
防腐剤	0～0.10
ビヒクル	0～40
張度調節剤	1～10
緩衝液	0.01～10
pH調節剤	適量 pH 4.5～7.5
酸化防止剤	必要に応じて
界面活性剤	必要に応じて
精製水	100%にするための必要量

20

【0060】

局所用途においては、本明細書において開示する化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、液剤または懸濁液等を使用する。局所製剤は、一般に、製薬用担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐剤系および皮膚軟化剤からなり得る。

本発明の活性化合物の実際の投与量は、特定の化合物および治療すべき症状による；適切な投与量の選択は、明らかに熟練技術者の知識範囲内である。

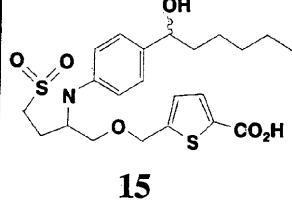
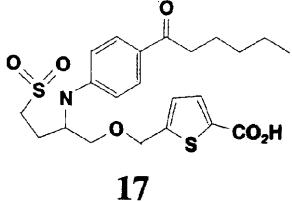
30

緑内障のような眼に影響を与える疾患の治療においては、これらの化合物は、局所、眼周囲、眼内または当該技術において既知の任意の他の有効な手段により投与し得る。

【0061】

生物学的結果

【化34】

化合物	EP ₂					EP ₄			
	cAMP		Ca ²⁺	シグナル	結合性	Ca ²⁺		シグナル	結合性
	EC ₅₀ (nM)	%PG E ₂	EC ₅₀ (nM)	%In h	EC ₅₀ (nM)	%PGE ₂	EC ₅₀ (nM)	%Inh	EC ₅₀ (nM)
	115		8316		2920		NA		NA
	98		5425		1201		NA		NA

【0062】

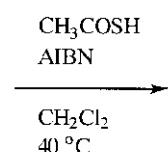
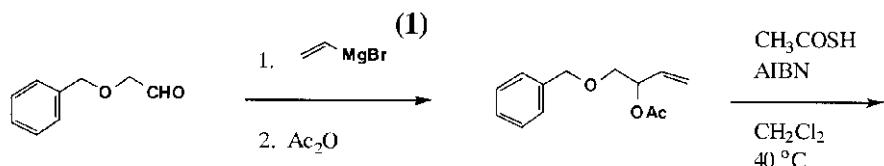
これらの化合物は、当該技術において既知の多くの方法によって調製し得る。例えば、2005年3月10日に出願された米国仮特許出願第60/660,748号に対する優先権を主張している2006年3月6日に出願されたPCT出願第PCT/US2006/007797号(両出願は参考として本明細書に明確に合体させる); および米国特許第4,087,435号(本明細書に参考として明確に合体させる)は、本明細書に開示する化合物を調製するように適応させ得る。下記の図式1および2は、これらの文献から適応させた方法を使用してこれらの化合物を調製する方法の典型な例を示している。他の方法も当業者にとっては自明である。

【0063】

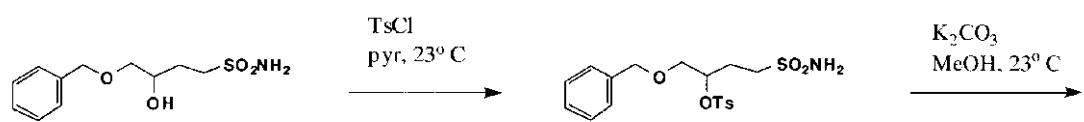
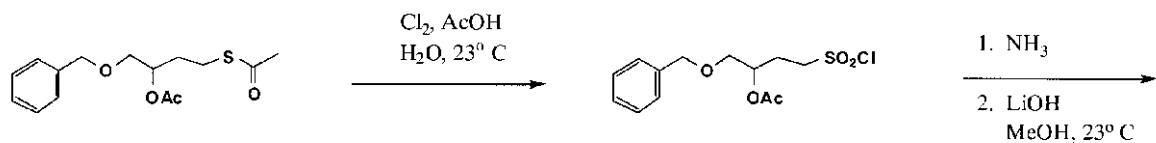
(実施例)

図式1:

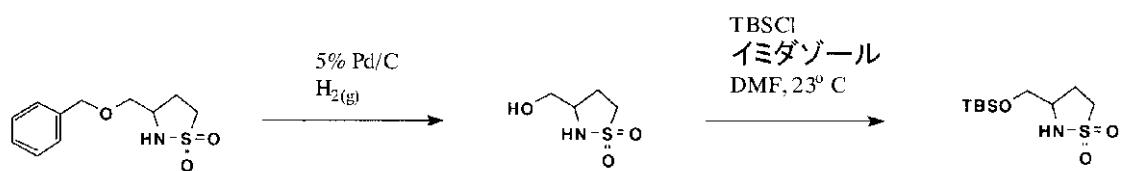
【化35】



10



20



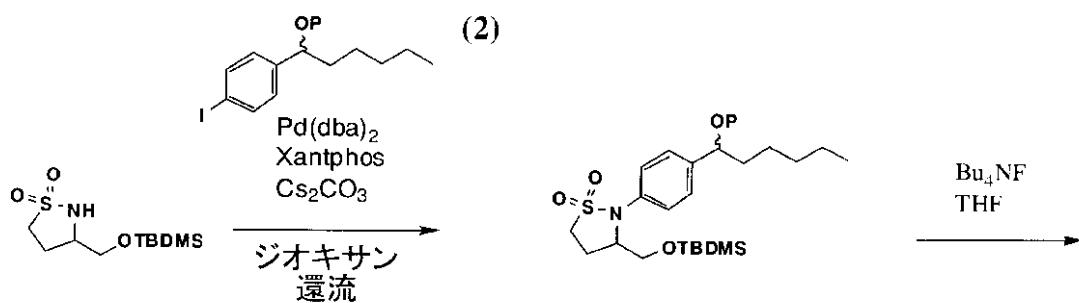
30

(1)米国特許第4,087,435号

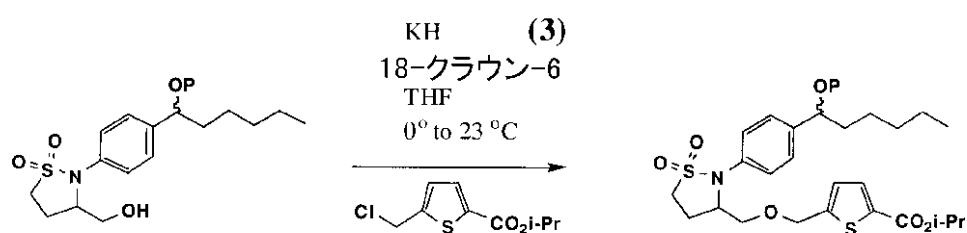
【0064】

図式2：

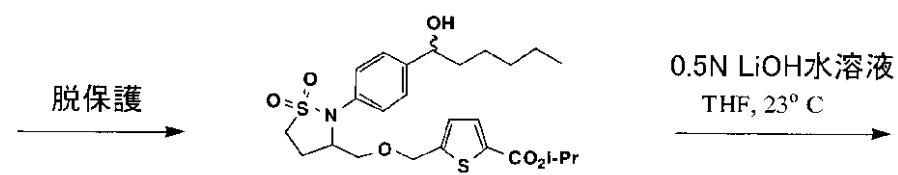
【化36】



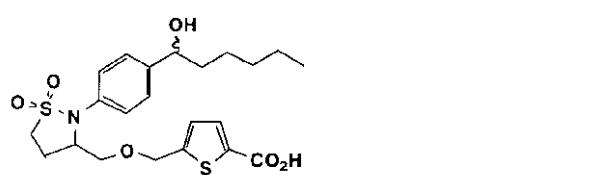
10



20



30



40

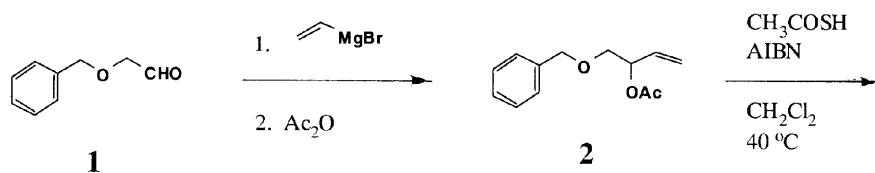
(2) *Tet. Lett.* 2004, 3305-7

(3) 米国仮出願第60/660,748号

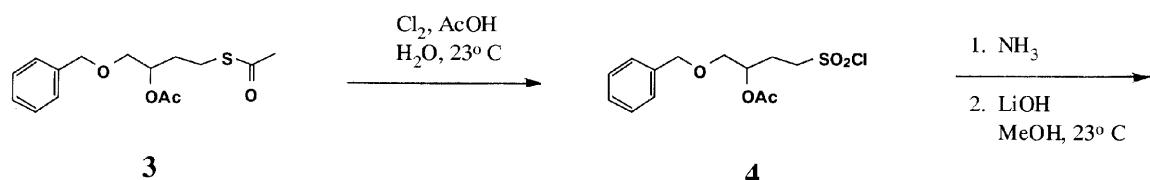
【0 0 6 5】

図式3：

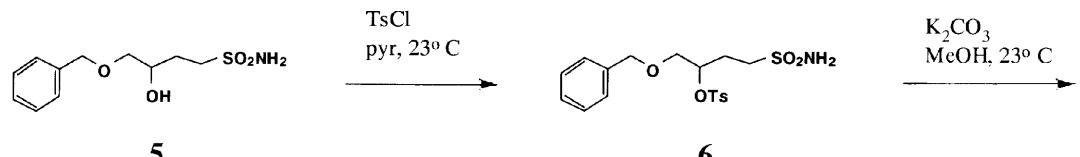
【化 3 7】



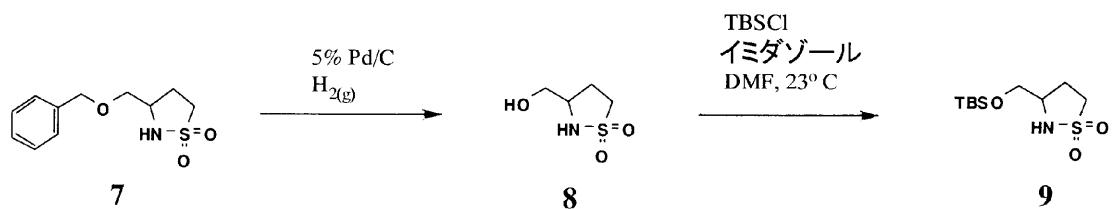
10



20



30



1-(Benzyl)but-3-en-2-yl acetate (2)

〔 0 0 6 6 〕

1-(ベンジルオキシ)ブト-3-エン-2-イルアセテート(2):

無水THF(140mL)中のベンジルオキシアセトアルデヒド1(220g、1.46モル)を、前もって-5に冷却したTHF(1.89L)中の臭化ビニルマグネシウムの攪拌1M溶液に滴下により添加した。添加を終えたとき、混合物を-5でさらに30分間攪拌せしめ、その時点後、TLC分析は完全反応を示した。その後、無水酢酸(222mL、240g、2.35モル、1.6当量)を添加し、混合物を1夜で室温にゆっくりと温めた。その後、氷冷水(1L)を、次いで、EtOAc(700mL)を反応物に添加し、混合物を10分間攪拌した。各層を分離し、水性層をEtOAc(700mL)で抽出した。混ぜ合せた有機物を塩水(700mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空中で濃縮して、粗生成物をオレンジ色油状物として得た。シリカパッドによる精製により、アセテート2を黄色油状物として得た(309g、97%)。

〔 0 0 6 7 〕

4-(アセチルチオ)-1-(ベンジルオキシ)ブタン-2-イルアセテート(3):

アセテート 2 (44.5g、0.202モル)を、トルエン(450ml)中に取込ませ、窒素下に攪拌しながら90℃に温めた。AIBN(3.32g、20.2ミリモル、0.1当量)を添加した。その後、トルエン

ン(450ml)中のチオ酢酸(16.91g、0.22モル、1.1当量)の溶液を3時間に亘って添加した。溶液の4分の1を添加した後毎に、追加のAIBN(0.83g、5.06ミリモル)を反応物に添加した。反応混合物を、90 でさらに19時間加熱し、その時間後に、小サンプルを取り出し、NMR分析用に濃縮した。この分析は、生成物対出発材料の比が約7:1であることを示した。反応を誘導し完了させるために、トルエン(80ml)中の過剰のチオ酢酸(3.0g、0.2当量)およびAIBN(0.83g)を添加した。反応物を次の1夜で90 に加熱し、その後、NMRにより検証して、さらなる進行はないことが判明した。反応混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×400ml)、水(300ml)で洗浄して、その後、真空中で濃縮した。

粗濃縮反応混合物(123g)を、3Lのフラスコ内で、ジクロロメタン(0.8L)中に溶解し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液(0.8L)と注意深く混合した。1時間の攪拌後、各層を分離し、有機層を新鮮飽和重炭酸ナトリウム水溶液(0.8L)と一緒に再び攪拌した。30分間攪拌した後、各層を分離し、有機層を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン/酢酸エチル(9:1))により精製して、42g(70%)のチオアセテート3を淡黄色油状物として得た。

【0068】

1-(ベンジルオキシ)-4-(クロロスルホニル)ブタン-2-イルアセテート(4) :

3Lのフランジフラスコ内で、チオアセテート3(170g、0.57モル)を80%酢酸(1530モル)中に溶解してオレンジ色溶液を得た。この溶液を、氷浴を使用して、塩素を溶液中にゆっくりバーリング前に10 の内部温度に冷却した。反応は発熱性であり、塩素流を、25 よりも低い内部温度を維持するように調節した。3時間後、得られた緑色溶液を検証して(NMR)、出発物質の完全消費が生じていたことおよび生成物が形成していたことを確かめた。その後、反応物を水(10容量、1.7L)に注ぎ入れ、白色エマルジョンを形成させた。混合物をMTBEで抽出した(2×1.7L、2×10容量)。混ぜ合せた有機物を塩水(1.7L)で洗浄し、その後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させて、塩化スルホニル4をオレンジ色油状物(155.1g)として得た。

【0069】

4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブタン-1-スルホンアミド(5) :

塩化スルホニル4(155.1g)を、液体アンモニア(-78 、250mL)に30分間に亘ってゆっくり添加した。得られたオレンジ色溶液を室温にゆっくり温め、週末に亘って攪拌した。この時点後に、濃褐色油状物をDCM(2容量、310mL)で希釈し、濾過して塩化アンモニウム(予想される26gのうちの13g)を除去した。濾液を蒸発させてオレンジ色油状物を得た。

得られた油状物をメタノール(10容量、1.6L)中に取込ませ、18 で攪拌した。これに、LiOH(13.89g、0.58モル)を5分間に亘って攪拌しながら添加した。反応物を添加中に24に温め、周囲温度で1夜攪拌放置した。混合物を減圧下に濃縮し、水(500mL)で希釈し、iPrOAc(5×1L)で抽出した。混ぜ合せた抽出物を蒸発させて、64gの不純物5を得た。その後、水性物をDCM(5×1L)で抽出し、さらなる50gの不純物5を得た。固体物を混ぜ合せ、MTBE(220mL)中でスラリー化し、純白でない濁懸濁液を得、これを濾過した。所望のヒドロキシル-スルホンアミド5を乾燥後に得た(55g)。水性層を50mlまで減量し、この時点で白色固体物の沈降が見られた。これを濾過し、真空中に乾燥させて、5のさらなるバッチ(27g)を得た。2つの固体物を混合して、82g(60%)の純粋ヒドロキシル-スルホンアミド5を得た。

【0070】

1-(ベンジルオキシ)-4-スルファモイルブタン-2-イル-4-メチルベンゼンスルホネート(6) :

ピリジン(730mL、9.5容量)中のヒドロキシル-スルホンアミド5(77g、0.30モル)の溶液を、2Lの丸底フラスコ内で<10 に冷却した。塩化トシル(56.6g、0.30モル)を溶液に5分間に亘って添加し、内部温度を10 よりも低く維持した。反応物を1夜攪拌しながら室温に温めた。完了反応物を水(10容量、770mL)に注ぎ入れてオレンジ色溶液を得、これをiPrOAc/MTBE(1:1、2×1.5L)で抽出した。混ぜ合せた有機物を、塩水(2×500mL)、HCl水(2M、2×500mL)、さらに塩水(1×500mL)で洗浄した。有機成分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し

10

20

30

40

50

、蒸発させて、スルホネート6をオレンジ色油状物として得た(78g)。

【0071】

3-(ベンジルオキシメチル)-イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド(7) :

スルホンアミド6(109g、0.26モル)をDMF(800mL)中に溶解し、周囲温度で攪拌した。これに、 K_2CO_3 (63g、0.46モル)を一度に添加し、得られた混合物を還流下(油浴160°C)に3時間加熱した。この後、加熱を止め、反応物を1夜攪拌しながら冷却させた。完了反応物を水(1L)に注ぎ入れ、HCl水溶液(1M、約500mL)でpH2に酸性化した。得られた褐色懸濁液をDCM(5×500mL)で抽出し、混ぜ合せた有機物を塩水(1L)で洗浄した。生成した濃厚エマルジョンを、2つの明確な層が見えるまでiPrOAcを添加することによって分離した。有機物を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、蒸発させて、オレンジ色油状物を得た(66g)。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5%MeOH/DCM)により精製して、ジオキシド7を黄橙色油状物として得た(40g、64%)。

10

【0072】

3-(ヒドロキシメチル)-イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド(8) :

ジオキシド7(40g、0.17モル)を、2Lのパー(Parr)水素化反応器内のガラスライナー中に入れ、IMS(150mL)とiPrOAc(150mL)の混合物中に溶解させた。iPrOAc(50mL)中の炭素上の5%パラジウム懸濁液(Johnson Matthey社、type 392、18g)を添加し、懸濁液を482.6kPa(70psi)の水素雰囲気下で3日間攪拌した。その後、NMR IPCを実施して、約15%のベンジル化物質が依然として存在することが判明した。さらなる4日後、反応は94%完了し、水素化分解を停止することにした。パラジウム触媒を窒素下にセライト上床で濾過し、その後、これをIMS(250mL)およびiPrOAc(250mL)で洗浄した。濾液と洗浄液を濃縮して、粗生成物を油状物(26.26g)として得た。油状物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM/メタノール(9:1))により精製して、16.65g(67%)のヒドロキシル-ジオキシド8を白色固体として得た。

20

【0073】

3-(tert-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド(9) :

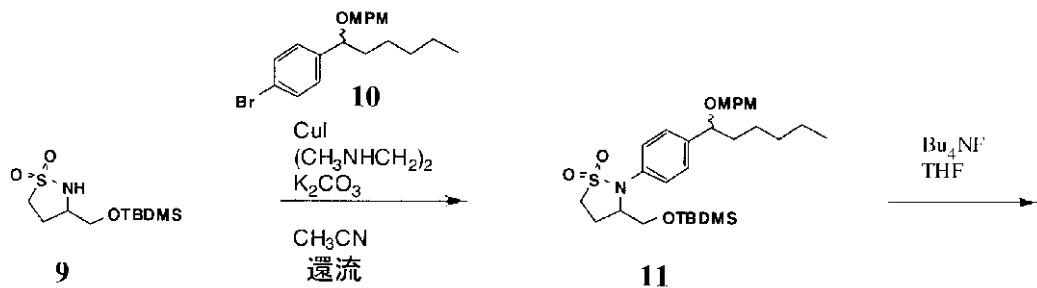
ヒドロキシ-ジオキシド8(16.65g、0.110モル)を、乾燥DCM(200mL)とDMF(40mL)中に取りませ、得られた溶液を窒素下に攪拌しながら0°Cに冷却した。イミダゾール(8.25g、0.121モル、1.1当量)、次いで、TBS-クロライド(18.26g、0.121モル)を溶液に添加した。2.5時間後、反応が完了し、水(250mL)を反応混合物に急速攪拌しながら添加した。各層を分離して、水性層をDCM(250mL)で抽出した。混ぜ合せた有機抽出物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、高真空中回転蒸発器を使用して濃縮して残留DMFを除去した。その後、粗生成物(26g)を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)によりカラムをDCMで溶出させて残留DMFを除去して精製した。集めた画分を混ぜ合せ濃縮して、純粋TDDMS-エーテル9を極めて粘稠な透明油状物として得た(21.56g、74%)。

30

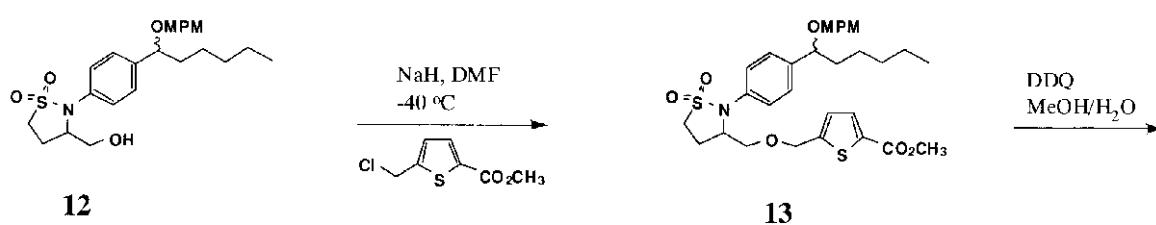
【0074】

図式4 :

【化 3 8】



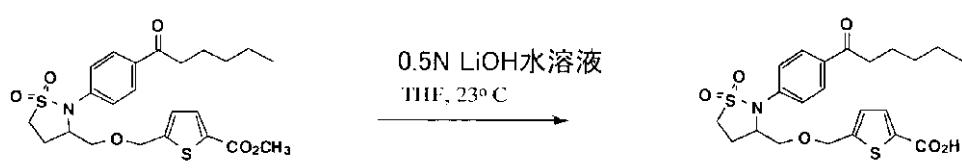
10



20



30



40

【 0 0 7 5 】

3-({{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル}-2-(4-{1-[4-メトキシベンジル]オキシ]ヘキシリル}フェニル)イソチオチアゾリン 1,1-ジオキシド(11):

ヨウ化銅(I) (82mg、0.43ミリモル)、N,N'-ジメチルエチレンアミン(51μL、0.43ミリモル)および炭酸カリウム(1.32g、9.65ミリモル)を、アセトニトリル(4mL)中のジオキシド9(1.27g、4.78ミリモル)および臭化アリール10(1.8g、4.78ミリモル)との溶液に順次添加した。得られた混合物を脱ガスし、窒素雰囲気下に掃気し、その後、80℃で16時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、3:1ヘックス/EtOAc)により精製して、995mg(46%

50

)のN-アリールジオキシド11を得た。

【0076】

2-(4-{1-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ヘキシル}フェニル)イソチアゾリジン-3-オール1,1-ジオキシド(12)：

フッ化テトラブチルアンモニウム(2.6mLのTHF中1.0M溶液、2.66ミリモル)を、23のTHF(20mL)中の上記シリルエーテル11(995mg、1.77ミリモル)の溶液に添加した。16時間の搅拌後、反応物をEtOAcで希釈し、H₂Oで引続き塩水で洗浄した。有機成分を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、3:1 EtOAc/ヘックス)により精製して、573mg(72%)のアルコール12を得た。

【0077】

メチル5-({[2-(4-{1-(4-メトキシベンジル)オキシ]ヘキシル}フェニル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-3-イル]オキシ}メチル]チオフェン-2-カルボキシレート(13)：

水素化ナトリウム(10mg、0.39ミリモル)を、-40のDMF(2mL)中の上記アルコール12(117mg、0.26ミリモル)の溶液に添加した。15分後、メチル5-(クロロメチル)-2-チオフェンカルボキシレート(75mg、0.39ミリモル)を添加し、反応物を自然に従い室温に温めた。16時間後、反応物をEtOAcで希釈し、H₂O、飽和NaHCO₃水、さらに塩水で洗浄した。有機成分を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2:3 EtOAc/ヘックス)により精製して、76mg(34%)のメチルエステル13を得た。

【0078】

メチル5-[(2-[4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニル]-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-3-イル]オキシ}メチル]チオフェン-2-カルボキシレート(14)：

2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(33mg、0.145ミリモル)を、0のCHCl₃(1.5mL)中の上記MPM-エーテル13(76mg、0.126ミリモル)とH₂O(0.1mL)との混合物に添加した。2時間後、反応物を飽和NaHCO₃水の添加によって失活させ、その後、EtOAcで抽出した。有機成分を飽和NaHSO₃水と塩水で洗浄し、その後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、3:2 EtOAc/ヘックス)により精製して、61mg(99%)のアルコール14を得た。

【0079】

5-[(2-[4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニル]-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-3-イル]オキシ}メチル]チオフェン-2-カルボキシレート(15)：

水酸化リチウム(0.6mLのH₂O中0.5N溶液、0.29ミリモル)を、23のTHF(1.2mL)中の上記エステル15(61mg、0.127ミリモル)の溶液に添加した。16時間後、反応物を10%クエン酸で酸性化し、EtOAcで抽出した。有機成分を塩水で洗浄し(2×)、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、9:1 CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、51mg(86%)の遊離酸15を得た。

【0080】

メチル5-({[2-(4-ヘキサノイルフェニル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-3-イル]オキシ}メチル)チオフェン-2-カルボキシレート(16)：

1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン(44mg、0.104ミリモル)を、23のCH₂Cl₂(2mL)中の上記アルコール14(42mg、0.087ミリモル)の溶液に添加した。16時間の搅拌後、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1:1 ヘックス/EtOAc)により精製して、41mg(98%)のケトン16を得た。

【0081】

5-({[2-(4-ヘキサノイルフェニル)-1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-3-イル]オキシ}メチル)チオフェン-2-カルボキシレート(17)：

水酸化リチウム(0.43mLのH₂O中0.5N溶液、0.216ミリモル)を、23のTHF(0.86mL)中の上記エステル16(45mg、0.094ミリモル)の溶液に添加した。16時間後、反応物を10%クエン酸で酸性化して、EtOAcで抽出した。有機成分を塩水で洗浄し(2×)、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1:1 ヘックス/EtOAc)により精製して、41mg(98%)のケトン17を得た。

10

20

30

40

50

4)、濾過し、真空濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、9:1 CH₂Cl₂/MeOH)により精製して、36mg(82%)の遊離酸17を得た。

【0082】

当業者であれば、ハッチ型ウェッジ/固体ウェッジ(hatched wedge/solid wedge)構造特性に関連する立体化学の意味は理解していることである。例えば、入門有機化学教本(Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63)は、“ウェッジは紙面から観察者に向かう結合を示す”、さらに“点線”として示されるハッチ型ウェッジは“観察者から後退する結合を示す”と説明している。

【0083】

上記の説明は、本発明を実施するのに使用し得る特定の方法および組成物を詳述しており、意図する最良の形態を示している。しかしながら、当業者にとっては、所望の薬理特性を有するさらなる化合物を同様な方法で調製し得ること、また、開示した化合物は種々の出発化合物から種々の化学反応を介しても得ることができることが明白である。同様に、種々の製薬組成物も、実質的に同じ結果でもって調製し使用することができる。従って、詳細ではあるが、上記は、明細書に示されており、本発明の範囲全体を限定するものと解釈すべきではなく、むしろ、本発明の範囲は、特許請求の範囲の法的解釈によってのみ決定すべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/068518

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D27/506 C07D471/06 C07D417/12 C07D417/14 A61K31/425
A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/03973 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; TANIGUCHI KIYOSHI [JP]; HATTORI KOUJI) 6 February 1997 (1997-02-06) abstract examples 6,9 claims -----	3,23-26
A	US 6 476 064 B1 (OLD DAVID W [US] ET AL) 5 November 2002 (2002-11-05) abstract examples claims ----- -/-	1-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

26 October 2007

05/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2007/068518

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/032222 A1 (MALAMAS MICHAEL S [US] ET AL MALAMAS MICHAEL SOTIRIOS [US] ET AL) 14 March 2002 (2002-03-14) abstract examples claims -----	1-26
A	WO 95/29904 A (ALLERGAN INC [US]) 9 November 1995 (1995-11-09) abstract examples claims -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/068518

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 24 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/068518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9703973	A 06-02-1997	AT 224380 T		15-10-2002
		AU 716304 B2		24-02-2000
		CA 2227442 A1		06-02-1997
		CN 1196726 A		21-10-1998
		DE 69623785 D1		24-10-2002
		DE 69623785 T2		07-08-2003
		DK 842161 T3		27-01-2003
		EA 2156 B1		24-12-2001
		EP 0842161 A1		20-05-1998
		ES 2181902 T3		01-03-2003
		HU 9900881 A2		30-08-1999
		JP 11509191 T		17-08-1999
		PT 842161 T		28-02-2003
		TW 401408 B		11-08-2000
		US 5972965 A		26-10-1999
US 6476064	B1 05-11-2002	CA 2450220 A1		19-12-2002
		EP 1395552 A2		10-03-2004
		JP 2004537529 T		16-12-2004
		WO 02100388 A2		19-12-2002
		US 2003027846 A1		06-02-2003
US 2002032222	A1 14-03-2002	US 2003055079 A1		20-03-2003
WO 9529904	A 09-11-1995	AU 2386895 A		29-11-1995
		US 5519040 A		21-05-1996

フロントページの続き

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 バーク ロバート エム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92651 ラグナ ビーチ セリトス アベニュー 13
37

(72)発明者 オールド ディヴィッド ダブリュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92620 アーヴィン タイピー ウェイ 13771

(72)発明者 ガック トッド エス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92602 アーヴィン メドー ヴァリー 53

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC92 DD61 EE01

4C076 AA12 BB24 CC10 FF15

4C086 AA01 AA02 AA03 BC79 GA04 GA10 MA01 MA04 MA17 MA58
NA14 ZA33 ZC02