(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5155171号
(P5155171)

(45)発行日　平成25年2月27日(2013.2.27)　(24)登録日　平成24年12月14日(2012.12.14)

(51)Int.Cl.　F I
C07C 317/22 (2006.01)　C07C 317/22　CSP
C07C 311/29 (2006.01)　C07C 311/29
C07C 255/54 (2006.01)　C07C 255/54
C07C 317/32 (2006.01)　C07C 317/32
C07C 59/135 (2006.01)　C07C 59/135

請求項の数 10　(全 77 頁)　最終頁に続く

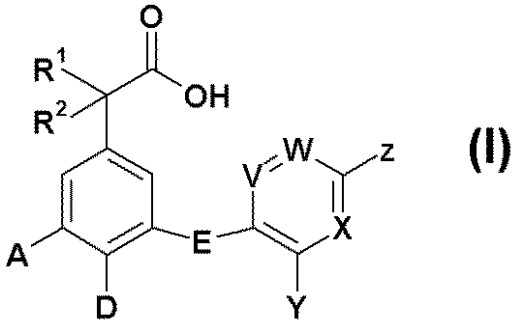
(21)出願番号　特願2008-534072 (P2008-534072)
(86)(22)出願日　平成18年10月5日 (2006.10.5)
(65)公表番号　特表2009-512640 (P2009-512640A)
(43)公表日　平成21年3月26日 (2009.3.26)
(86)国際出願番号　PCT/GB2006/003689
(87)国際公開番号　WO2007/039736
(87)国際公開日　平成19年4月12日 (2007.4.12)
審査請求日　平成21年9月16日 (2009.9.16)
(31)優先権主張番号　0520323.7
(32)優先日　平成17年10月6日 (2005.10.6)
(33)優先権主張国　英国 (GB)
(31)優先権主張番号　0608299.4
(32)優先日　平成18年4月27日 (2006.4.27)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(73)特許権者　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５セーデルテイエ
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ)：
【化１】



(I)

[式中、
Ａは、水素、ハロゲン、またはＣ$_{1-6}$アルキルから選択され、後者の基は、置換されていないかまたは１個以上のハロゲン原子によって置換されており；
Ｄは、水素、ハロゲン、またはＣ$_{1-6}$アルキルから選択され、後者の基は、置換されていないかまたは１個以上のハロゲン原子によって置換されており；
ここで、Ａが水素ではない場合、Ｄは水素であり；
Ｅは、Ｏであり；

Vは、C(H)であり；
Wは、水素、ハロゲン、またはC$_{1-3}$アルキル(後者の基は、置換されていないかまたは１個以上のハロゲン原子によって置換されている)によって置換されている炭素原子であり；
Xは、水素、またはハロゲンによって置換されている炭素原子であり；
Yは、ハロゲン、シアノまたはC$_{1-3}$アルキル(後者は、置換されていないかまたは１個以上のハロゲン原子によって置換されている)から選択され；
Zは、SO_2R^9、$SO_2NR^4R^5$、$CONR^4R^5$またはCOR^6から選択され；
R^1およびR^2は両方、水素であるか、またはR^1およびR^2の一方がメチルであって、他方が水素であり；
R^3は、水素、C$_{1-6}$アルキル(置換されていないかあるいはハロゲンまたはNR^4R^5によって置換されている)またはSO_2R^7であり；
R^4およびR^5は、独立して、水素、C$_{3-8}$シクロアルキルまたはC$_{1-6}$アルキル{後二者の基は、置換されていないかまたはハロゲン、CN、C$_{3-7}$シクロアルキル、C$_{1-6}$アルキル、OR^3およびNR^7R^8、アリール、ヘテロアリール、S(O)$_n$$R^9$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$CONR^7R^8$、$NR^3COR^{10}$、$SO_2NR^4R^5$および$NR^3SO_2R^9$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されている}を表すか、
あるいは、R^4およびR^5は、それらが結合している窒素原子と一体となって、O、N、S(O)$_n$(ここで、ｎ＝０、１または２)、NR^3から選択される１個以上の原子を含む、３員～８員の飽和炭素環式環またはヘテロ環式環を形成することができ、ここで、該炭素環式環またはヘテロ環式環は、置換されていないかまたは１個以上のハロゲン、OR^3、C$_{3-8}$シクロアルキルまたはC$_{1-6}$アルキルによって置換されており、後二者の基は、置換されていないかまたは１個以上のハロゲンによって置換されており；
R^6は、アリール、ヘテロアリール、C$_{3-8}$シクロアルキルまたはC$_{1-6}$アルキルを表し、これらは全て置換されていないかまたはハロゲン、C$_{3-7}$シクロアルキル、C$_{1-6}$アルキル、OR^3、CN、NR^7R^8、アリール、ヘテロアリール、S(O)$_n$$R^9$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$CONR^7R^8$、$NR^3COR^{10}$、$SO_2NR^4R^5$および$NR^3SO_2R^9$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されており；
R^7は、独立して、水素原子またはC$_1$－C$_6$アルキル(該アルキル基は、置換されていないかまたは１個以上のハロゲン原子によって置換され得る)を表し；
R^8は、水素、C$_{1-4}$アルキル、－COC_1－C_4アルキル、CO_2C_1－C_4アルキルまたは$CONR^6C_1$－C_4アルキルであり；
R^9は、アリール、ヘテロアリール、C$_3$－C$_7$シクロアルキルまたはC$_{1-6}$アルキルを表し、後二者の基は、置換されていないかまたはハロゲン、C$_3$－C$_7$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR^6、$NR^{10}R^{11}$、S(O)$_n$$R^6$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$CONR^6R^7$、$NR^6COR^7$、$SO_2NR^4R^5$および$NR^6SO_2R^7$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されていてもよく；
R^{10}およびR^{11}は、独立して、アリールまたはヘテロアリール、水素、C$_{3-7}$シクロアルキルまたはC$_{1-6}$アルキルを表し、後二者の基は、置換されていないかまたはハロゲン、C$_{3-7}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OH、OR^9およびNR^4R^5、S(O)$_n$$R^6$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$CONR^4R^5$、$NR^6COR^7$、$SO_2NR^4R^5$および$NR^6SO_2R^7$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されているか、
あるいは、R^{10}およびR^{11}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、O、S(O)$_n$(ここで、ｎ＝０、１または２)、NR^8から選択される１個以上の原子を含む、３員～８員の飽和ヘテロ環式環を形成することができ、そしてそれ自体、置換されていないかまたはハロゲンもしくはC$_1$－C$_3$アルキルによって置換されていてもよく、
そして、アリールは、フェニルまたはナフチルから選択され、ヘテロアリールは、ピリジ

ン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、イソオキサゾール、ピロール、イソチアゾールおよびアズレン、ナフチル、インデン、キノリン、イソキノリン、インドール、インドリジン、ベンゾ[ｂ]フラン、ベンゾ[ｂ]チオフェン、１Ｈ－インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、プリン、４Ｈ－キノリジン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、１,８－ナフチリジン、プテリジン、キノロンまたは１,２－メチレンジオキシベンゼンから選択される。

ただし、

●ＡおよびＤは、両方が水素となり得ない。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

Ｄが水素ではない場合、Ａは水素である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

ＷがＣ(Ｈ)である、請求項１から２の何れか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

ＸがＣ(Ｈ)である、請求項１から３の何れか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

２－{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}プロパン酸；

(４－クロロ－３－{２－クロロ－４－[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；

{４－クロロ－３－[２－フルオロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－シアノ－５－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

(４－クロロ－３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；

[３－(４－ベンゾイル－２－フルオロフェノキシ)－４－クロロフェニル]酢酸；

(４－クロロ－３－{２－クロロ－４－[(イソブチルアミノ)カルボニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－フルオロフェニル}酢酸；

{３－フルオロ－５－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－４－フルオロフェニル}酢酸；

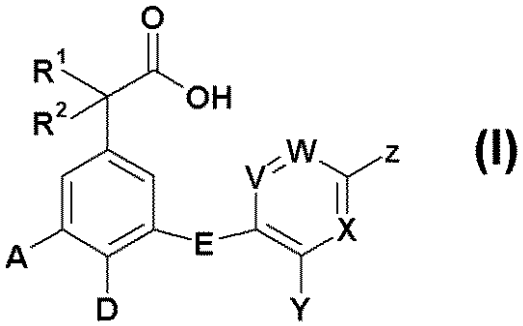
{４－フルオロ－３－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

[３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－クロロ－５－[２－フルオロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
(３－クロロ－５－{４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
(３－クロロ－５－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－クロロフェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(フェニルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－シアノ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸；
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸；
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
(３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸；
２－[３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；
２－[３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；
２－[３－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；

２－[３－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；
(３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸；
{３－ブロモ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸；
[３－{２－クロロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－クロロ－４－(モルホリン－４－イルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－(４－ベンゾイル－２－クロロフェノキシ)－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－{２－クロロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－ブロモ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－クロロ－５－[５－クロロ－２－フルオロ－４－(ピロリジン－１－イルカルボニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(４－フルオロベンゾイル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸；
{３－エチル－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－シアノ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；および
[３－{２－クロロ－４－[(ピリジン－２－イルメチル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
から選択される、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸である請求項１記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
治療に使用するための請求項１から６の何れか１項に記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
請求項１から６で定義した式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、プロスタグランジンが介在する疾患を処置するための医薬。
【請求項９】
請求項１から６で定義した式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、プロスタグランジン Ｄ２が介在する疾患を処置するための医薬。
【請求項１０】
請求項１から６で定義した式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、呼吸器疾患を処置するための医薬。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、呼吸器疾患を処置するための有用な薬学的化合物としての置換フェニル酢酸、それらを含む医薬組成物、およびその製造方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
EPA 1 170 594 は、オーファン受容体ＣＲＴＨ２のリガンドであるプロスタグランジンＤ２が介在する疾病状態の処置に有用な化合物の識別方法を開示している。GB 1356834は、抗炎症活性、鎮静活性および解熱活性を有すると言われる一連の化合物を開示している。特定のフェニル酢酸がＣＲＴＨ２受容体に活性があること、その結果、喘息およびＣＯＰＤを含む種々の呼吸器疾患の処置に有用であるかもしれないと期待されることが見出された。
【０００３】
ＣＲＴｈ２に結合するフェニル酢酸は、WO 2004/058164に開示されている。これらの化合物は、ＣＲＴｈ２およびＤＰ受容体の両方に対して二面活性を有する。WO 2004/058164に開示された化合物は、代謝されて突然変異誘発性アニリン類が生じる可能性があるアミノ誘導置換基を内包する。
【０００４】
関連の化合物は、EP 91402638に開示されており、種々の炎症性および／またはアレルギー性疾患、特に喘息、アレルギー性鼻炎、関節炎および炎症の処置に有用であると言われている。
【０００５】
本発明は、ＣＲＴｈ２受容体に選択的に結合する化合物に関する。これらのフェニル酢酸類はまた、潜在的に毒性の内包性アニリン類を一切含まず、従って、可能性のある薬物分子として有益である。
【発明の開示】
【０００６】
第１の態様において、本発明は、従って、式(Ｉ)：
【化１】



[式中、
ＡおよびＤは、水素、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ^{3}、Ｓ(Ｏ)$_{n}$Ｒ^{3}(ここで、ｎは、０、１または２である)、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルから独立して選択され、後二者の基は、所望によりハロゲン原子によって置換されており；
Ｅは、Ｏ、Ｓ、ＮＲ^{6}またはＣＲ^{1}Ｒ^{2}であり；
Ｖは、ＮまたはＣ(Ｈ)であり；
Ｗは、窒素であるか、あるいは、Ｗは、水素、ハロゲン、ＣＮ、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、またはＣ$_{1-3}$アルキル(後者の基は、所望によりハロゲン原子によって置換されている)によって置換されている炭素原子であり；
Ｘは、窒素であるか、あるいは、Ｘは、水素、ハロゲン、ＣＮ、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、またはＣ$_{1}$

$_{-3}$アルキル(後者の基は、所望によりハロゲン原子によって置換されている)によって置換されている炭素原子であり；
Yは、水素、ＣＮ、ハロゲン、$Ｃ_{1-6}$アルキル(後者は、所望により１個以上のハロゲン原子によって置換されている)から選択され；
Ｚは、水素、ハロゲン、ＣＮ、$ＳＯ_2ＮＲ^4Ｒ^5$、$ＣＯＮＲ^4Ｒ^5$、$ＣＯＲ^6$、$ＣＯ_2Ｒ^6$、$ＳＯ_2Ｒ^9$または$ＯＲ^9$から選択され；
【０００７】
$Ｒ^1$および$Ｒ^2$は、独立して、水素原子、ハロゲン、または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を表すか、
あるいは、$Ｒ^1$および$Ｒ^2$は、一体となって、所望によりＯ、Ｓ、$ＮＲ^6$から選択される１個以上の原子を含む３員環～８員環を形成し、そしてそれ自体、所望により１個以上の$Ｃ_{1-3}$アルキルまたはハロゲンによって置換されており；
$Ｒ^3$は、水素、$Ｃ_{1-6}$アルキル(所望によりハロゲンまたは$ＮＲ^4Ｒ^5$によって置換されている)または$ＳＯ_2Ｒ^7$であり；
$Ｒ^4$および$Ｒ^5$は、独立して、水素、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキルまたは$Ｃ_{1-6}$アルキル{後二者の基は、所望によりハロゲン、ＣＮ、$Ｃ_{3-7}$シクロアルキル、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$ＯＲ^3$および$ＮＲ^7Ｒ^8$、アリール、ヘテロアリール、$Ｓ(Ｏ)_nＲ^9$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$ＣＯＮＲ^7Ｒ^8$、$ＮＲ^3ＣＯＲ^{10}$、$ＳＯ_2ＮＲ^4Ｒ^5$および$ＮＲ^3ＳＯ_2Ｒ^9$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されている}を表すか、
あるいは、$Ｒ^4$および$Ｒ^5$は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望によりＯ、Ｎ、$Ｓ(Ｏ)_n$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$ＮＲ^3$から選択される１個以上の原子を含む、３員～８員の飽和環を形成することができ、そしてそれ自体、所望により１個以上のハロゲン、$ＯＲ^3$、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキルまたは$Ｃ_{1-6}$アルキルによって置換されており、後二者の基は、所望により１個以上のハロゲンによって置換されており；
$Ｒ^6$は、アリール、ヘテロアリール、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキルまたは$Ｃ_{1-6}$アルキルを表し、これらは全て所望によりハロゲン、$Ｃ_{3-7}$シクロアルキル、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$ＯＲ^3$、ＣＮ、$ＮＲ^7Ｒ^8$、アリール、ヘテロアリール、$Ｓ(Ｏ)_nＲ^9$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$ＣＯＮＲ^7Ｒ^8$、$ＮＲ^3ＣＯＲ^{10}$、$ＳＯ_2ＮＲ^4Ｒ^5$および$ＮＲ^3ＳＯ_2Ｒ^9$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されており；
$Ｒ^7$は、独立して、水素原子または$Ｃ_1－Ｃ_6$アルキル(該アルキル基は、所望により１個以上のハロゲン原子によって置換され得る)を表し；
$Ｒ^8$は、水素、$Ｃ_{1-4}$アルキル、$－ＣＯＣ_1－Ｃ_4$アルキル、$ＣＯ_2Ｃ_1－Ｃ_4$アルキルまたは$ＣＯＮＲ^6Ｃ_1－Ｃ_4$アルキルであり；
$Ｒ^9$は、アリール、ヘテロアリール、$Ｃ_3－Ｃ_7$シクロアルキルまたは$Ｃ_{1-6}$アルキルを表し、後二者の基は、所望によりハロゲン、$Ｃ_3－Ｃ_7$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$ＯＲ^6$、$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}$、$Ｓ(Ｏ)_nＲ^6$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$ＣＯＮＲ^6Ｒ^7$、$ＮＲ^6ＣＯＲ^7$、$ＳＯ_2ＮＲ^4Ｒ^5$および$ＮＲ^6ＳＯ_2Ｒ^7$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されていてもよく；
$Ｒ^{10}$および$Ｒ^{11}$は、独立して、アリールまたはヘテロアリール、水素、$Ｃ_{3-7}$シクロアルキルまたは$Ｃ_{1-6}$アルキルを表し、後二者の基は、所望によりハロゲン、$Ｃ_{3-7}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ＯＨ、$ＯＲ^9$および$ＮＲ^4Ｒ^5$、$Ｓ(Ｏ)_nＲ^6$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$ＣＯＮＲ^4Ｒ^5$、$ＮＲ^6ＣＯＲ^7$、$ＳＯ_2ＮＲ^4Ｒ^5$および$ＮＲ^6ＳＯ_2Ｒ^7$から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されているか、
あるいは、$Ｒ^{10}$および$Ｒ^{11}$は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望によりＯ、$Ｓ(Ｏ)_n$(ここで、ｎ＝０、１または２)、$ＮＲ^8$から選択される１個以上の原子を含む、３員～８員の飽和ヘテロ環式環を形成することができ、そしてそれ自体、所望によりハロゲンまたは$Ｃ_1－Ｃ_3$アルキルによって置換されていてもよい。
ただし、
●ＡおよびＤは、両方が水素となり得ず；

●ＡおよびＤは、－Ｓ(Ｏ)$_n$－(ここで、ｎは、０、１または２である)によってパラ位で置換されたアリールではあり得ず；
●Ｖ、ＷおよびＸが全て炭素であるとき、フェニル環上の全ての置換基(Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺ)は、水素となり得ない。]
の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００８】

本明細書の内容において、別記しない限り、アルキル基またはアルケニル基または置換基中のアルキル部分またはアルケニル部分は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、所望により１個以上のハロゲン原子によって置換されていてもよい。

【０００９】

アリールの例は、フェニルおよびナフチルを含む。

ヘテロアリールは、Ｎ、Ｓ、Ｏから任意に選択される１個以上のヘテロ原子を含む、５員～７員の芳香環として定義されるか、または６,６－または６,５－縮合二環式環であり得る。該二環式環は、炭素または窒素を介して結合していてもよく、また５員環または６員環を介して結合していてもよく、また完全にまたは部分的に飽和であり得る。

【００１０】

例は、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、イソオキサゾール、ピロール、イソチアゾールおよびアズレン、ナフチル、インデン、キノリン、イソキノリン、インドール、インドリジン、ベンゾ[ｂ]フラン、ベンゾ[ｂ]チオフェン、１Ｈ－インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、プリン、４Ｈ－キノリジン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、１,８－ナフチリジン、プテリジン、キノロンおよび１,２－メチレンジオキシベンゼンを含み、これらに限定されない。

【００１１】

置換基としてのアリール基またはヘテロアリール基は、所望によりハロゲン、ＣＮ、ＯＲ^7、ＳＯ$_2$Ｒ^3、ＣＯＮＲ^{7}Ｒ^8、ＳＯ$_2$ＮＲ^{4}Ｒ^5、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルから独立して選択される１個以上の置換基によって置換され得て、後二者の基は、所望によりハロゲン、ＯＲ^{3}から独立して選択される１個以上の置換基によって置換されている。

【００１２】

好ましくは、Ａは、水素、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ^3、アリール、ヘテロアリールまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、後者の基は、所望により１個以上のハロゲン原子によって置換されている。

より好ましくは、Ａは、水素、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、後者の基は、所望により１個以上のハロゲン原子によって置換されている。

【００１３】

好ましくは、Ｄは、水素、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、後者の基は、所望により１個以上のハロゲン原子によって置換されている。

好ましくは、Ｄが水素ではない場合、Ａは水素であり；Ａが水素ではない場合、Ｄは水素である。

【００１４】

好ましくは、Ｅは、酸素または硫黄であり；より好ましくは、Ｅは酸素である。

好ましくは、Ｖは、Ｃ(Ｈ)である。

【００１５】

好ましくは、Ｗは、水素、ハロゲン、ＣＮまたはＣ$_{1-3}$アルキル(後者の基は、所望によりハロゲン原子によって置換されている)によって置換されている炭素原子であり；より好ましくは、Ｗは、水素、ハロゲンまたはＣ$_{1-3}$アルキル(後者の基は、所望によりハロゲン原子によって置換されている)によって置換されている炭素原子であり；最も好ましくは、ＷはＣ(Ｈ)である。

【００１６】

好ましくは、Ｘは、水素またはハロゲンによって置換されている炭素原子であり；より好ましくは、ＸはＣ(Ｈ)である。

好ましくは、Ｙは、ハロゲン、シアノまたは$Ｃ_{1-3}$アルキル(所望によりハロゲン原子によって置換されている)である。

【００１７】

好ましくは、Ｚは、$ＳＯ_2Ｒ^9$、$ＳＯ_2ＮＲ^4Ｒ^5$、$ＣＯＮＲ^4Ｒ^5$または$ＣＯＲ^6$から選択され；より好ましくは、Ｚは$ＳＯ_2Ｒ^9$である。

好ましくは、$Ｒ^1$および$Ｒ^2$が共に水素であるか、または$Ｒ^1$および$Ｒ^2$の一方がメチルであり、他方が水素である。より好ましくは、$Ｒ^1$および$Ｒ^2$は、共に水素である。

【００１８】

本発明の望ましい化合物は、次に掲げるものを含む。

{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

２－{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}プロパン酸；

(４－クロロ－３－{２－クロロ－４－[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；

[４－クロロ－３－(３－シアノフェノキシ)フェニル]酢酸；

{４－クロロ－３－[２－フルオロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)－３－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－シアノ－５－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

(４－クロロ－３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；

[３－(４－ベンゾイル－２－フルオロフェノキシ)－４－クロロフェニル]酢酸；

(４－クロロ－３－{２－クロロ－４－[(イソブチルアミノ)カルボニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；

【００１９】

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－フルオロフェニル}酢酸；

{３－フルオロ－５－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－４－フルオロフェニル}酢酸；

{４－フルオロ－３－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

{４－クロロ－３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；

[３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；

[３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；

{３－クロロ－５－[２－フルオロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
(３－クロロ－５－{４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
(３－クロロ－５－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－クロロフェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(フェニルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[２－シアノ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸；
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸；
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
(３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸；

【００２０】

２－[３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；
２－[３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；
２－[３－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；
２－[３－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸；
(３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}

フェニル)酢酸；
{３－ブロモ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸；
３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－シアノ安息香酸メチル；
[３－{[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェニル]チオ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－メトキシフェニル}酢酸；
[３－{２－クロロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－{[３－メチル－５－(フェニルスルホニル)ピリジン－２－イル]オキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－クロロ－４－(モルホリン－４－イルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－(４－ベンゾイル－２－クロロフェノキシ)－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－{２－クロロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－ブロモ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－３－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－クロロ－５－[５－クロロ－２－フルオロ－４－(ピロリジン－１－イルカルボニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－シアノ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸；
(３－クロロ－５－{[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェニル]チオ}フェニル)酢酸；
(３－クロロ－５－{[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル]チオ}フェニル)酢酸；
(３－クロロ－５－{[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェニル]チオ}フェニル)酢酸；

【００２１】

[３－(４－ベンゾイル－３,５－ジフルオロフェノキシ)－５－クロロフェニル]酢酸；
{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(４－フルオロベンゾイル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
{３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸；
{３－エチル－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸；
[３－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
[３－[２－シアノ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
{５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]ビフェニル－３－イル}酢酸；
{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－ピリジン－２－イルフェニル}酢酸；

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸；
[３－{２－クロロ－４－[(ピリジン－２－イルメチル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸；
およびそれらの薬学的に許容される塩。

【００２２】

特定の式(Ｉ)の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、式(Ｉ)の化合物の全ての幾何および光学異性体ならびにラセミ体を含むそれらの混合物を含むと理解されるであろう。互変異性体およびその混合物もまた、本発明の態様を形成する。

【００２３】

上記の式(Ｉ)の化合物は、薬学的に許容される塩またはその溶媒和物に、好ましくは、塩基付加塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、ベンザチン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エタノールアミン塩、エチルジアミン塩、第３級ブチルアミン塩、メグルミン塩、トロメタミン塩またはプロカイン塩、あるいは、酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩またはｐ－トルエンスルホン酸塩に変換され得る。

【００２４】

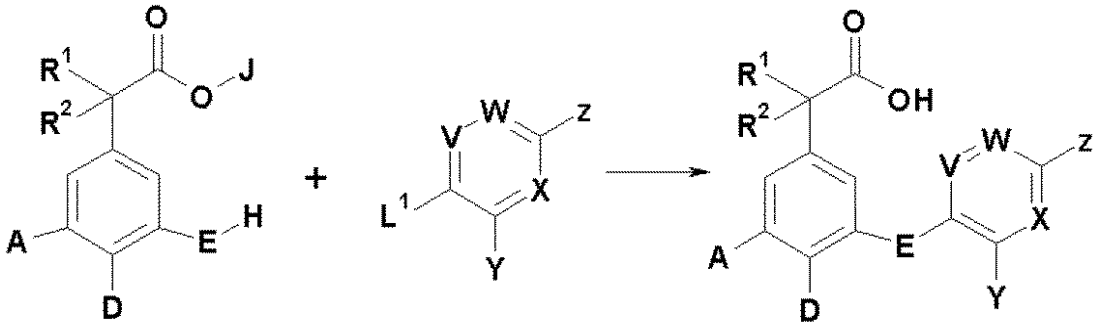
本発明の方法において、出発物質または中間体化合物中の特定の官能基が保護基によって保護される必要があり得ることは、当業者によって認められるであろう。従って、式(Ｉ)の化合物の製造は、適切な段階で、１個以上の保護基の除去を含み得る。官能基の保護および脱保護は、‘Protective Groups in Organic Chemistry’, edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973)、および‘Protective Groups in Organic Synthesis’, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)に十分に記載されている。

【００２５】

式(Ｉ)の化合物は、スキーム１に記載された通りに、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させることによって製造され得る。

スキーム１

【化２】



(II) (III) (I)

ここで、Ａ、Ｄ、Ｅ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、R^1およびR^2は、式(Ｉ)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。L^1は脱離基、例えばハロゲンであり、好ましくは、フルオロまたはクロロである。Ｊはアルキル、例えばメチル、エチルまたは第３級ブチルである。該反応は、高温で、極性溶媒(例えばＮＭＰまたはＤＭＦ)中、塩基(例えば炭酸セシウムなど)の存在下で行われる。該エステル基は、次に、塩基(例えば水酸化ナトリウム)を用いて、適当な有機溶媒(例えばメタノール、エタノールまたはＴＨＦ)中で除去される。

【００２６】

式(Ｉ)の化合物はまた、式(IV)の化合物を式(III)の化合物と反応させることによって

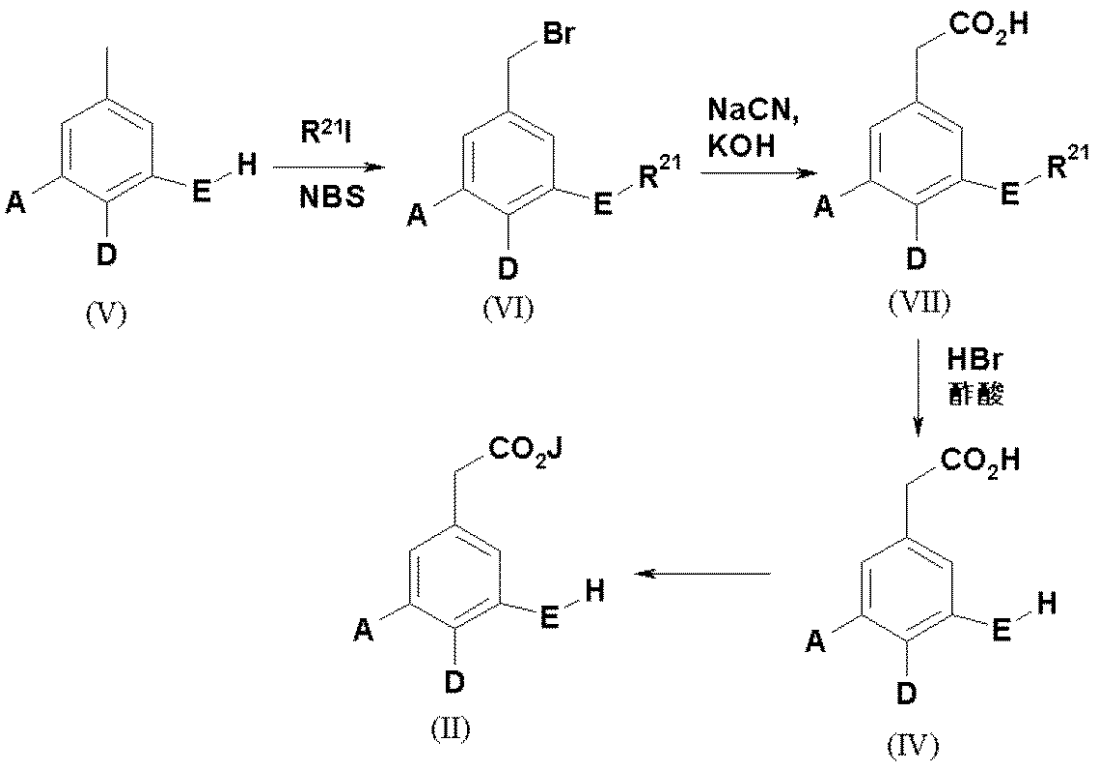
、直接製造され得る。

【００２７】

式(II)および式(IV)の化合物は、スキーム２に記載された通りに製造され得る。

スキーム２

【化３】



ここで、Ａ、ＤおよびＹは、式(Ｉ)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。Ｊは式(II)の化合物で定義した通りである。Ｒ^{21}はＣ$_{1-3}$アルキル、例えばメチルである。

【００２８】

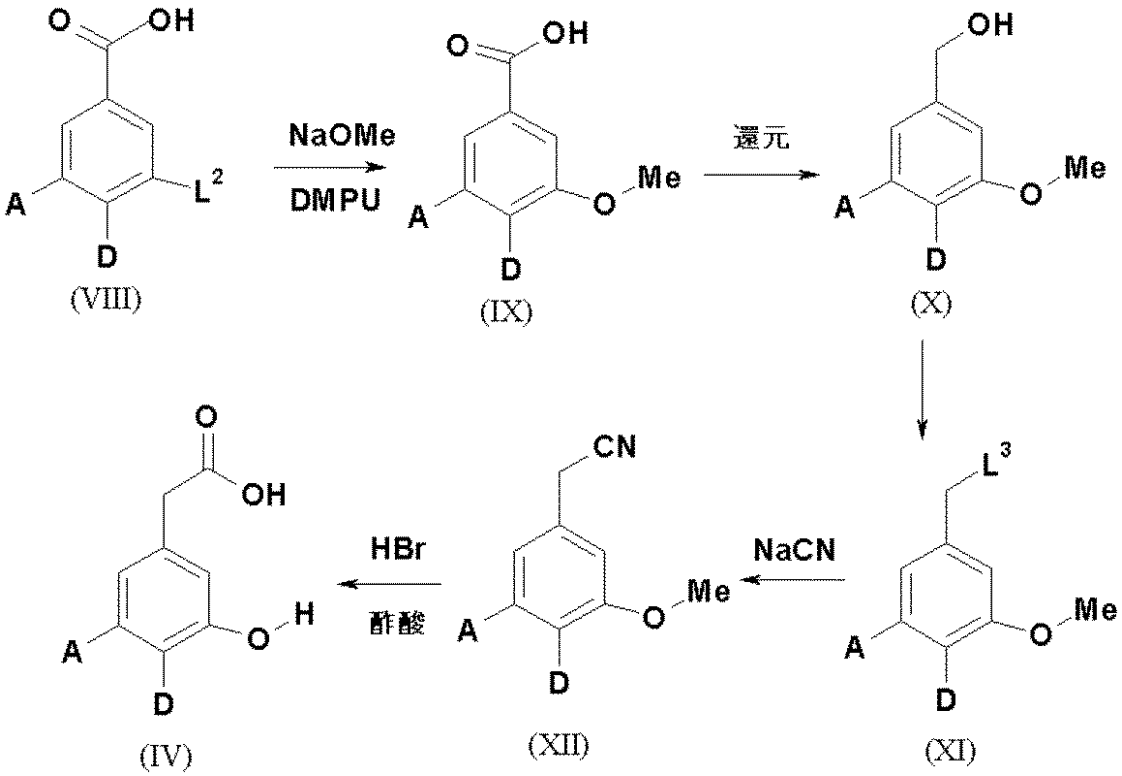
エステル基Ｊの加水分解は、慣用の手順、例えばメチルおよびエチルエステルの水性水酸化ナトリウムでの処理、ならびにｔｅｒｔ－ブチル エステルの酸(例えばトリフルオロ酢酸)での処理を用いて行われ得る。

【００２９】

ＥがＯである式(IV)の化合物は、スキーム２Ａに記載された通りに製造され得る。

スキーム２Ａ

【化４】



ここで、ＡおよびＤは、式(Ｉ)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。Ｌ^{2}は塩素またはフッ素である。Ｌ^{3}は適当な脱離基、例えば塩素、臭素またはメシレートである。

【００３０】

式(VIII)の化合物中の基Ｌ^{2}は、ナトリウム メトキシドを用いて、適当な溶媒(例えばＤＭＰＵまたはＨＭＰＡ)中で置換される。次いで、該安息香酸基は、水素化リチウムアルミニウムまたはボランを用いて、適当な溶媒(例えばＴＨＦ)中で、アルコールに還元される。脱離基Ｌ^{3}は、式(Ｘ)の化合物を塩化チオニルまたは三臭化リンと反応させることによって、あるいは式(Ｘ)の化合物を塩化メタンスルホニルと、塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下、適当な有機溶媒(例えばジクロロメタン)中で反応させることによって、メシレートに変換することによって導入され得る。次いで、基Ｌ^{3}は、極性溶媒(例えばＤＭＦ)中、高温で、シアン化ナトリウムで置換され、式(XII)の化合物を得た。該ニトリルは、酸に加水分解され、基Ｙは、酢酸中の水性ＨＢｒを用いて、高温で、一段階で脱保護され得る。

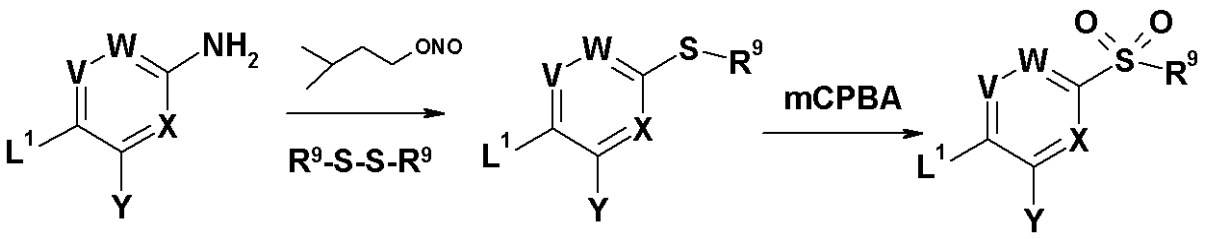
特定の式(VIII)の化合物は、市販されている。

【００３１】

該置換基の一つがＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}である式(III)の化合物の幾つかは、一般的な反応スキーム３によって製造され得る。

スキーム３

【化５】



ここで、Ｌ^{1}、Ｖ、Ｗ、ＸおよびＹおよびＲ^{9}は、式(III)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。ジアゾ化は、高温(例えば６０℃)で、適当な有機溶

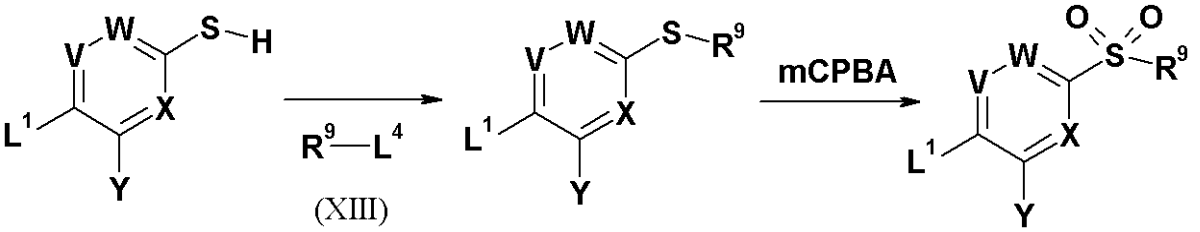
媒(例えばアセトニトリル)中で行われる。対応するスルフィドは、酸化剤としてＭＣＰＢＡまたはオキソンを用いて、適当な溶媒(例えばジクロロメタン)中で酸化される。

【００３２】

スルホン部分を含む特定の式(III)の化合物はまた、反応スキーム４に記載された通りに製造され得る。

スキーム４

【化６】



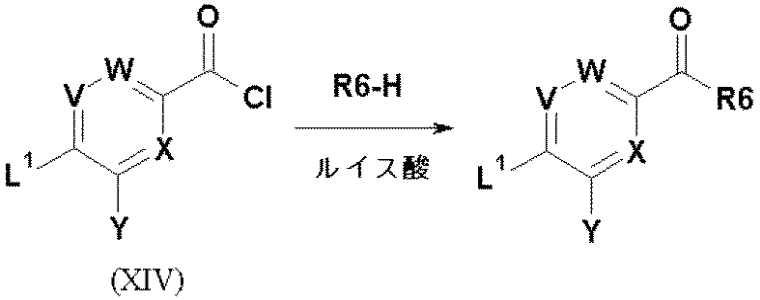
ここで、L^1、Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびR^9は、式(III)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。L^4は適当な脱離基、例えばハロゲンであり、好ましくはアイオダイド、ブロミドまたはクロライドである。該チオールは、式(XIII)の化合物と反応させ、次いで適当な酸化剤(例えばＭＣＰＢＡまたはオキソン)を用いて酸化される。

【００３３】

ＺがCOR^6である特定の式(III)の化合物は、スキーム５に記載された通りに製造され得る。

スキーム５

【化７】



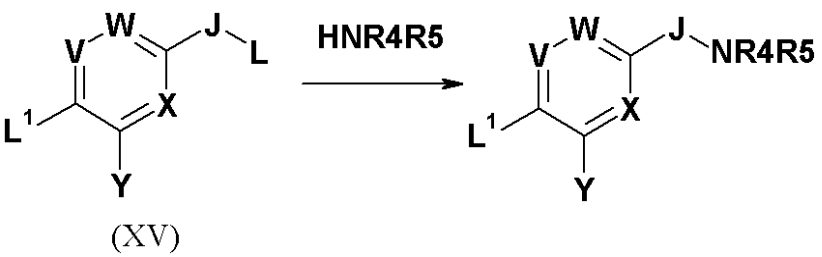
ここで、L^1、Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびR^6は、式(III)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。式(XIV)の化合物は、標準的な条件を用いて、例えば適当なLewis酸(例えば塩化鉄(III))の存在下での加熱によって、Friedel-Crafts アシル化を行い得る。式(XIV)の化合物は、市販されているか、または既知の文献の手順を用いて製造される。

【００３４】

Ｚが$SO_2NR^4R^5$または$CONR^4R^5$である特定の式(III)の化合物は、スキーム６に記載された通りに製造される。

スキーム６

【化８】



ここで、L^1、Ｖ、Ｗ、Ｘ、Ｙ、R^4およびR^5は、式(III)で定義した通りであるか

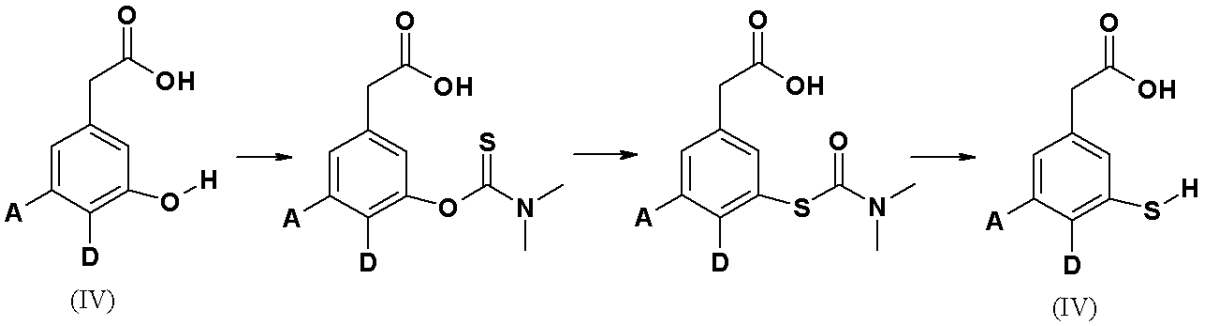
、またはその保護された誘導体であり、そしてＪは、Ｃ(Ｏ)またはＳＯ$_2$であり、そしてＬは適当な脱離基、例えばハロゲンであるか、あるいは、Ｌはヒドロキシである。カップリングは、標準的なアミドまたはスルホンアミド・カップリング法を用いて行われる。例えば、Ｌがハロゲンである場合、該反応は、適当な溶媒(例えばＤＣＭ)中、適当な塩基(例えばHunigs塩基またはトリエチルアミン)の存在下で撹拌することによって行われ得る。あるいは、Ｌがヒドロキシである場合、該反応は、適当なカップリング剤(例えばＰｙＢＯＰまたはＨＡＴＵまたはＣＤＩ)を用いて、適当な塩基(例えばHunigs塩基またはＤＢＵ)と共に、適当な溶媒(例えばＤＣＭまたはＴＨＦ)中で行われ得る。式(XV)の化合物は、市販されているか、または既知の文献の手順を用いて製造される。

【００３５】

ＥがＳである式(IV)の化合物は、スキーム７で記載された通りに、ＥがＯである式(IV)の化合物から製造され得る。

スキーム７

【化９】



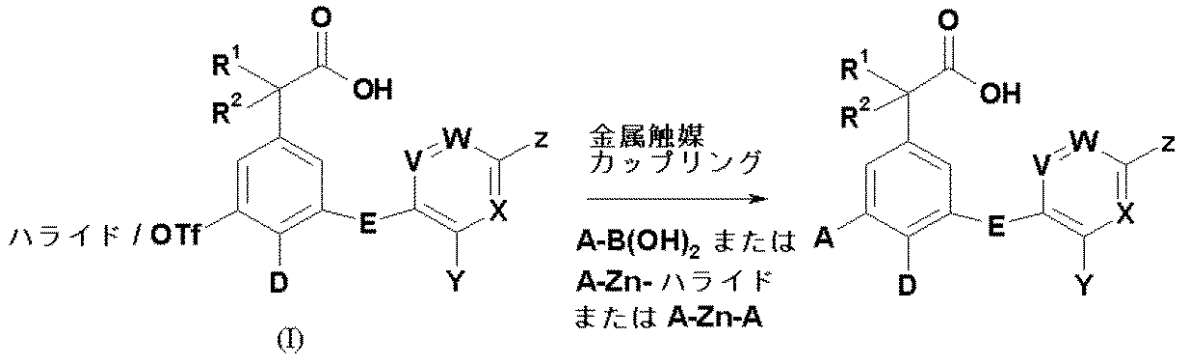
ここで、ＡおよびＤは、式(Ｉ)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。式(IV)の化合物は、塩化ジメチルチオカルバモイルでカップリングを、次に、高温で、適当な溶媒(例えばテトラデカンまたはジフェニルエーテル)中で加熱することによって転位を行う。式(II)の化合物が得られ、続いて適当な塩基(例えば水酸化ナトリウム)で加水分解される。

【００３６】

ＡがＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、アリールまたはヘテロアリールである式(Ｉ)の化合物は、スキーム８で記載された通りに製造され得る。

スキーム８

【化１０】



ここで、Ｄ、Ｅ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、式(Ｉ)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。該反応は、標準的な金属触媒カップリング法を用いて行われる。例えば、カップリング反応は、式(XVI)の化合物を、適当な活性化パラジウム触媒(例えばビスジフェニルホスフィノフェロセン パラジウム(II))およびＡのボロン酸 付加物と、適当な塩基(例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムまたは炭酸セシウム)の存在下、適当な溶媒(例えばトルエン、ＴＨＦまたはジオキサン)中で反応させることによって行われ得る。該反応は、通常、高温(例えば８０℃)で行われる。あるいは

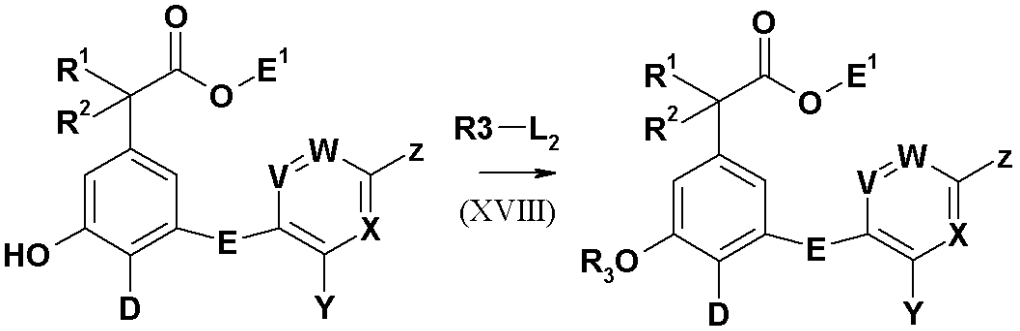
、カップリング反応は、式(XVI)の化合物を、適当な活性化パラジウム触媒(例えばビスジフェニルホスフィノフェロセン パラジウム(II))およびＡの亜鉛付加物と反応させることによって、高温(例えば８０℃)で、適当な溶媒(例えばトルエン、ＴＨＦまたはジオキサン)中で反応させることによって行われ得る。

【００３７】

ＡがＯＲ^{3}である特定の式(Ｉ)の化合物は、スキーム９に従って製造され得る。

スキーム９

【化１１】



(XVII)

ここで、Ｄ、Ｅ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、式(Ｉ)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である。Ｅ^{1}は、式(II)で定義した通りである。Ｌ^{2}は、適当な脱離基、例えばハロゲンであるか、または活性化アルコール、例えばメシレートまたはトシレートである。式(Ｉ)の化合物は、式(XVIII)の化合物と、適当な塩基(例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムまたは炭酸セシウム)を用いて、適当な溶媒(例えばアセトニトリルまたはＤＭＦ)中でカップリングされる。該エステル基は、次に、上で記載された通りに除去される。

【００３８】

さらなる態様において、本発明は、治療における式(Ｉ)の化合物、そのプロドラッグ、薬学的に許容される塩または溶媒和物の使用を提供する。

【００３９】

式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、医薬として、特にＣＲＴｈ２受容体活性のモジュレーターとして活性を有し、そしてＰＧＤ$_{2}$およびその代謝物の過剰または非制御産生によって増悪するまたは引き起こされるヒトおよび非ヒト動物における状態／疾患の処置(治療的または予防的)に用いられ得る。

【００４０】

本発明の化合物またはその薬学的許容される塩は、次に掲げる処置に用いられ得る。

１．呼吸器：

次に掲げるものを含む閉塞性気道疾患：喘息(気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物誘発性喘息(アスピリン誘発性およびＮＳＡＩＤ誘発性を含む)、および塵埃誘発性喘息を含む)(断続性および持続性の両方を含み、全ての重篤度を含み、そして他の原因の気道過敏症を含む)；慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)；気管支炎(感染性および好酸球性気管支炎を含む)；肺気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；肺線維症(原因不明線維化肺胞炎を含む)、特発性間質性肺炎、抗悪性腫瘍治療および慢性感染(結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染を含む)と共存する線維症；肺移植の合併症；肺脈管構造の血管性および血栓性疾患、ならびに肺高血圧；鎮咳活性(気道の炎症性および分泌性状態を伴う慢性咳ならびに医原性咳の処置を含む)；急性および慢性鼻炎(薬物性鼻炎および血管運動神経性鼻炎を含む)；通年性および季節性アレルギー性鼻炎(神経性鼻炎(枯草熱)を含む)；鼻腔ポリープ症；急性ウイルス性感染(普通の風邪、ならびに呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(ＳＡＲＳを含む)およびアデノウイルスによる感染を含む)；

【００４１】
２．骨および関節：
骨関節炎／骨関節症を伴うもしくは含む関節炎(原発性および続発性の両方を含む)(例えば先天性骨盤形成異常)；頸椎炎および腰椎炎、および腰痛および頚部痛；リウマチ性関節炎およびスティル病；血清反応陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、および未分化型脊椎関節症を含む)；化膿性関節炎、および他の感染関連関節症および骨異常(例えば結核)(ポット病およびポンセット症候群(Poncet's syndrome)を含む)；急性および慢性結晶誘発性滑膜炎(尿酸性痛風を含む)、ピロリン酸カルシウム堆積疾患、およびカルシウム アパタイト関連腱(calcium apatite related tendon)、滑液包および滑膜の炎症；ベーチェット病；原発性および続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、および未分化結合組織病；炎症性筋疾患(皮膚筋炎および多発性筋炎を含む)；リウマチ性多発筋痛症；若年性関節炎(特発性炎症性関節炎(関節の位置および関連症候群にかかわりなく)を含む)、およびリウマチ熱とその全身性合併症；脈管炎(巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャーグ・ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎(microscopic polyarteritis)、およびウイルス感染に関連する脈管炎を含む)、過敏反応、クリオグロブリン、およびパラプロテイン；腰痛；家族性地中海熱、Muckle-Wells症候群、および家族性アイルランド熱、菊池病；薬物誘発性関節痛、腱炎(tendonititides)、および筋疾患；
【００４２】
３．疼痛および傷害(例えばスポーツ傷害)もしくは疾患による筋骨格障害の結合組織再構成：
関節炎(例えばリウマチ性関節炎、骨関節炎、痛風、もしくは結晶関節症(crystal arthropathy))、他の関節疾患(例えば椎間板変性もしくは顎関節変性)、骨再構成疾患(例えば骨粗鬆症、パジェット病、もしくは骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合性結合組織病、脊椎関節症、または歯周病(例えば歯根膜炎)；
【００４３】
４．皮膚：
乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、もしくは他の湿疹性皮膚疾患、および遅延型過敏反応；植物性および光線性皮膚炎；脂漏性皮膚炎、ヘルペス状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、脈管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；蜂巣織炎(感染性および非感染性の両方を含む)；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病変；薬物誘発性疾患(特定薬疹を含む)；
【００４４】
５．眼：
眼瞼炎；結膜炎(通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む)；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜に影響を及ぼす自己免疫性、変性もしくは炎症性疾患；眼炎(交感神経性眼炎を含む)；サルコイドーシス；感染(ウイルス性、真菌性および細菌性を含む)；
【００４５】
６．消化器：
舌炎、歯肉炎、歯周病；食道炎(逆流性を含む)；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、大腸炎(潰瘍性大腸炎を含む)、直腸炎、肛門掻痒症；セリアック病、過敏性腸症候群、および腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば偏頭痛、鼻炎もしくは湿疹)；
【００４６】
７．腹部：
肝炎(自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む)；肝臓の線維症および肝硬変；胆嚢炎；膵炎(急性および慢性の両方を含む)；

【００４７】
８．泌尿生殖器：
腎炎(間質性腎炎および糸球体腎炎を含む)；ネフローゼ症候群；膀胱炎(急性膀胱炎および慢性(間質性)膀胱炎を含む)およびHunner潰瘍；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰膣炎；ペイロニー病；勃起不全(男性および女性の両方を含む)；
【００４８】
９．同種移植片拒絶反応：
例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜の移植後の、または輸血後の急性および慢性拒絶反応；または慢性移植片対宿主病；
【００４９】
１０．ＣＮＳ：
アルツハイマー病および他の認知症となる疾患(ＣＪＤおよびｎｖＣＪＤを含む)；アミロイド症；多発性硬化症および他の脱髄性症候群；脳動脈硬化症および脈管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；急性および慢性疼痛(急性、断続性もしくは持続性、中枢由来もしくは末梢由来の何れか)(内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節痛および骨痛を含む)、癌および腫瘍浸潤に由来する疼痛、神経因性疼痛症候群(糖尿病性、ヘルペス後、およびＨＩＶ関連神経障害を含む)；神経サルコイドーシス；悪性、感染性もしくは自己免疫疾患の中枢および末梢神経系合併症；
【００５０】
１１．次に掲げるものを含む他の自己免疫性およびアレルギー疾患：橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高ＩｇＥ症候群、抗リン脂質抗体症候群；
【００５１】
１２．炎症要因もしくは免疫学的要因を伴う他の疾患(後天性免疫不全症候群(ＡＩＤＳ)、ハンセン病、セザリー症候群、および腫瘍随伴症候群を含む)；
【００５２】
１３．循環器：
冠血管および末梢循環に影響を及ぼすアテローム動脈硬化症；心外膜炎；心筋炎、炎症性および自己免疫性心筋症(心筋サルコイドを含む)；虚血性再灌流傷害；心内膜炎、弁膜炎、および大動脈炎(感染性(例えば梅毒性)を含む)；脈管炎；近位および末梢静脈の疾患(静脈炎、および血栓症(深部静脈血栓症および静脈瘤の合併症を含む)を含む)；
【００５３】
１４．腫瘍：
前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、腸および結腸の癌、胃癌、皮膚癌、および脳腫瘍、ならびに骨髄(白血病を含む)およびリンパ増殖系に影響する悪性腫瘍(例えばホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫)を含む、一般的な癌の処置(転移性疾患および腫瘍再発および新生物随伴症候群の予防および処置を含む)；
【００５４】
１５．消化器：
セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的腸炎(microscopic colitis)、不定型腸炎(indeterminant colitis)、過敏性腸疾患、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば偏頭痛、鼻炎および湿疹)；および
１６．PGD_2またはその代謝物のレベルの上昇に関連する疾患。
【００５５】
従って、本発明は、治療に使用するための上で定義した式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物を提供する。
好ましくは、本発明の化合物は、ケモカイン受容体がＣＲＴｈ２受容体サブファミリーに属する疾患を処置するために用いられる。

【００５６】
本発明の化合物で処置され得る特定の状態は、喘息、鼻炎およびPGD_2またはその代謝物のレベルが上昇する他の疾患である。本発明の化合物は、喘息を処置するために用いられることが望ましい。
【００５７】
さらなる態様において、本発明は、治療に使用する医薬の製造における、上で定義した式(Ｉ)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。
【００５８】
さらなる態様において、本発明は、喘息および鼻炎を処置するために用いられる薬物(例えば吸入および経口ステロイド、吸入β２－受容体アゴニストおよび経口ロイコトリエン受容体アンタゴニスト)と組み合わせた治療に使用する医薬の製造における、上で定義した式(Ｉ)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用を提供する。
【００５９】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは本発明の化合物を含む医薬組成物または製剤が、列挙された１種以上の状態を処置する別の治療薬(複数を含む)と同時にまたは連続して、または組み合わせ製剤として投与される組み合わせ治療に関する。
【００６０】
特に、炎症性疾患、例えばリウマチ性関節炎、骨関節炎、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)、乾癬、および炎症性腸疾患(これらに制限されない)を処置するために、本発明の化合物は、下記の薬剤と組み合わせ得る：
局所または全身に適用される非選択的シクロオキシゲナーゼ ＣＯＸ－１／ＣＯＸ－２阻害剤を含む非ステロイド性抗炎症剤(以後ＮＳＡＩＤとする)(例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類、例えばナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、およびイブプロフェン、フェナメート類、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アザプロパゾン、ピラゾロン類、例えばフェニルブタゾン、サリチレート類、例えばアスピリン)；選択的ＣＯＸ－２阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ(lumarocoxib)、パレコキシブ、およびエトリコキシブ)；シクロオキシゲナーゼ阻害一酸化窒素ドナー(ＣＩＮＯＤ)；グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内、もしくは関節内の経路によって投与される)；メトトレキサート；レフルノミド(leflunomide)；ヒドロキシクロロキン；ｄ－ペニシラミン；オーラノフィン、または他の非経腸もしくは経口の金製剤；鎮痛剤；ジアセレイン；関節内治療、例えばヒアルロン酸誘導体；および栄養剤、例えばグルコサミン。
【００６１】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、α－、β－、およびγ－インターフェロンを含む、サイトカインまたはサイトカイン機能のアゴニストもしくはアンタゴニスト(サイトカインシグナル伝達経路に作用する薬剤、例えばＳＯＣＳ系のモジュレーターを含む)；Ｉ型インシュリン様成長因子(ＩＧＦ－１)；ＩＬ １から１７を含むインターロイキン(ＩＬ)、およびインターロイキン アンタゴニストもしくは阻害剤、例えばアナキンラ(anakinra)；腫瘍壊死因子α(ＴＮＦ－α)阻害剤、例えば抗ＴＮＦモノクローナル抗体(例えばインフリキシマブ；アダリムマブ、およびCDP-870)、および免疫グロブリン分子(例えばエタネルセプト)を含むＴＮＦ受容体アンタゴニスト、および低分子量薬剤、例えばペントキシフィリンとの組み合わせに関する。
【００６２】
さらに、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、Ｂ－リンパ球(例えば CD20 (リツキシマブ)、MRA-aIL16R およびＴリンパ球、CTLA4-Ig、HuMax Il-15)を標的としたモノクローナル抗体との組み合わせに関する。

【００６３】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ケモカイン受容体機能のモジュレーター、例えばＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ２Ａ、ＣＣＲ２Ｂ、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＣＲ１０、およびＣＣＲ１１(Ｃ－Ｃファミリーにおいて)；ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、およびＣＸＣＲ５(Ｃ－Ｘ－Ｃファミリーにおいて)、およびＣＸ$_3$ＣＲ１(Ｃ－Ｘ$_3$－Ｃファミリーにおいて)のアンタゴニストとの組み合わせに関する。
【００６４】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、マトリックス・メタロプロテイナーゼ(ＭＭＰ)、すなわちストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、およびアグリカナーゼ；特にコラゲナーゼ－１(ＭＭＰ－１)、コラゲナーゼ－２(ＭＭＰ－８)、コラゲナーゼ－３(ＭＭＰ－１３)、ストロメライシン－１(ＭＭＰ－３)、ストロメライシン－２(ＭＭＰ－１０)、およびストロメライシン－３(ＭＭＰ－１１)、およびＭＭＰ－９、およびＭＭＰ－１２の阻害剤(例えばドキシサイクリンなどの薬剤を含む)との組み合わせに関する。
【００６５】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ロイコトリエン生合成阻害剤、５－リポキシゲナーゼ(５－ＬＯ)阻害剤、または５－リポキシゲナーゼ活性化蛋白質(ＦＬＡＰ)アンタゴニスト、例えばジロートン(zileuton)；ABT-761；フェンレウトン(fenleuton)；テポキサリン；Abbott-79175；Abbott-85761；Ｎ－(５－置換)－チオフェン－２－アルキルスルホンアミド類；２,６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノールヒドラゾン類；メトキシテトラヒドロピラン類、例えば Zeneca ZD-2138；化合物 SB-210661；ピリジニル置換 ２－シアノナフタレン化合物、例えば L-739,010；２－シアノキノリン化合物、例えば L-746,530；インドールもしくはキノリン化合物、例えば MK-591、MK-886、および BAY x 1005 との組み合わせに関する。
【００６６】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、フェノチアジン－３－オン類、例えば L-651,392 からなる群から選択される、ロイコトリエン(ＬＴ)Ｂ４、ＬＴＣ４、ＬＴＤ４、およびＬＴＥ４における受容体アンタゴニスト；アミジノ化合物、例えば CGS-25019c；ベンゾキサラミン類(benzoxalamine)、例えばオンタゾラスト(ontazolast)；ベンゼンカルボキシイミドアミド類、例えば BIIL 284/260；および化合物、例えばザフィルルカスト、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP 45715A)、および BAY x 7195 との組み合わせに関する。
【００６７】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、テオフィリンおよびアミノフィリンを含むホスホジエステラーゼ(ＰＤＥ)阻害剤、例えばメチルキサンタニン類(methylxanthanine)；ＰＤＥ４阻害剤、ＰＤＥ４Ｄのアイソフォームの阻害剤、もしくはＰＤＥ５の阻害剤を含む選択的ＰＤＥイソ酵素阻害剤との組み合わせに関する。
【００６８】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ヒスタミン１型受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、またはミゾラスチン(経口、局所、もしくは非経腸で適応される)との組み合わせに関する。
【００６９】
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、プロトンポンプ阻害剤(例えばオメプラゾール)または胃保護ヒスタミン２型受容体アンタゴニストとの組み合わせに関する。
本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ヒスタミン４

型受容体アンタゴニストとの組み合わせに関する。

【００７０】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、α－１／α－２ アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経興奮薬、例えばプロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸トラマゾリン、または塩酸エチルノルエピネフリンとの組み合わせに関する。

【００７１】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ムスカリン受容体(Ｍ１、Ｍ２およびＭ３)アンタゴニストを含む抗コリン作用薬、例えばアトロピン、ヒヨスチン、グリコピロレート、臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンまたはテレンゼピンとの組み合わせに関する。

【００７２】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、β－アドレナリン受容体アゴニスト(β－受容体サブタイプ１－４を含む)、例えばイソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ビトルテロール、またはピルブテロール、またはそのキラルなエナンチオマーとの組み合わせに関する。

【００７３】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、クロモン類、例えばクロモグリク酸ナトリウムもしくはネドクロミル ナトリウムとの組み合わせに関する。

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、グルココルチコイド、例えばフルニソリド、トリアムシノロン アセトニド、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド、またはフランカルボン酸モメタゾンとの組み合わせに関する。

【００７４】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、核ホルモン受容体調節剤、例えばＰＰＡＲとの組み合わせに関する。

【００７５】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、免疫グロブリン(Ｉｇ)またはＩｇ製剤またはＩｇ機能を調節するアンタゴニストもしくは抗体、例えば抗－ＩｇＥ(例えばオマリズマブ)との組み合わせに関する。

【００７６】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、他の全身もしくは局所適用抗炎症剤、例えばサリドマイドもしくはその誘導体、レチノイド、ジトラノール、またはカルシポトリオールとの組み合わせに関する。

【００７７】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、アミノサリチレート類およびスルファピリジン、例えばスルファサラジン、メサラジン、バルサラジド、およびオルサラジン；および免疫調節剤、例えばチオプリン類、およびコルチコステロイド、例えばブデソニドとの組み合わせに関する。

【００７８】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、抗菌剤、例えばペニシリン誘導体、テトラサイクリン類、マクロライド類、β－ラクタム類、フルオロキノロン類、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシド；アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナミビルおよびオセルタミビルを含む抗ウイルス剤；プロテアーゼ阻害剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、およびサキナビル；ヌクレオシド逆

転写酵素阻害剤、例えばジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、またはジドブジン；または非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばネビラピンもしくはエファビレンツとの組み合わせに関する。

【００７９】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、心血管薬、例えばカルシウム・チャネル・ブロッカー、β－アドレナリン受容体ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素(ＡＣＥ)阻害剤、アンジオテンシン－２受容体アンタゴニスト；抗高脂血薬、例えばスタチン類もしくはフィブレート類；血液細胞形態のモジュレーター、例えばペントキシフィリン；血栓溶解剤、または抗凝血剤、例えば血小板凝集阻害剤との組み合わせに関する。

【００８０】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ＣＮＳ薬、例えば抗うつ剤(例えばセルトラリン)、抗パーキンソン病薬(例えばデプレニル、L-dopa、ロピニロール、プラミペキソール、ＭＡＯＢ阻害剤、例えばセレギリン(selegine)およびラサジリン)、ｃｏｍＰ阻害剤(例えばタスマー(tasmar))、Ａ－２阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、ＮＭＤＡアンタゴニスト、ニコチン アゴニスト、ドーパミン アゴニスト、もしくは神経型一酸化窒素合成酵素阻害剤、または抗アルツハイマー薬(例えばドネペジル、リバスチグミン、タクリン)、ＣＯＸ－２阻害剤、プロペントフィリン、またはメトリホネート(metrifonate)との組み合わせに関する。

【００８１】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、急性もしくは慢性疼痛の処置のための薬剤、例えば中枢作用性もしくは末梢作用性鎮痛剤(例えばオピオイドもしくはその誘導体)、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、アミトリプチン(amitryptiline)、または他の抗うつ剤、アセトアミノフェン、または非ステロイド性抗炎症剤との組み合わせに関する。

【００８２】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、非経腸もしくは局所適用(吸入を含む)局所麻酔薬、例えばリグノカインもしくはその誘導体との組み合わせに関する。

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩はまた、ホルモン剤、例えばラロキシフェン、またはビホスホネート、例えばアレンドロネートを含む抗骨粗鬆症剤との組み合わせに用いられ得る。

【００８３】

本発明は、さらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、

(i) トリプターゼ阻害剤；

(ii) 血小板活性化因子(ＰＡＦ)アンタゴニスト；

(iii) インターロイキン変換酵素(ＩＣＥ)阻害剤；

(iv) ＩＭＰＤＨ阻害剤；

(v) ＶＬＡ－４アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；

(vi) カテプシン；

(vii) キナーゼ阻害剤、例えばチロシンキナーゼ(例えばＢｔｋ、Ｉｔｋ、Ｊａｋ３、もしくはＭＡＰ)阻害剤(例えば、ゲフィチニブ、イマチニブ メシレート)、セリン／トレオニン キナーゼ阻害剤(ＭＡＰキナーゼ(例えばｐ３８、ＪＮＫ、プロテイン キナーゼ Ａ、ＢもしくはＣ、またはＩＫＫ)阻害剤)、または細胞周期制御に関するキナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ)の阻害剤；

(viii) グルコース－６ ホスフェート デヒドロゲナーゼ阻害剤；

(ix) キニン－Ｂ.sub１.－もしくは－Ｂ.sub２.－受容体アンタゴニスト；

(x) 抗痛風剤、例えばコルヒチン；

(xi) キサンチン オキシダーゼ阻害剤、例えばアロプリノール；

(xii) 尿酸排泄剤、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンまたはベンズブロマロン；

(xiii) 成長ホルモン分泌促進物質；
(xiv) トランスフォーミング成長因子(ＴＧＦβ)；
(xv) 血小板由来成長因子(ＰＤＧＦ)；
(xvi) 線維芽細胞成長因子、例えば塩基性線維芽細胞成長因子(ｂＦＧＦ)；
(xvii) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(ＧＭ－ＣＳＦ)；
(xviii) カプサイシン クリーム；
(xix) タキキニン ＮＫ.sub１.もしくはＮＫ.sub３.受容体アンタゴニスト、例えば NKP-608C、SB-233412 (talnetant) もしくは D-4418；
(xx) エラスターゼ阻害剤、例えば UT-77 もしくは ZD-0892；
(xxi) ＴＮＦ－α変換酵素(ＴＡＣＥ)阻害剤；
(xxii) 誘導型一酸化窒素合成酵素(ｉＮＯＳ)阻害剤；
(xxiii) ＴＨ２細胞で発現される化学誘引物質受容体相同分子(例えばＣＲＴＨ２アンタゴニスト)；
(xxiv) Ｐ３８阻害剤；
(xxv) トール様受容体(ＴＬＲ)機能調節剤；
(xxvi) プリン受容体(例えばＰ２Ｘ７)の活性調節剤；または
(xxvii) 転写因子活性化阻害剤、例えばＮＦｋＢ、ＡＰＩ、もしくはＳＴＡＴＳ；
との組み合わせに関する。

【００８４】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩はまた、癌の処置のための現存する治療薬との組み合わせに用いられ得る。例えば、適当な薬剤は次に掲げるものを含む：
(i) 例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェン マスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、もしくはニトロソ尿素)；代謝拮抗剤(例えば葉酸代謝拮抗剤、例えばフルオロピリミジン(５－フルオロウラシルもしくはテガフールなど))、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシン アラビノシド、ヒドロキシ尿素、ゲムシタビン、もしくはパクリタキセル；抗腫瘍抗生物質(例えばアントラサイクリン類(例えばアドリアマイシン)、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン－Ｃ、ダクチノマイシン、もしくはミトラマイシン(mithramycin))；有糸分裂阻害剤(例えばビンカ アルカロイド(例えばビンクリスチン)、ビンブラスチン、ビンデシンもしくはビノレルビン、またはタキソイド類(taxoid)(例えばタキソールもしくはタキソテール)；またはトポイソメラーゼ阻害剤(例えばエピポドフィロトキシン(例えばエトポシド)、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、もしくはカンプトテシン)などの内科的腫瘍学で用いられる抗増殖／抗腫瘍薬またはそれらの組み合わせ；

【００８５】

(ii) 細胞分裂停止剤、例えば抗エストロゲン剤(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)、もしくはヨードキシフェン(iodoxyfene))、エストロゲン受容体下方制御因子(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン剤(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド(nilutamide)、もしくは酢酸シプロテロン)、ＬＨＲＨアンタゴニスト、またはＬＨＲＨアゴニスト(例えばゴセレリン、リュープロレリン、もしくはブセレリン)、プロゲストーゲン(例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール(vorazole)、もしくはエキセメスタンとして)、または５α－リダクターゼ阻害剤(例えばフィナステリド)；
(iii) 癌細胞浸潤(invasion)を阻害する薬剤(例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤(マリマスタットなど)もしくはウロキナーゼ・プラスミノーゲン活性化因子受容体機能阻害剤)；

【００８６】

(iv) 成長因子機能の阻害剤、例えば成長因子抗体(例えば抗ｅｒｂｂ２抗体トラスツズマブ、もしくは抗ｅｒｂｂ１抗体セツキシマブ[Ｃ２２５])、ファルネシル・トランスフェラーゼ阻害剤、チロシン・キナーゼ阻害剤、またはセリン／トレオニン・キナーゼ阻害剤、上皮成長因子ファミリーの阻害剤(例えばＥＧＦＲファミリー・チロシン・キナーゼ阻

害剤、例えばＮ－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)－７－メトキシ－６－(３－モルホリノプロポキシ)キナゾリン－４－アミン(ゲフィチニブ，AZD1839)、Ｎ－(３－エチニルフェニル)－６,７－ビス(２－メトキシエトキシ)キナゾリン－４－アミン(エルロチニブ，ＯＳＩ　７７４)、または６－アクリルアミド－Ｎ－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)－７－(３－モルホリノプロポキシ)キナゾリン－４－アミン(ＣＩ　１０３３))、血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、または肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤；

【００８７】

(v) 抗血管新生剤(例えば血管内皮成長因子の効果を阻害するもの(例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ、WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856もしくは WO 98/13354に開示された化合物)、または他のメカニズムによって作用する化合物(例えばリノマイド(linomide)、インテグリンαｖβ３機能の阻害剤またはアンジオスタチン)；

【００８８】

(vi) 血管損傷剤(例えばコンブレタスタチン　Ａ４、または WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 もしくは WO 02/08213 で開示された化合物)；

(vii) アンチセンス治療に用いられる薬剤(例えば上記で挙げた標的の１つに指向性であるもの(例えば ISIS 2503、抗ｒａｓアンチセンス))；

【００８９】

(viii) 遺伝子治療アプローチ、例えば異常遺伝子(例えば異常ｐ５３または異常ＢＲＣＡ１もしくはＢＲＣＡ２、ＧＤＥＰＴ(遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療))を置き換えるアプローチ(例えばシトシン・デアミナーゼ、チミジン・キナーゼ、もしくは微生物性ニトロ還元酵素を用いるアプローチ)、および化学療法もしくは放射線治療に対する患者耐容性を増大させるアプローチ(例えば多薬剤耐性遺伝子治療)に用いられる薬剤；または

【００９０】

(ix) 免疫治療アプローチ、例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させる ex vivo アプローチおよび in vivo アプローチ、例えばサイトカイン(例えばインターロイキン　２、インターロイキン　４、もしくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)でのトランスフェクション、Ｔ細胞アネルギーを減少させるアプローチ、トランスフェクトさせた免疫細胞(例えばサイトカインをトランスフェクトさせた樹状細胞)を用いたアプローチ、サイトカインをトランスフェクトさせた腫瘍細胞株を用いたアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を用いたアプローチに用いられる薬剤。

【００９１】

また、さらなる態様において、本発明は、ＣＲＴｈ２受容体活性の調節が有益であるヒトの疾患または状態を処置する医薬の製造における、上で定義した式(Ｉ)の化合物の使用を提供する。

【００９２】

本明細書の内容において、“治療”という用語はまた、特定の記載に反しない限り、“予防”を含む。“治療の”および“治療上”という用語は同様に解釈されるべきである。

【００９３】

本発明は、さらに、プロスタノイドがその受容体(特にＣＲＴｈ２受容体)に結合している、ＰＧＤ２またはその代謝物が介在する疾患を処置する方法であって、患者に、治療有効量の上で定義した式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む方法を提供する。

【００９４】

本発明はまた、炎症性疾患に罹患しているまたはそのリスクがある患者において、炎症性疾患(特に乾癬)を処置する方法であって、該患者に、治療有効量の上で定義した式(Ｉ)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【００９５】

上で記載した治療的使用において、投与される用量は、当然に、用いられる化合物、投与方法、望ましい処置および適応される疾患に伴って変化する。

上で記載した治療的使用において、投与される用量は、当然に、用いられる化合物、投与方法、望ましい処置および適応される疾患に伴って変化する。

【００９６】

式(Ｉ)の化合物、そのプロドラッグ、薬学的に許容される塩および溶媒和物は、それ自身で用いられ得るが、一般的に、式(Ｉ)の化合物／塩／溶媒和物(活性成分)を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせた医薬組成物の形態で投与される。投与方法に依存して、医薬組成物は、好ましくは、０.０５から９９％ｗ(重量パーセント)、より好ましくは、０.０５から８０％ｗ、さらにより好ましくは、０.１０から７０％ｗ、さらにより好ましくは、０.１０から５０％ｗの活性成分を含む。全ての重量パーセントは、組成物の総量に基づく。

【００９７】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせた、上で定義した式(Ｉ)の化合物もしくはその薬学的許容される塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【００９８】

医薬組成物は、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン・エアゾールおよび乾燥粉末製剤の形態で、局所に(例えば肺および／または気道に、または皮膚に)；あるいは、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、粉剤もしくは顆粒剤の形態で経口投与によって、または、溶液もしくは懸濁液の形態で非経腸投与によって、または皮下投与によって、または坐剤の形態で直腸投与によって、全身に；または経皮で投与され得る。好ましくは、本発明の化合物は、経口で投与される。

【００９９】

本発明は、下記の非限定的実施例によって説明される。別記されない限り、

(i) 示される場合、^{1}Ｈ－ＮＭＲデータを、主要な示性プロトンのδ値の形態で、内部標準としてのテトラメチルシラン(ＴＭＳ)に対する百万分率(ｐｐｍ)で示した；

(ii) 質量スペクトル(ＭＳ)：一般的に、親マスを示すイオンのみを示した；(ＭＭ)＝マルチモード；

(iii) 実施例の表題化合物および方法を、ACD/nameおよびACD/name batch (version 6.0) (Advanced Chemical Development Inc, Canada)を用いて命名した；

(iv) 別記しない限り、逆相ＨＰＬＣ(ＲＰＨＰＬＣ)を、Symmetry、NovaPakまたはEx-Terra逆相シリカカラムを用いて行った；

(v) 溶媒は$MgSO_4$またはNa_2SO_4で乾燥させた；

(vi) 反応は、別記しない限り、室温で行われる；

(vii) 下記の略号を用いる。

【表１】

ａｑ．	水性
ＢｕＬｉ	ブチル リチウム
ＨＣｌ	塩酸
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＭＦ	Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド
エーテル	ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＨＢｒ	臭化水素
ＭｅＩ	ヨウ化メチル
ＮＭＰ	１－メチル－２－ピロリドン
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＭＣＰＢＡ	３－クロロ過安息香酸(Aldrich 77% max)
ＲＴ	室温

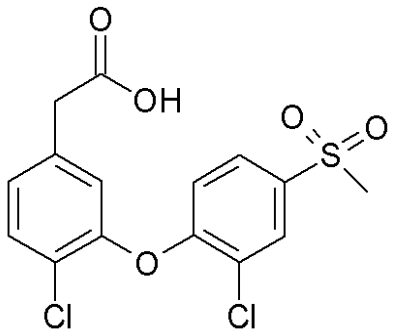
【実施例】

【０１００】

実施例１

{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化１２】



【０１０１】

(i) ４－(ブロモメチル)－１－クロロ－２－メトキシベンゼン

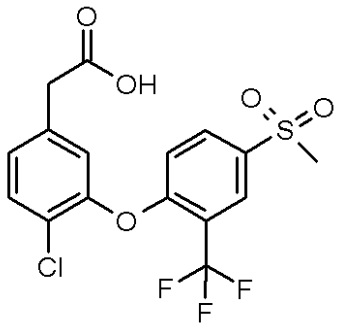
２－クロロ－５－メチルフェノール(２０ｇ)、K_2CO_3(３０ｇ)、アセトン(２００ml)およびヨウ化メチル(９．４ml)をフラスコに入れ、２４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をエーテルと水の層間に分配した。有機物を分離し、２Ｍ　水酸化ナトリウムで、そして水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、次いでＮＢＳ(２５ｇ)および過酸化ベンゾイル(０．５ｇ)を加え、該反応混合物をハロゲンランプで３時間照射した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝イソヘキサン)によって精製し、副題化合物を得た(３０ｇ)。それをさらに精製することなく、また特性決定することなく直接用いた。

【０１０２】

(ii) (４－クロロ－３－メトキシフェニル)酢酸

段階(i)の生成物、ＤＭＦ(２００ml)およびシアン化ナトリウム(２０ｇ)をフラスコに入れ、２時間室温で撹拌した。残渣をエーテルと水の層間で分配し、有機物を分離し、水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。水酸化カリウム(４０ｇ，水中)を加え、該混合物を２４時間還流した。該反応混合物を室温まで冷却し、エーテルで抽出した。水層を濃ＨＣｌでｐＨ　１まで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をイソヘキサン／エーテルで磨砕し、次いで濾過し、副題化合物を得た(１２．２ｇ)。

【０１０３】
(iii) (４－クロロ－３－ヒドロキシフェニル)酢酸
段階(ii)の生成物(１２.２ｇ)、ＨＢｒ(４８％水性)および酢酸(１０ml)をフラスコに入れ、２４時間還流し、冷却し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣をエーテル／イソヘキサンで磨砕し、次いで濾過し、副題化合物を得た(１０.６ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.32 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.82 (1H, d), 3.9 (3H, s), 3.63 (2H, s).
【０１０４】
(iv) (４－クロロ－３－ヒドロキシフェニル)酢酸エチル
段階(iii)の生成物(４ｇ)を、エタノール(４０ml)中の塩化アセチル(１０ml)の溶液に加えた。該混合物を室温で１時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝２：１　イソヘキサン／ＥｔＯＡｃ)によって精製し、副題化合物を得た(４.４ｇ)。
【０１０５】
(v) {４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸エチル
段階(iv)の生成物(４.４ｇ)、３－クロロ－４－フルオロフェニルメチルスルホン(４.２７ｇ)、炭酸セシウム(６.５ｇ)およびＮＭＰ(４０ml)をフラスコに入れ、９０℃で２時間撹拌した。該反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝２：１　イソヘキサン／エーテル)によって精製し、副題化合物を得た(３.６ｇ)。
MS: ESI-ve 401 (M-H) .
【０１０６】
(vi) {４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
水(４０ml)中の水酸化ナトリウム(０.７２ｇ)を、ＴＨＦ(４０ml)中の段階(v)の生成物(３.６ｇ)に加え、室温で終夜撹拌した。該反応物を２Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ／イソヘキサンから再結晶し、副題化合物を得た(２.６ｇ)。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.46 (1H, s), 8.15-8.14 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.63-7.59 (1H, d), 7.28-7.24 (2H, m), 6.93 (1H, d), 3.64 (2H, s), 3.27 (3H, s).
MS: ESI-ve 372 (M-H)
【０１０７】
実施例２
{４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸
【化１３】



【０１０８】
(i) ４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)フェニル メチルスルフィド
亜硝酸イソアミル(１.１３ml)を、アセトニトリル(５０ml)中のジエチルジスルフィド(０.６９ml)、４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)アニリン(１ｇ)の溶液に加えた。

該溶液を６０℃で２時間還流し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝２：１　イソヘキサン／エーテル)によって精製し、副題化合物を得た(０．５７ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.41 (2H, m), 7.10 (1H, t), 2.5 (3H, s).

【０１０９】

(ii) ４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)フェニル メチルスルホン

ＭＣＰＢＡ(１．１ｇ)をＤＣＭ(２０ml)中の段階(i)の生成物(０．５７ｇ)の溶液に加え、終夜撹拌した。該溶液を水性メタ重亜硫酸ナトリウムで洗浄した。有機相を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、副題化合物を得た(０．４ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.26-8.18 (2H, dd), 7.44 (1H, t), 3.10 (3H, s).

【０１１０】

(iii) {４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

段階(ii)の生成物(１５０mg)、実施例１の段階(iii)の生成物(１２５mg)、炭酸セシウム(４３７mg)およびＮＭＰ(１０ml)をフラスコに入れ、８０℃で１０時間加熱した。該溶液を酸性にし、酢酸エチルで抽出した。該有機抽出物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をＲＰＨＰＬＣによって精製し、表題化合物を得た(１１７mg)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.48 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.16-8.14 (1H, d), 7.66-7.64 (1H, d), 7.33-7.31 (2H, m), 6.96 (1H, d), 3.67 (2H, s), 3.31 (3H, s).

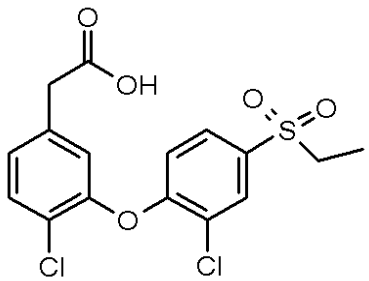
MS: APCI-ve 407 (M-H).

【０１１１】

実施例３

{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化１４】



【０１１２】

(i) ３－クロロ－４－フルオロフェニルエチルスルホン

３－クロロ－４－フルオロベンゼンチオール(１０ｇ)、ヨードエタン(４．９ml)、炭酸カリウム(８．５１ｇ)およびＤＭＦ(４０ml)を、フラスコに入れ、２時間撹拌した。残渣をエーテルと水の層間に分配し、有機物を分離し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をＤＣＭ(１００ml)に溶解し、０℃まで冷却し、ＭＣＰＢＡ(２６．５ｇ)を加えた。該反応混合物を終夜撹拌し、次いでＤＣＭで希釈し、水性メタ重亜硫酸ナトリウムで、そして炭酸水素ナトリウムで洗浄し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　イソヘキサン／エーテル)によって精製し、副題化合物を得た(９．５ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.99 (1H, d), 7.79-7.84 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 3.12 (2H, q), 1.33-1.26 (3H, t).

【０１１３】

(ii) {４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.1 (1H, s), 7.81 (1H, dd), 7.6 (1H, d), 7.28-7.25 (2H, m), 6

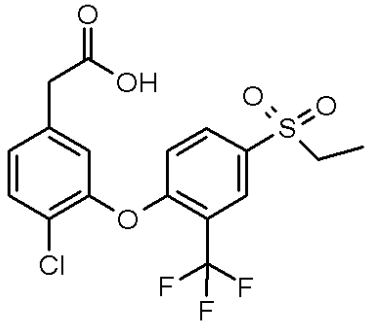
.95-6.92 (1H, d), 3.62 (2H, s), 3.42-3.32 (2H, q), 1.47-1.07 (3H, t).
MS: ESI-ve 386 (M-H).

【０１１４】

実施例４

{４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化１５】



【０１１５】

(i) エチル ４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)フェニル スルフィド

副題化合物を、実施例２の段階(i)および(ii)の方法によって製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.51 (2H, dd), 7.13 (1H, t), 2.95 (2H, q), 1.28 (3H, t).

【０１１６】

(ii) {４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

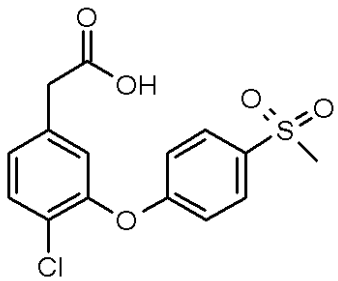
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.19 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.29 (2H, m), 6.97-6.95 (1H, d), 3.52 (2H, s), 3.43-3.36 (2H, q), 1.15-1.05 (3H, t).
MS: ESI-ve 421 (M-H).

【０１１７】

実施例５

{４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化１６】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例１の段階(iii)の生成物および４－フルオロフェニル メチル スルホンを用いて製造した。

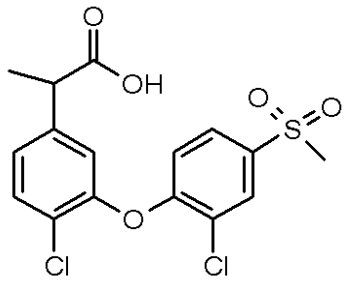
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.93-7.89 (2H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.23-7.06 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.18 (3H, s).
MS: APCI-ve 339 (M-H).

【０１１８】

実施例６

２－{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}プロパン酸

【化１７】



【０１１９】

(i) (４－クロロ－３－メトキシフェニル)酢酸メチル

実施例１の段階(iii)の生成物(１ｇ)、硫酸ジメチル(１ml)、炭酸カリウム(１.４８ｇ)およびアセトン(２０ml)をフラスコに入れ、１６時間還流した。該反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、副題化合物を得た(１.５ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.31-7.26 (1H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 3.9 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.59 (2H, s).

【０１２０】

(ii) ２－(４－クロロ－３－メトキシフェニル)プロパン酸メチル

段階(i)の生成物(０.５ｇ)を、ｎ－ＢｕＬｉの溶液(１.７５ml, ＴＨＦ中１.６M)およびＴＨＦ(１０ml)中のジイソプロピルアミン(０.４ml)に－７８℃で加え、１時間撹拌し、次いでヨウ化メチル(０.１８ml)を加え、－７８℃で１時間、次いで室温で１時間撹拌し、水でクエンチした。生成物をエーテルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　イソヘキサン／エーテル)によって精製し、副題化合物を得た(０.２１ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.3-7.26 (1H, m), 6.87-6.81 (2H, m), 3.9 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.48 (1H, q), 1.47 (3H, d).

【０１２１】

(iii) ２－(４－クロロ－３－ヒドロキシフェニル)プロパン酸メチル

４８％水性ＨＢｒ(１０ml)を、酢酸(１０ml)中の段階(ii)の生成物(０.２１ｇ)に、１００℃で１０時間加熱した。

MS: ESI-ve 199 (M-H).

【０１２２】

(iv) ２－{４－クロロ－３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}プロパン酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(iii)の生成物および３－クロロ－４－フルオロフェニル メチル スルホンを用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.14 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.27 (2H, m), 6.88 (1H, d), 3.71 (1H, q), 3.26 (3H, s), 1.34 (3H, d).

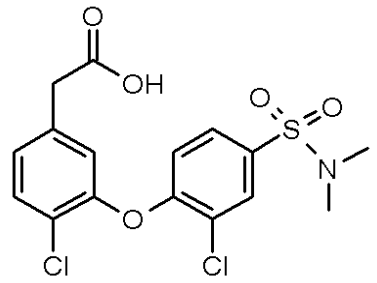
MS: APCI-ve 387 (M-H).

【０１２３】

実施例７

(４－クロロ－３－{２－クロロ－４－[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸

【化１８】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、３－クロロ－４－フルオロ－Ｎ,Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミドおよび実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.93 (1H, s), 7.7 (2H, m), 7.24 (2H, m), 6.93 (1H, d), 3.61 (2H, s), 2.64 (6H, s).

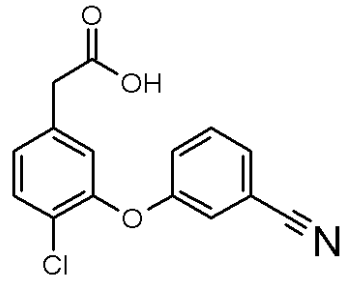
MS: APCI-ve 401(M-H).

【０１２４】

実施例８

[４－クロロ－３－(３－シアノフェノキシ)フェニル]酢酸

【化１９】



実施例１の段階(iii)の生成物(０.５ｇ)、３－ブロモベンゾニトリル(０.７３ｇ)、炭酸セシウム(２.６１ｇ)、塩化銅(I)(０.１３ｇ)、２,２,６,６－テトラメチル－３,５－ヘプタンジオン(０.０６ml)およびＮＭＰ(１０ml)をフラスコに入れ、１２０℃で１６時間加熱した。該混合物をエーテルと２Ｍ　ＮａＯＨの層間に分配し、水層を酸性にし、次いでＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をＲＰＨＰＬＣによって精製し、表題化合物を得た(０.０１５ｇ)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.57-7.42 (4H, m), 7.28-7.12 (3H, m), 3.46 (2H, s).

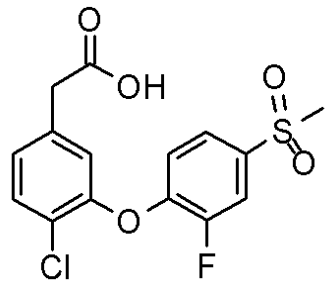
MS: APCI-ve 286 (M-H).

【０１２５】

実施例９

{４－クロロ－３－[２－フルオロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化２０】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、３,４－ジフルオロフェニル メチル スルホンおよび実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.98 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.2 (2H, m), 7.01 (1

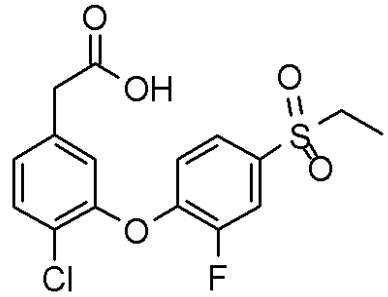
H, t), 7.06 (1H, s), 3.27 (3H, s), 3.48 (2H, s).
MS: APCI-ve 357 (M-H).

【０１２６】

実施例１０

{４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]フェニル}酢酸

【化２１】



【０１２７】

(i) ３,４－ジフルオロフェニル エチル スルフィド

３,４－ジフルオロチオフェノール(３ｇ)、ヨウ化エチル(１.６ml)、炭酸カリウム(２.６４ｇ)およびＤＭＦ(４０ml)の溶液をフラスコに入れ、２時間撹拌した。該溶液を酢酸エチルと水の層間に分配した。有機抽出物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、副題化合物を得た(３.８４ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.19-7.032 (3H, m), 2.95 (2H, q), 1.29 (3H, t).

【０１２８】

(ii) ３,４－ジフルオロフェニル エチル スルホン

副題化合物を、実施例２の段階(ii)の方法によって、段階(i)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.75 (2H, m), 7.4 (1H, q), 3.15 (2H, q), 1.33 (3H, t).

【０１２９】

(iii) {４－クロロ－３－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物は、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(ii)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

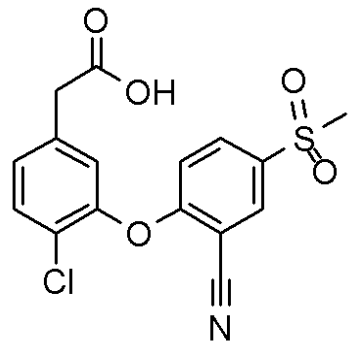
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.93 (1H, d), 7.6 (2H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 7.04 (1H, t), 3.55 (2H, s), 3.35 (2H, q), 1.1 (3H, t).
MS: APCI-ve 371 (M-H).

【０１３０】

実施例１１

{４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

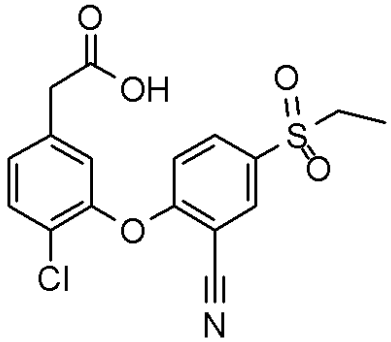
【化２２】



【０１３１】

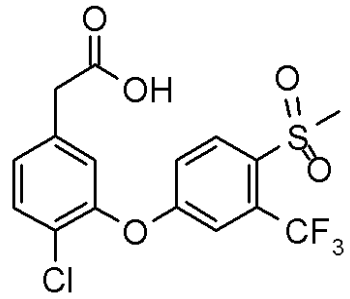
(i) ２－クロロ－５－(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

副題化合物を、実施例２の段階(i)および(ii)の方法によって、５－アミノ－２－クロロベンゾニトリルおよびジメチルジスルフィドを用いて製造した。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.76 (1H, d), 3.1 (3H, s).
【０１３２】
(ii) {４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.48 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.37-7.27 (2H, m), 6.9 (1H, d), 3.46 (2H, s), 3.26 (3H, s).
MS: APCI-ve 364 (M-H).
【０１３３】
実施例１２
{４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
【化２３】



【０１３４】
(i) ２－クロロ－５－(エチルスルホニル)ベンゾニトリル
副題化合物を、実施例２の段階(i)および(ii)の方法によって、５－アミノ－２－クロロベンゾニトリルおよびジエチルジスルフィドを用いて製造した。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.21 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.75 (1H, d), 3.6 (2H, q), 1.32 (3H, t).
【０１３５】
(ii) {４－クロロ－３－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.43 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.39-7.21 (2H, m), 6.9 (1H, d), 3.49 (2H, s), 3.35 (2H, q), 1.09 (3H, t).
MS: APCI-ve 378 (M-H).
【０１３６】
実施例１３
{４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)－３－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化２４】



【０１３７】

(i) ４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)フェニルメチル スルホン

副題化合物を、実施例２の段階(i)および(ii)の方法によって、４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)アニリンおよびジメチルジスルフィドを用いて製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.22 (2H, d), 7.44 (1H, t), 3.1 (3H, s).

【０１３８】

(ii) {４－クロロ－３－[４－(メチルスルホニル)－３－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.19 (1H, d), 7.56-7.55 (2H, m), 7.28-7.23 (3H, m), 3.43 (2H, s), 3.26 (3H, s).

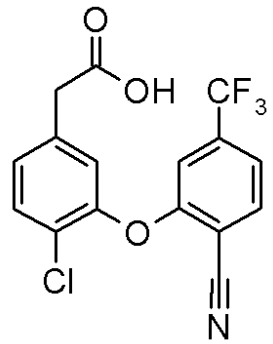
MS: APCI-ve 407 (M-H).

【０１３９】

実施例１４

{４－クロロ－３－[２－シアノ－５－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化２５】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、３－フルオロ－４－(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルおよび実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.22 (1H, d), 7.7 (2H, d), 7.36-7.27 (2H, m), 7 (1H, s), 3.59 (2H, s).

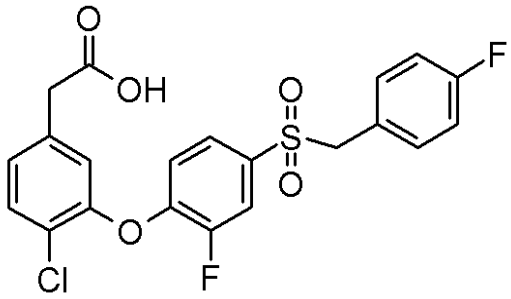
MS: APCI-ve 354 (M-H).

【０１４０】

実施例１５

(４－クロロ－３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸

【化２６】



【０１４１】

(i) ３,４－ジフルオロフェニル ４－フルオロフェニル スルホン

副題化合物を、実施例１０の段階(i)および実施例２の段階(ii)の方法によって、３,４－ジフルオロベンゼンチオールおよび１－(ブロモメチル)－４－フルオロベンゼンを用いて製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.51-7.46 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 7.12-7.00 (4H, m), 4.29 (2H, s).

【０１４２】

(ii) (４－クロロ－３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.79 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.25-7.14 (6H, m), 7.03-6.98 (1H, t), 4.75 (2H, s), 3.57 (2H, s).

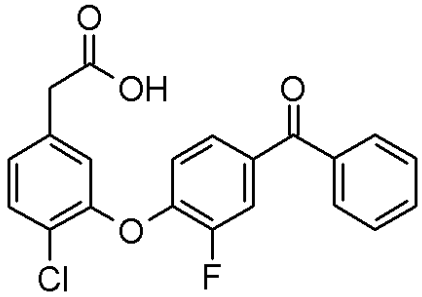
MS: APCI-ve 451 (M-H).

【０１４３】

実施例１６

[３－(４－ベンゾイル－２－フルオロフェノキシ)－４－クロロフェニル]酢酸

【化２７】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および３,４－ジフルオロベンゾフェノンを用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.70-7.75 (1H, d), 7.6-7.57 (1H, d), 7.48-7.44 (1H, d), 7.25-7.14 (6H, m), 7.03-6.98 (1H, t), 4.75 (2H, s), 3.57 (2H, s).

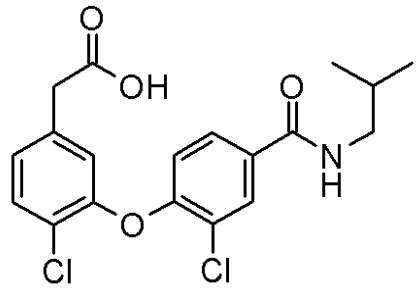
MS: APCI-ve 385 (M-H).

【０１４４】

実施例１７

(４－クロロ－３－{２－クロロ－４－[(イソブチルアミノ)カルボニル]フェノキシ}フェニル)酢酸

【化２８】



【０１４５】

(i) ３－クロロ－４－フルオロ－Ｎ－イソブチルベンズアミド

イソブチルアミン(２モル当量)を、ＤＣＭ(１０ml)中の塩化３－クロロ－４－フルオロベンゾイル(１ｇ)の溶液に加え、２時間撹拌した。該反応物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、白色の固体を得た(１．２ｇ)。

MS: ESI+ve 230 (M+H).

【０１４６】

(ii) (４－クロロ－３－{２－クロロ－４－[(イソブチルアミノ)カルボニル]フェノキシ}フェニル)酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.53 (1H, t), 8.07 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.06 (1H, s), 6.88 (1H, d), 3.58 (2H, s), 3.08 (2H, t), 1.82 (1H, q), 0.88 (6H, d).

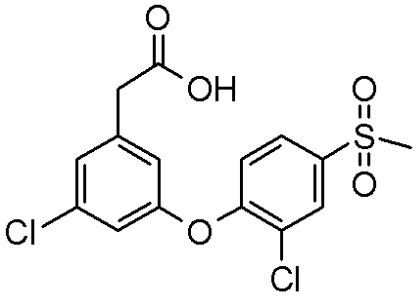
MS: APCI-ve 396 (M+H).

【０１４７】

実施例１８

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化２９】



【０１４８】

(i) ３－クロロ－５－メトキシ安息香酸

ナトリウム メトキシド(２５%wt., ７ml)を、ＤＭＰＵ(１０ml)中の３,５－ジクロロ安息香酸(２ｇ)の溶液に撹拌しながら加え、１７０℃で５日間加熱した。該反応物を１Ｍ ＨＣｌ(５０ml)に注いだ。得られた形成した固体を濾過し、水で洗浄し、次いで真空で乾燥させ、副題化合物を得た(０．８ｇ)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 13.34 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.3 (1H, s), 3.77 (3H, s).

【０１４９】

(ii) (３－クロロ－５－メトキシフェニル)メタノール

水素化リチウムアルミニウム(ＴＨＦ中１Ｍ, ８．７６ml)を、ＴＨＦ(４０ml)中の段階(i)の生成物(１．６３ｇ)の溶液に撹拌しながら滴下し、２時間撹拌した。該反応物を２Ｍ ＨＣｌで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、副題化合物を得た(１．５３ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 6.93 (1H, s), 6.82-6.71 (2H, m), 4.63 (2H, s), 3.79 (3H, s).

【０１５０】

(iii) (３－クロロ－５－メトキシフェニル)アセトニトリル

三臭化リン(０.２８ml)を、エーテル(２０ml)中の段階(ii)の生成物(１.５５ｇ)の溶液に０℃で加え、次いで３０分間撹拌した。該反応混合物をエーテルと水性炭酸水素ナトリウムの層間に分配し、該有機物を分離し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をＤＭＦ(２０ml)に溶解し、シアン化ナトリウム(０.５ｇ)を加えた。該混合物を終夜撹拌し、次いでエーテルと水の層間に分配した。有機物を分離し、水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　エーテル／イソヘキサン)によって精製し、副題化合物を得た(０.５３ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 6.91-6.9 (1H, m), 6.86-6.85 (1H, m), 6.77-6.76 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.69 (2H, s).

【０１５１】

(iv) (３－クロロ－５－ヒドロキシフェニル)酢酸

段階(iii)の生成物(０.５３ｇ)、塩化テトラブチルアンモニウム(０.１２３ｇ)および４８％水性ＨＢｒ(１０ml)をフラスコに入れ、１２５℃で３６時間加熱した。該反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機物を分離し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.33 (1H, s), 9.87 (1H, s), 6.75-6.65 (3H, m), 3.50 (2H, s).

【０１５２】

(v) {３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(iv)の生成物および３－クロロ－４－フルオロフェニル メチル スルホンを用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.14 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.33-7.02 (4H, m), 3.62 (2H, s), 3.27 (3H, s).

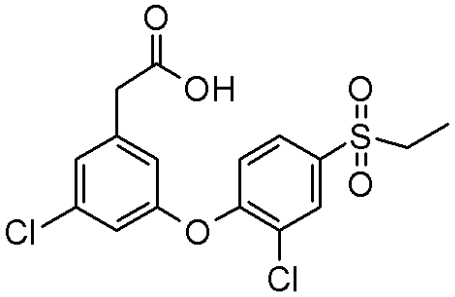
MS: APCI+ve 392 ($M+NH_4$).

【０１５３】

実施例１９

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化３０】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例３の段階(i)の生成物および実施例１８の段階(iv)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.07 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.2 (3H, m), 7.03 (1H, s), 3.59 (2H, s), 3.35 (2H, q), 1.1 (3H, t).

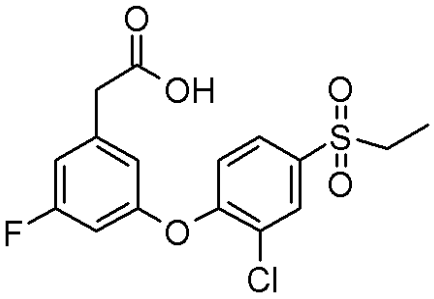
MS: APCI-ve 386 (M-H).

【０１５４】

実施例２０

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－フルオロフェニル}酢酸

【化３１】



【０１５５】

(i) ３－フルオロ－５－メトキシ安息香酸

副題化合物を、実施例１８の段階(i)の方法によって、３,５－ジフルオロ－安息香酸を用いて製造した。

MS: APCI-ve 169 (M-H).

【０１５６】

(ii) (３－フルオロ－５－メトキシフェニル)メタノール

副題化合物を、実施例１８の段階(ii)の方法によって、段階(i)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 6.68 (2H, m), 6.53 (1H, m), 4.67 (2H, d), 3.8 (3H, s).

【０１５７】

(iii) (３－フルオロ－５－メトキシフェニル)アセトニトリル

塩化チオニル(０.９５ml)を、ＤＣＭ(２０ml)中の段階(ii)の生成物(０.９５ml)の溶液に０℃で加え、次いで１時間撹拌した。該反応混合物を２Ｍ　ＨＣｌで洗浄し、有機物を分離し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をＤＭＦ(１０ml)に溶解し、シアン化ナトリウム(０.３ｇ)を加えた。該混合物を２時間撹拌し、次いでエーテルと水の層間に分配した。有機物を分離し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　エーテル／イソヘキサン)によって精製し、副題化合物を得た(０.４７ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 6.66 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (2H, s).

【０１５８】

(iv) (３－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル)酢酸

副題化合物を、実施例１８の段階(iv)の方法によって、段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.10 (1H, s), 9.79 (1H, s), 6.42 (3H, m), 3.44 (2H, s).

【０１５９】

(v) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－フルオロフェニル}酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(iv)の生成物および実施例３の段階(i)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.07 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.03-6.89 (3H, m), 3.58 (2H, s), 3.32 (2H, q), 1.12 (3H, t).

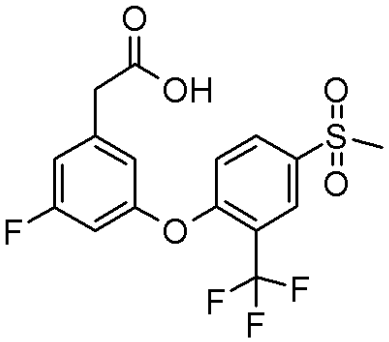
MS: APCI-ve 371 (M-H).

【０１６０】

実施例２１

{３－フルオロ－５－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化３２】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例２の段階(ii)の生成物および実施例２０の段階(iv)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.23 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.01 (3H, m), 3.51 (2H, s), 3.3 (3H, s).

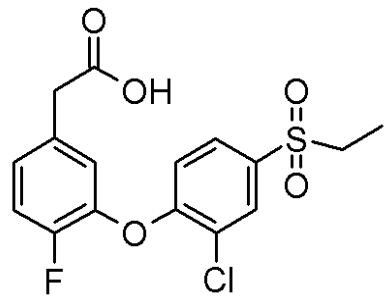
MS: APCI-ve 391 (M-H).

【０１６１】

実施例２２

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－４－フルオロフェニル}酢酸

【化３３】



【０１６２】

(i) ４－フルオロ－３－メトキシ－安息香酸

副題化合物を、実施例１の段階(i)の方法によって、４－フルオロ－３－ヒドロキシ安息香酸を用いて製造した。

MS: APCI-ve 169 (M-H).

【０１６３】

(ii) ２－フルオロ－５－(ヒドロキシメチル)フェノール

副題化合物を、実施例１８の段階(ii)の方法によって、段階(i)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.07-6.98 (2H, m), 6.88-6.80 (1H, m), 4.6 (2H, s), 3.89 (3H, s).

【０１６４】

(iii) (４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)アセトニトリル

副題化合物を、実施例２０の段階(iii)の方法によって、段階(ii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.11 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.86 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.72 (2H, s).

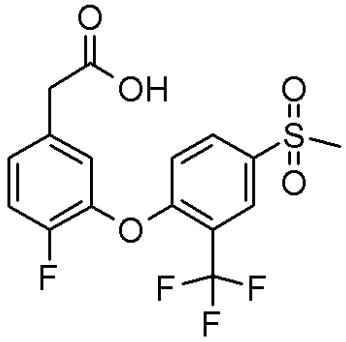
【０１６５】

(iv) (４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル)酢酸

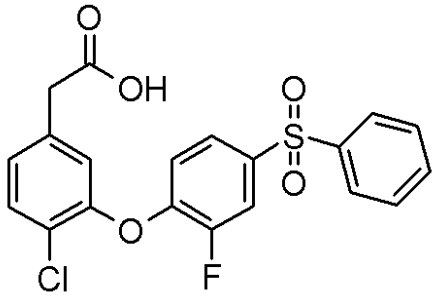
副題化合物を、実施例１８の段階(iv)の方法によって、段階(iii)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.06-7.0 (2H, m), 6.88-6.83 (1H, m), 4.65-4.63 (2H, d), 3.89 (3H, s).

【０１６６】
(v) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－４－フルオロフェニル}酢酸
表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(iv)の生成物および実施例３の段階(i)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.07 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.4-7.35 (1H, m), 7.26-7.2 (2H, m), 7.03 (1H, d), 3.50 (2H, s), 3.36 (2H, q), 1.09 (3H, t)
MS: APCI-ve 371 (M-H).
【０１６７】
実施例２３
{４－フルオロ－３－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸
【化３４】

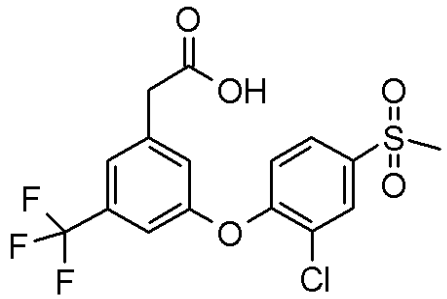


表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例２２の段階(iv)の生成物および実施例２の段階(ii)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.24 (1H, s), 7.39-7.21 (3H, m), 7.10-7.07 (1H, d), 3.3 (3H, s).
MS: APCI-ve 391 (M-H).
【０１６８】
実施例２４
{４－クロロ－３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
【化３５】



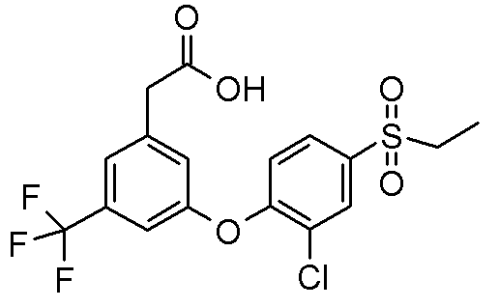
【０１６９】
(i) ３,４－ジフルオロフェニル フェニル スルホン
３,４－ジフルオロアニリン(３.５ｇ)、アセトニトリル(６０ml)、ジフェニルジスルフィド(６ｇ)および亜硝酸イソアミル(８ml)をフラスコに入れ、６０℃で２時間加熱し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝イソヘキサン)によって精製し、副題化合物を得た。該生成物(３,４－ジフルオロフェニル フェニル スルフィド)をアセトニトリル(６０ml)に溶解した。水(１０ml)およびオキソン(２０ｇ)を加え、室温で７２時間撹拌した。該反応混合物をエーテル／水の層間に分配し、有機物を分離し、水で洗浄し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝５～１０％酢酸エチル／イソヘ

キサン)によって精製し、副題化合物を得た(２．１４ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.93 (2H, d), 7.81-7.71 (2H, m), 7.64-7.51 (3H, m), 7.34-7.28 (1H, m).
【０１７０】
(ii) {４－クロロ－３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１の段階(iii)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.07-7.99 (3H, m), 7.78-7.51 (5H, m), 7.21-7.19 (2H, m), 6.93 (1H, t), 3.43 (2H, s).
MS: APCI-ve 419 (M-H).
【０１７１】
実施例２５
[３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
【化３６】

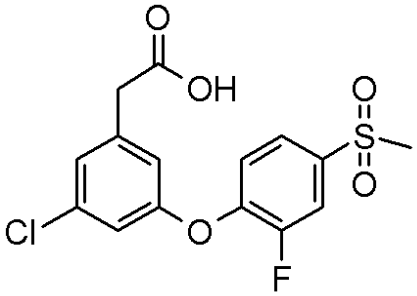


【０１７２】
(i) ３－メトキシ－５－(トリフルオロメチル)安息香酸
副題化合物を、実施例１の段階(i)の方法によって、３－フルオロ－５－(トリフルオロメチル)安息香酸を用いて製造した。
MS: APCI-ve 219 (M-H).
【０１７３】
(ii) [３－メトキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール
副題化合物を、実施例１８の段階(ii)の方法によって、段階(i)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.26-7.04 (3H, m), 4.72 (2H, s), 4.08 (3H, s).
【０１７４】
(iii) [３－メトキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル
トリエチルアミン(２．０４ml)を、ＤＣＭ(３０ml)中の段階(ii)の生成物(３．０２ｇ)の溶液に加え、０℃に冷却した後、塩化メタンスルホニル(１．１３ml)を加えた。該反応混合物を室温で２時間撹拌した。該反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。油状物をＤＭＦ(２０ml)に溶解し、シアン化ナトリウム(１．０７ｇ)を加え、１００℃で２時間撹拌した。該反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝エーテル)によって精製し、副題化合物を得た(１．９ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.16-7.06 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.78 (2H, s).
【０１７５】
(iv) [３－ヒドロキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
副題化合物を、実施例１８の段階(iv)の方法によって、段階(iii)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.02-6.83 (3H, m), 3.60 (2H, s).

【０１７６】
(v) [３－[２－クロロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(iv)の生成物および３－クロロ－４－フルオロフェニル メチル スルホンを用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.16 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.37-7.23 (3H, m), 3.65 (2H, s), 3.29 (3H, s).
MS: APCI-ve 407 (M-H).
【０１７７】
実施例２６
[３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
【化３７】

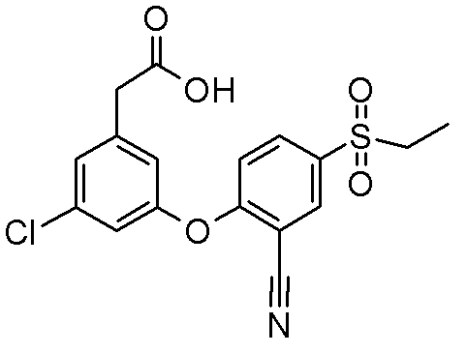


表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例３の段階(i)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.09 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.54-7.17 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.37 (2H, q), 1.12 (3H, t).
MS: APCI-ve 421 (M-H).
【０１７８】
実施例２７
{３－クロロ－５－[２－フルオロ－４－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
【化３８】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、３,４－ジフルオロフェニル メチル スルホンおよび実施例１８の段階(iv)の生成物を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.81 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.15 (2H, s), 6.96 (1H, d), 6.89 (1H, s), 3.61 (2H, s), 3.09 (3H, s).
MS: APCI-ve 343 (M-CH_3).
【０１７９】
実施例２８
{３－クロロ－５－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化３９】



表題化合物は、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例１２の段階(ii)の生成物および実施例１８の段階(iv)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.41 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.40 (1H, dd), 7.37 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.13 (1H, d), 3.66 (2H, s), 3.37 (2H, q) and 1.12 (3H, t).

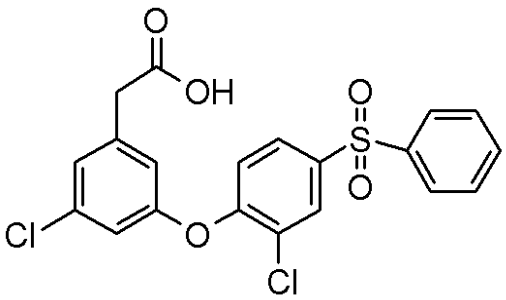
MS: APCI-ve 334 (M-CO_2).

【０１８０】

実施例２９

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化４０】



【０１８１】

(i) ３－クロロ－４－フルオロフェニル フェニル スルホン

塩化鉄(III)(０.４７ｇ)を、塩化 ３－クロロ－４－フルオロスルホニル(１.５ｇ)およびベンゼン(１０ml)の混合物に撹拌しながら加えた。次いで該反応混合物を１８時間還流し、次いで室温まで放冷した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣をＤＣＭと水性炭酸水素ナトリウムの層間に分配し、次いでＤＣＭ(×２)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(ＭｇＳＯ$_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣固体をエタノールから再結晶し、副題化合物を淡黄褐色の結晶として得た(１.１ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.02-7.31 (8H, m).

【０１８２】

(ii) {３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、段階(i)の生成物および実施例１８の段階(iv)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.19 (1H, d), 8.02 (2H, d), 7.91 (1H, dd), 7.76-7.63 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.18-7.13 (2H, m), 7.03 (1H, s), 3.56 (2H, s).

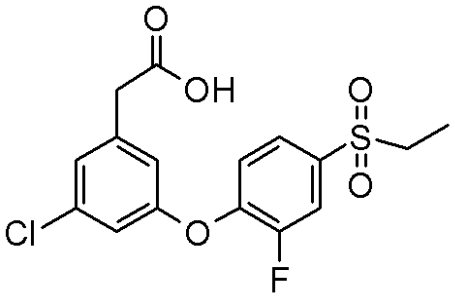
MS: APCI-ve 391 (M-CO_2).

【０１８３】

実施例３０

{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]フェニル}酢酸

【化４１】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例１０の段階(ii)の生成物および実施例１８の段階(iv)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.77 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.21-7.12 (2H, m), 6.98 (1H, d), 6.89 (1H, s), 3.62 (2H, s), 3.15 (2H, q), 1.32 (3H, t).

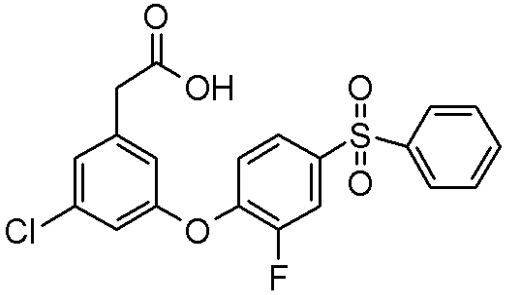
MS: APCI-ve 327 (M-CO_2).

【０１８４】

実施例３１

{３－クロロ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化４２】



表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例２４の段階(i)の生成物および実施例１８の段階(iv)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.96-7.93 (2H, dd), 7.76-7.62 (2H, m), 7.61-7.48 (3H, m), 7.06-7.03 (2H, m), 6.88 (2H, d), 3.55 (2H, s).

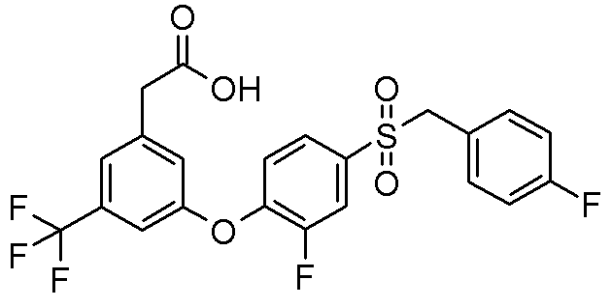
MS: APCI-ve 419 (M-H).

【０１８５】

実施例３２

[３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化４３】



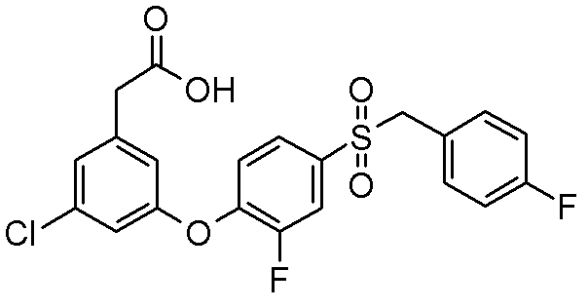
表題化合物を、実施例２の段階(iii)の方法によって、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例１５の段階(i)の生成物を用いて製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.76-7.80 (1H, d), 7.48-7.53 (2H, m), 7.12-7.34 (7H, m), 4.76 (2H, s), 3.74 (2H, s).

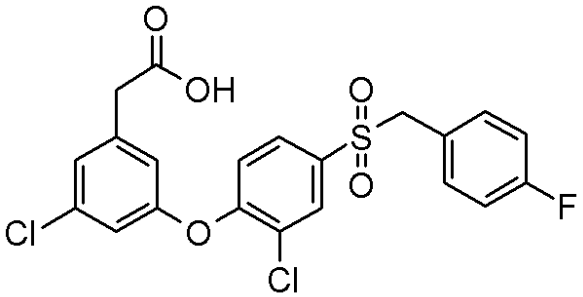
MS: APCI-ve 441 (M-CO_2).

【０１８６】

実施例３３
(３－クロロ－５－{４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸
【化４４】



表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および実施例１５の段階(i)の生成物を用いる以外は、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.77-7.74 (1H, d), 7.53-7.47 (1H, d), 7.41-7.11 (8H, m), 4.76 (2H, s), 3.61(2H, s).
MS: ESI-ve 407 (M-CO_2).
【０１８７】
実施例３４
(３－クロロ－５－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸
【化４５】

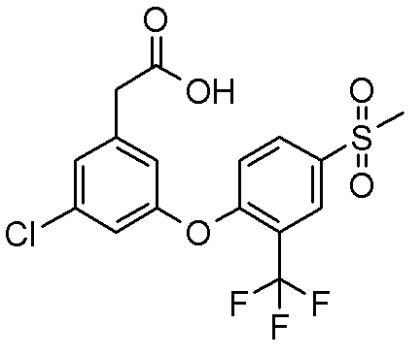


【０１８８】
(i) ２－クロロ－１－フルオロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]ベンゼン
ＤＭＦ(１０ml)中の、３－クロロ－４－フルオロベンゼンチオール(１.０ｇ)、１－(ブロモメチル)－４－フルオロベンゼン(１.１５ｇ)および炭酸カリウム(０.８５ｇ)の溶液を、室温で終夜撹拌し、次いで水で希釈し、エーテルで抽出し、有機物を乾燥させ(ＭｇＳＯ$_4$)、減圧下で蒸発させた。得られた油状物をＤＣＭ(１０ml)に溶解し、ＭＣＰＢＡ(１.２ｇ)を加え、室温で終夜撹拌した。次いで、該溶液を水性メタ重亜硫酸ナトリウムで、そして水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(ＭｇＳＯ$_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(３：２　ｉ－ヘキサン／エーテルで溶出)によって精製し、副題化合物を白色の固体として得た(１.３ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.74-7.71 (1H, d), 7.53-7.49 (1H, m), 7.28-7.20 (2H, m), 7.08-7.06 (1H, m), 6.92-6.86 (2H, m), 4.31 (2H, s).
【０１８９】
(ii) (３－クロロ－５－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸
表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.89-7.87 (1H, s), 7.64-7.59 (1H, d), 7.33-7.00 (8H, m), 4.76 (2H, s), 3.62 (2H, s).
MS: ESI-ve 423 (M-CO_2).
【０１９０】

実施例３５

{３－クロロ－５－[４－(メチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化４６】



表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および実施例２の段階(ii)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.24-8.15 (2H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 7.05 (1H, s), 3.46 (2H, s), 3.30 (3H, s).

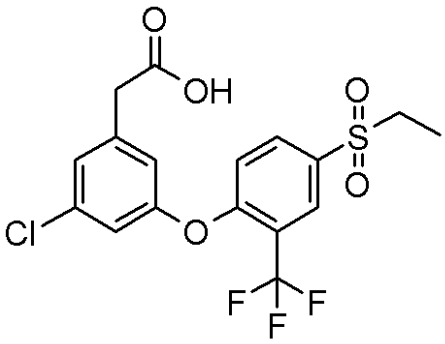
MS: ESI-ve 363 (M-CO_2).

【０１９１】

実施例３６

{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化４７】



表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および実施例４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.24-8.15 (2H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 7.05 (1H, s), 3.54 (2H, s), 3.46 (2H, q), 1.15-1.06 (3H, t).

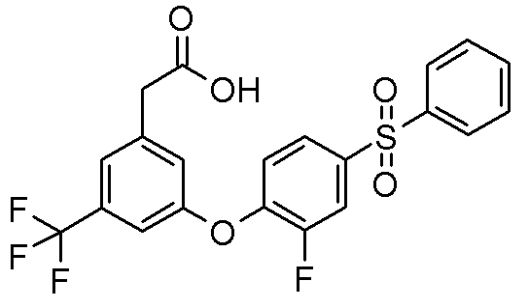
MS: ESI-ve 377 (M-CO_2).

【０１９２】

実施例３７

[３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化４８】



表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例２４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.11-8.01 (3H, m), 7.82-7.63 (4H, m), 7.54 (1H, s) 7.45 (1H, s) 7.32 (1H, s), 7.28-7.24 (1H, t), 3.74 (2H, s).

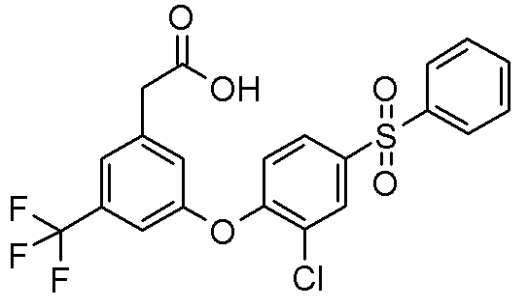
MS: ESI-ve 409 (M-CO_2).

【０１９３】

実施例３８

[３－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化４９】



表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例２９の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.17 (1H, s), 8.01-7.99 (2H, d), 7.91-7.88 (1H, d), 7.72-7.61 (3H, m) 7.50 (1H, s) 7.37-7.31 (2H, d), 7.12-7.09 (1H, d), 3.57 (2H, s).

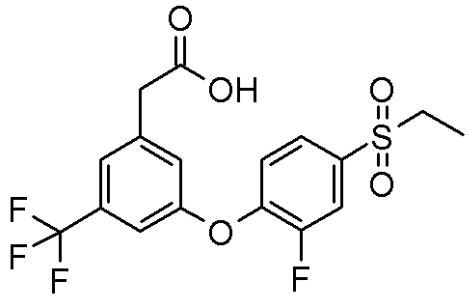
MS: ESI-ve 425 (M-CO_2).

【０１９４】

実施例３９

[３－[４－(エチルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化５０】



表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例１０の段階(ii)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.96-7.92 (1H, d), 7.73-7.71 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.37-7.30 (3H, m), 3.58 (2H, s), 3.38-3.33 (2H, q), 1.17-1.11 (3H, t).

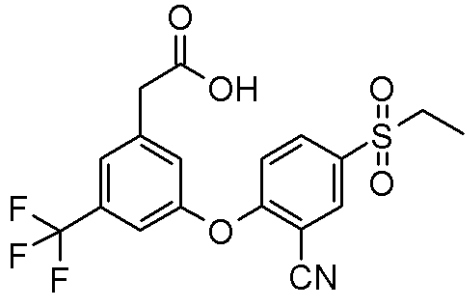
MS: ESI-ve 361 (M-CO_2).

【０１９５】

実施例４０

[３－[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化５１】



表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例１２の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.46-8.45 (1H, m), 8.13-8.09 (1H, d), 7.65 (2H, bm), 7.54 (1H, s), 7.15-7.12 (1H, d), 3.69 (2H, s), 3.43-3.35 (2H, q), 1.16-1.11 (3H, t).

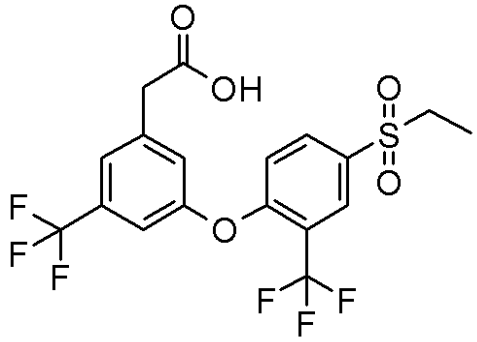
MS: ESI-ve 368 (M-CO_2).

【０１９６】

実施例４１

[３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化５２】



表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.21-8.14 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.26-7.24 (1H, d), 3.73 (2H, s), 3.46-3.39 (2H, q), 1.17-1.11 (3H, t).

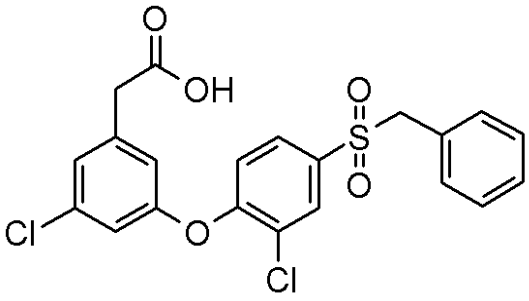
MS: ESI-ve 411 (M-CO_2).

【０１９７】

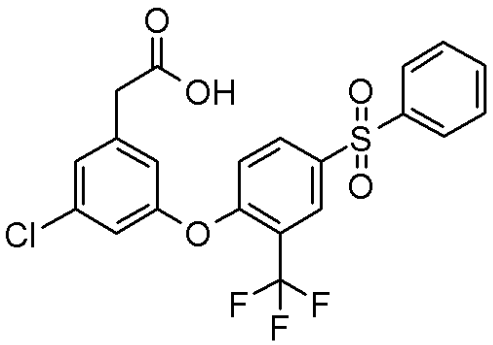
実施例４２

{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－クロロフェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸

【化５３】



【０１９８】
(i) ４－(ベンジルスルホニル)－２－クロロ－１－フルオロベンゼン
副題化合物を、実施例３４の段階(i)の方法によって、３－クロロ－４－フルオロベンゼンチオール(１．０ｇ)および臭化ベンジル(０．７３ml)を用いて製造し、白色の固体を得た(１．２ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.68-7.65 (1H, d), 7.49-7.09 (7H, m), 4.31 (2H, s).
【０１９９】
(ii) {３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－クロロフェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸
表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.88-7.87 (1H, s), 7.65-7.61 (1H, d), 7.35-7.19 (7H, m), 7.08-6.99 (2H, m), 4.76 (2H, s), 3.60 (2H, s).
MS: APCI-ve 449 (M-H).
【０２００】
実施例４３
{３－クロロ－５－[４－(フェニルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸
【化５４】

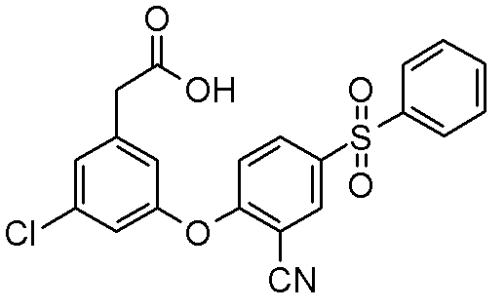


【０２０１】
(i) １－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)ベンゼン
アセトニトリル(６０ml)中の、４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)アニリン(５．０ｇ)、ジフェニルジスルフィド(６．０ｇ)および亜硝酸イソアミル(８ml)を、６０℃で２時間加熱し、次いで冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝イソヘキサン)によって精製し、次いでアセトニトリル(６０ml)と水(１０ml)に溶解し、次いでオキソン(２０ｇ)を加え、該混合物を室温で７２時間撹拌した。該混合物をエーテルと水の層間で抽出し、有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝イソヘキサン中５から１０％酢酸エチル)によって精製し、副題化合物を得た(２．１４ｇ)。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.24-8.13 (2H, m), 7.95 (2H, d), 7.66-7.53 (3H, m), 7.32 (1H, t).
【０２０２】
(ii) {３－クロロ－５－[４－(フェニルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸
表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)で記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.25-8.20 (2H, m), 8.06-8.03 (2H, d), 7.76-7.63 (3H, m), 7.38-7.10 (4H, m), 3.56 (2H, s).
MS: APCI-ve 469 (M-H).
【０２０３】

実施例４４

{３－クロロ－５－[２－シアノ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化５５】



【０２０４】

(i) ２－クロロ－５－(フェニルスルホニル)ベンゾニトリル

アセトニトリル(１００ml)中の、５－アミノ－２－クロロベンゾニトリル(６．６ｇ)、ジフェニルジスルフィド(１１．０ｇ)およびイソアミルニトリル(１０ml)の溶液を、６０℃で６時間加熱し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝イソヘキサン～イソヘキサン中１％ ＥｔＯＡｃ)によって精製し、得られた固体をＤＣＭに溶解した。ＭＣＰＢＡ(８．０ｇ)を少しずつ加え、該混合物を２時間撹拌し、濾過し、濾液を、水性メタ重亜硫酸ナトリウムで、水性炭酸水素ナトリウムで、次いで水で洗浄し、該有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、副題化合物を得た(２．９ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.68-7.54 (4H, m).

【０２０５】

(ii) {３－クロロ－５－[２－シアノ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.59 (1H, s), 8.19-8.15 (1H, d), 8.04-8.01 (2H, d), 7.76-7.63 (3H, m), 7.30-7.29 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.06-7.03 (1H, d), 3.41 (2H, s).

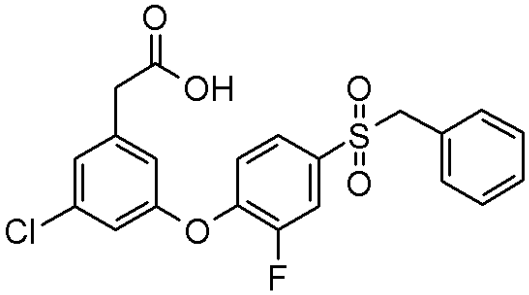
MS: APCI-ve 426 (M-H).

【０２０６】

実施例４５

{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸

【化５６】



【０２０７】

(i) ４－(ベンジルスルホニル)－１,２－ジフルオロベンゼン

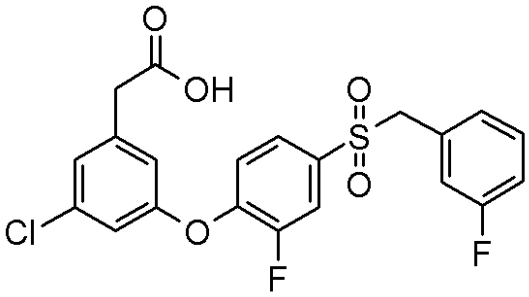
副題化合物を、実施例３４の段階(i)の方法によって、３,４－ジフルオロベンゼンチオール(１．３ｇ)および臭化ベンジル(１．５ml)を用いて製造し、白色の固体を得た(２．４ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.48-7.20 (8H, m), 4.33 (2H, s).

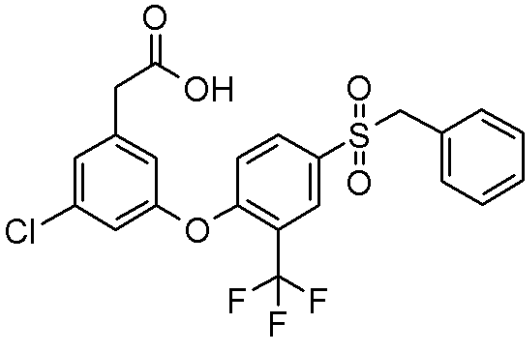
【０２０８】

(ii) {３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－フルオロフェノキシ]－５－クロロフェニル

}酢酸
表題化合物を、実施例１８の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.77-7.73 (1H, d), 7.66-7.51 (1H, d), 7.35-7.18 (7H, m), 7.05-6.99 (2H, m), 4.75 (2H, s), 3.61 (2H, s).
MS: APCI-ve 433 (M-H).
【０２０９】
実施例４６
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸
【化５７】



【０２１０】
(i) １,２－ジフルオロ－４－[(３－フルオロフェニル)スルホニル]ベンゼン
副題化合物を、実施例３４の段階(i)の方法によって、３,４－ジフルオロベンゼンチオール(１.０ｇ)および１－(ブロモメチル)－３－フルオロベンゼン(１.２８ｇ)を用いて製造し、白色の固体を得た(１.４ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.53-7.39 (2H, m), 7.32-7.22 (2H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 6.90-6.86 (2H, m), 4.30 (2H, s).
【０２１１】
(ii) (３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸
表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.78-7.74 (1H, d), 7.52-7.49 (1H, d), 7.41-7.15 (4H, m), 7.06-6.96 (4H, m), 4.79 (2H, s), 3.48 (2H, s).
MS: APCI-ve 407 (M-CO_2).
【０２１２】
実施例４７
{３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸
【化５８】



【０２１３】

(i) ４－(ベンジルスルホニル)－１－フルオロ－２－(トリフルオロメチル)ベンゼン
副題化合物を、実施例４４の段階(i)の方法によって、３－トリフルオロメチル－４－フルオロアニリン(２．０ｇ)およびジベンジルジスルフィドを用いて製造し、白色の固体を得た(０．４２ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.80-7.77 (2H, m), 7.39-7.25 (4H, m), 7.10-7.07 (2H, d), 4.34 (2H, s).

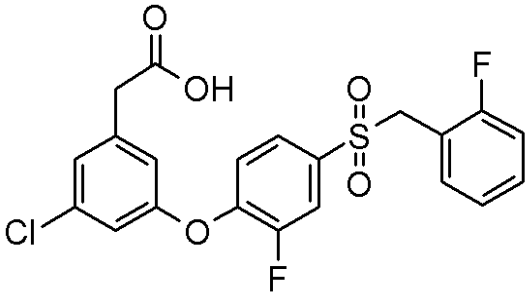
【０２１４】

(ii) {３－[４－(ベンジルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－クロロフェニル}酢酸
表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.94-7.86 (2H, d), 7.33-7.28 (4H, m), 7.20-7.16 (4H, m), 7.05 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.54 (2H, s).
MS: APCI-ve 439 ($M-CO_2$).

【０２１５】

実施例４８
(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸

【化５９】



【０２１６】

(i) １,２－ジフルオロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]ベンゼン
副題化合物を、実施例３４の段階(i)の方法によって、３,４－ジフルオロベンゼンチオール(１．０ｇ)および１－(ブロモメチル)－２－フルオロベンゼン(１．２８ｇ)を用いて製造し、白色の固体を得た(２．３ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.62-7.14 (6H, m), 6.97-6.90 (1H, t), 4.41 (2H, s).

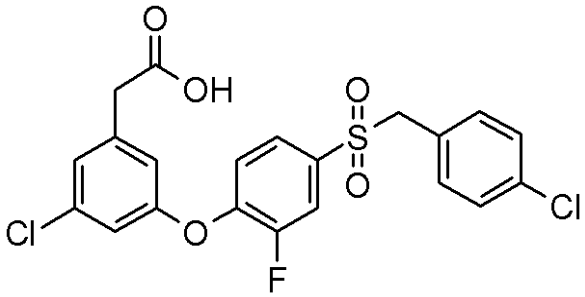
【０２１７】

(ii) (３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸
表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.81-7.75 (1H, d), 7.57-7.39 (2H, d), 7.33-7.16 (5H, m), 7.06-6.97 (2H, m), 4.78 (2H, s), 3.49 (2H, s).
MS: APCI-ve 407 ($M-CO_2$).

【０２１８】

実施例４９
(３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸

【化６０】



【０２１９】

(i) ４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－１,２－ジフルオロベンゼン

塩化鉄(III)(１.２７ｇ)を、塩化 ３,４－ジフルオロスルホニル(５ｇ)およびクロロベンゼン(４.６５ml)の混合物に撹拌しながら加えた。該反応混合物を１６時間還流し、次いで室温まで放冷した。該反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(×２)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣固体をエタノールから再結晶し、副題化合物を淡黄褐色の結晶として得た(４.３５ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.53-7.48 (2H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 7.07-7.04 (2H, d), 4.28 (2H, s).

【０２２０】

(ii) (３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸

表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.49 (1H, s), 7.80-7.77 (1H, d), 7.51-7.19 (7H, m), 7.11 (1H, s), 7.02 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.64 (2H, s).

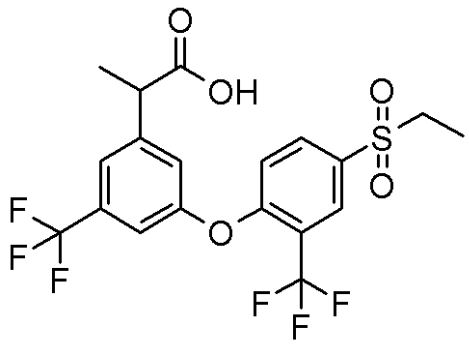
MS: APCI-ve 409 (M-CO_2).

【０２２１】

実施例５０

２－[３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸

【化６１】



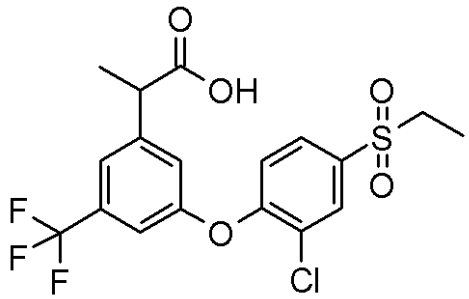
【０２２２】

(i) [３－メトキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸メチル

実施例２５の段階(iv)の生成物(１.０ｇ)を、乾燥ＤＭＦ(１０ml)に溶解し、ヨードメタン(０.６ml)および炭酸カリウム(１.２５ｇ)で処理した。該混合物を室温で終夜撹拌した。該混合物を水で希釈し、エーテルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。油状物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝２：１ ジエチルエーテル／イソヘキサン)によって精製した(１.３０ｇ)。

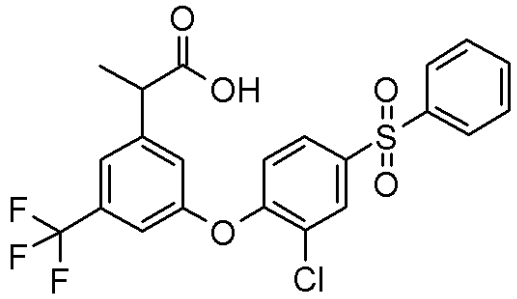
^{1}H-NMR DMSO-d6 δ 7.13 (1H, s), 7.04-7.01 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.65 (2H, s).

【０２２３】
(ii) ２－[３－メトキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸メチル
段階(i)の生成物(１．３ｇ)を、乾燥ＴＨＦ(３０ml)中のブチルリチウム(ヘキサン中２．５Ｍ，２．５１ml)、ジイソプロピルアミン(０．８８ml)の予め形成した溶液に、－７８℃で加えた。該混合物を－７８℃で１時間維持した後、ヨードメタン(０．４ml)を加えた。該混合物を室温まで終夜ゆっくりと昇温した。該混合物を２Ｍ　ＨＣｌで希釈し、エーテルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。該油状物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝２：１　イソヘキサン／ジエチルエーテル)によって精製した(０．８ｇ)。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.17-7.13 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.74 (1H, q), 3.68 (3H, s), 1.52-1.50 (3H, d).
【０２２４】
(iii) ２－[３－ヒドロキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸
段階(ii)の生成物(０．８ｇ)を、氷酢酸(２０ml)に溶解し、４８％水性ＨＢｒ(２０ml)で処理した。該混合物を１００℃で１６時間加熱した。該混合物を冷却し、２Ｍ　ＮａＯＨで希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。これをＲＰＨＰＬＣによって精製し、無色の油状物を得た(０．５ｇ)。
MS: APCI-ve 233 (M-H).
【０２２５】
(iv) ２－[３－[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸
表題化合物を、段階(iii)の生成物および実施例４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.20-8.19 (1H, s), 8.14-8.11 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.50-7.47 (2H, d), 7.26-7.21 (1H, d), 3.85-3.80 (1H, q), 3.43-3.38 (2H, q), 1.39-1.38 (3H, d), 1.15-1.11 (3H, t).
MS: ESI-ve 425 (M-CO_2).
【０２２６】
実施例５１
２－[３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸
【化６２】



表題化合物を、実施例５０の段階(iii)の生成物および実施例３の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.10-8.09 (1H, s), 7.84-7.82 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.39-7.38 (2H, d), 7.22-7.20 (1H, d), 3.80-3.74 (1H, q), 3.40-3.35 (2H, q), 1.37-1.35 (3H, d), 1.14-1.11 (3H, t).
MS: ESI-ve 391 (M-CO_2).
【０２２７】
実施例５２
２－[３－[２－クロロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸

【化６３】



表題化合物を、実施例５０の段階(iii)の生成物および実施例２９の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.19 (1H, s), 8.02-8.00 (2H, d), 7.91-7.88 (1H, d), 7.73-7.62 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.39-7.37 (2H, d), 7.12-7.09 (1H, d), 3.73-3.71 (1H, q), 1.34-1.32 (3H, d).

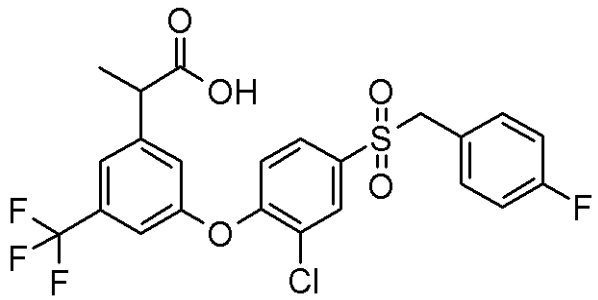
MS: ESI(-ve) 439 (M-CO_2).

【０２２８】

実施例５３

２－[３－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸

【化６４】



表題化合物を、実施例５０の段階(iii)の生成物および実施例３４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.92-7.91 (1H, s), 7.60-7.53 (2H, m), 7.34 (2H, s), 7.25-7.14 (5H, m), 4.77 (2H, s), 3.90-3.84 (1H, q), 1.40-1.39 (3H, d).

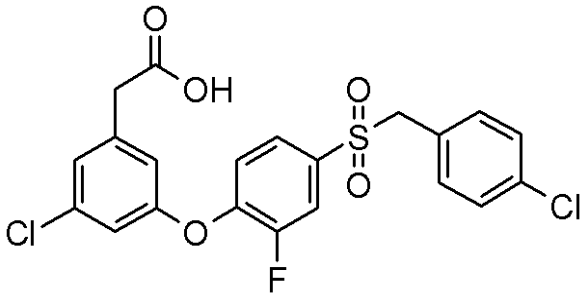
MS: ESI-ve 471 (M-CO_2).

【０２２９】

実施例５４

(３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸

【化６５】



【０２３０】

(i) ４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－１,２－ジフルオロベンゼン

ＤＭＦ(１０ml)中の、３,４－ジフルオロベンゼンチオール(１.０ｇ)、１－(ブロモメチル)－４－クロロベンゼン(１.２８ｇ)および炭酸カリウム(０.９４ｇ)の溶液を、室温

で終夜撹拌し、次いで水で希釈し、エーテルで抽出し、有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。得られた油状物をＤＣＭ(１０ml)に溶解し、ＭＣＰＢＡ(２．９４ｇ)を加え、室温で終夜撹拌した。次いで、該溶液を、水性メタ重亜硫酸ナトリウムで、そして水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、固体を得て、イソヘキサンで磨砕し、副題化合物を白色の固体として得た(２．３ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.53-7.48 (2H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 7.07-7.04 (2H, d), 4.28 (2H, s).

【０２３１】

(ii) (３－クロロ－５－{４－[(４－クロロベンジル)スルホニル]－２－フルオロフェノキシ}フェニル)酢酸

表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.49 (1H, s), 7.80-7.77 (1H, d), 7.51-7.19 (7H, m), 7.11 (1H, s), 7.02 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.64 (2H, s).

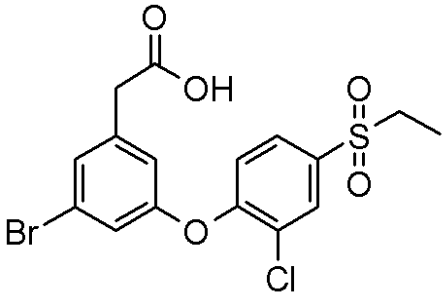
MS: APCI-ve: 423 ($M-CO_2$).

【０２３２】

実施例５５

{３－ブロモ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化６６】



【０２３３】

(i) ３－ブロモ－５－メトキシベンゾニトリル

ナトリウム メトキシド(２．０２ｇ)を、ＤＭＰＵ(２０ml)中の３－フルオロ－５－ブロモベンゾニトリル(５．０ｇ)の溶液に撹拌しながら加え、室温で２時間撹拌した。該反応物を水で希釈し、形成した得られた固体を濾過し、水で洗浄し、次いで真空で乾燥させ、副題化合物を得た(５．１０ｇ)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.39-7.38 (1H, s), 7.30-7.26 (1H, m), 7.11 (1H, s), 3.83 (3H, s).

【０２３４】

(ii) ３－ブロモ－５－メトキシ安息香酸

段階(i)の生成物(５．１０ｇ)を、メタノール(２０ml)および６Ｎ　ＮａＯＨ(２０ml)に溶解し、６時間還流した。該混合物を２Ｍ　ＨＣｌで希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、白色の固体を得た(５．１０ｇ)。

MS: APCI-ve 229 (M-H).

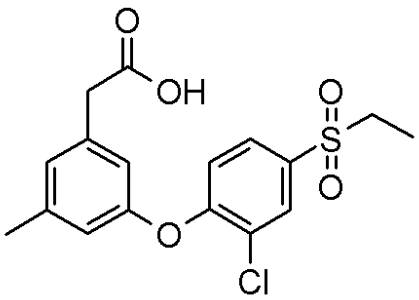
【０２３５】

(iii) (３－ブロモ－５－メトキシフェニル)メタノール

水素化リチウムアルミニウム(ＴＨＦ中１Ｍ，２２．０７ml)を、ＴＨＦ(５０ml)中の段階(ii)の生成物(５．１ｇ)の溶液に、撹拌しながら滴下し、０℃で室温で終夜撹拌した。該反応を２Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、エーテルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　イソヘキサン／ジエチルエーテル)によって精製し、副題化合物を得た(５．３８ｇ)。

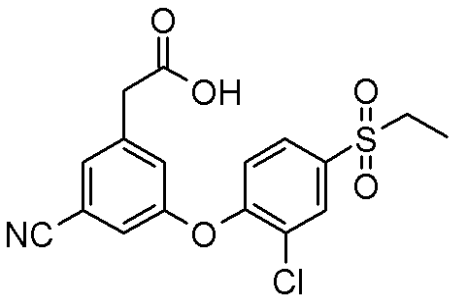
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.08 (1H, s), 6.96-6.91 (1H, s), 6.83-6.81 (1H, s), 4.62 (2H, s

), 3.79 (3H, s).
【０２３６】
(iv) (３－ブロモ－５－メトキシフェニル)アセトニトリル
段階(iii)の生成物(５.３８ｇ)を、乾燥ＤＣＭ(５０ml)に溶解し、乾燥ＤＭＦ(２.３ml)を加え、続いて塩化チオニル(２.１７ml)を加えた。該反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで水性炭酸水素ナトリウムで希釈し、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。該油状物をＤＭＦ(２０ml)に溶解し、シアン化ナトリウム(１.３０ｇ)を加え、室温で終夜撹拌した。該反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：２　エーテル／イソヘキサン)によって精製し、副題化合物を得た(４.５０ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.07-7.02 (2H, m), 6.81 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.70 (2H, s).
【０２３７】
(v) (３－ブロモ－５－ヒドロキシフェニル)酢酸
氷酢酸(３０ml)中の段階(iv)の生成物(４.５ｇ)を、４８％水性ＨＢｒ(３０ml)で処理し、１００℃で２４時間加熱した。該反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分離し、有機物を分離し、次いで乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、黄褐色の固体を得た。これをエーテル／イソヘキサンで磨砕した(４.２４ｇ)。
MS: APCI-ve 229/231 (M-H).
【０２３８】
(vi) {３－ブロモ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸
表題化合物を、段階(v)の生成物および実施例３の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: 8.08-8.07 (1H, s), 7.84-7.81 (1H, d), 7.38-7.20 (3H, m), 7.07 (1H, s), 3.59 (2H, s), 3.39-3.34 (2H, q), 1.14-1.07 (3H, t).
MS: APCI-ve 431/433 (M-H).
【０２３９】
実施例５６
{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸
【化６７】

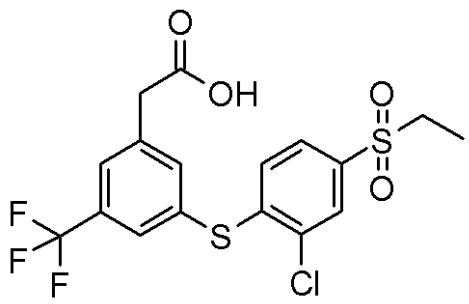


【０２４０】
(i) ３－ブロモ－５－ヒドロキシ安息香酸メチル
実施例５５の段階(v)の生成物(３.２４ｇ)を、メタノール(２００ml)および塩化アセチル(２０ml)の予め形成した溶液に加え、室温で終夜撹拌した。該混合物を減圧下で蒸発させ、油状物を得た。油状物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　エーテル／イソヘキサン)によって精製し、副題化合物を得た(３.１６ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 6.98-6.97 (1H, s), 6.92-6.91 (1H, s), 6.70-6.69 (1H, m), 5.71 (1H, bs), 3.71-3.70 (3H, s), 3.50 (2H, s).
【０２４１】
(ii) ３－ブロモ－５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]安息香酸メチル

副題化合物を、段階(i)の生成物および実施例３の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
MS: APCI-ve 446 (M-H).
【０２４２】
(iii) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸
表題化合物を、乾燥ＴＨＦ(１０ml)中の段階(ii)の生成物(０.６ｇ)をビスジフェニルホスフィノフェロセン パラジウム(０.１ｇ)および２.０Ｍ　塩化メチル亜鉛(２.０１ml)で処理することによって製造した。該混合物を２時間還流し、水と酢酸エチルの層間で分配し、次いで分離した有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物とした。該油状物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝エーテル)によって精製し、次いでメタノール(１０ml)に溶解し、２Ｍ　ＮａＯＨ(１０ml)を加え、室温で終夜撹拌した。該混合物を水で希釈し、エーテル(これを廃棄する)で抽出し、水層を２Ｍ　ＨＣｌで酸性にし、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物とした。該油状物をＲＰＨＰＬＣによって精製し、表題化合物を得た。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.04 (1H, s), 7.80-7.78 (1H, d), 7.08-6.77 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.37-3.31 (2H, q), 2.29 (3H, s), 1.13-1.10 (3H, t).
MS: APCI-ve 367 (M-H).
【０２４３】
実施例５７
３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－シアノ安息香酸メチル
【化６８】



表題化合物を、実施例５６の段階(ii)の生成物およびシアン化亜鉛を用いる以外、実施例５６の段階(iii)に記載された方法を用いて製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: 8.05 (1H, s), 7.84-7.82 (1H, d), 7.64-7.07 (3H, s), 6.99-6.97 (1H, d), 3.49 (2H, s), 3.38-3.34 (2H, q), 1.15-1.11 (3H, t).
MS: APCI-ve 334 (M-H).
【０２４４】
実施例５８
[３－{[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェニル]チオ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
【化６９】



【０２４５】
(i) [３－{[(ジメチルアミノ)カルボノチオイル]オキシ}－５－(トリフルオロメチル)フ

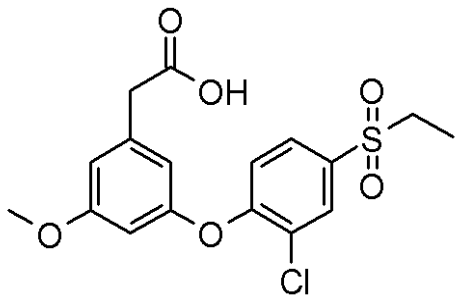
ェニル]酢酸
乾燥ジオキサン(１０ml)中の、実施例２５の段階(iv)の生成物(０.５ｇ)、塩化ジメチルチオカルバモイル(０.３２ml)、ＤＭＡＰ(０.０２６ｇ)およびトリエチルアミン(０.６０ml)を、１００℃で１５時間撹拌した。該混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物とした。該油状物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝エーテル)によって精製し、副題化合物を得た(０.５２ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.42 (1H, s), 7.26-7.23 (2H, m), 3.72 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.35 (3H, s).

【０２４６】
(ii) [３－{[(ジメチルアミノ)カルボニル]チオ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
ジフェニルエーテル(５ml)中の段階(i)の生成物(０.５１ｇ)を、２００℃で２０時間加熱した。該反応混合物を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝ＤＣＭからジエチルエーテル)によって精製し、副題化合物を得た(０.４９ｇ)。
MS: APCI(+ve): 322 (M+H).

【０２４７】
(iii) [３－メルカプト－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
段階(ii)の生成物(０.４９ｇ)を、メタノール(１０ml)および２Ｍ　ＮａＯＨ(１０ml)に溶解し、室温で終夜撹拌した。該混合物を２Ｍ　ＨＣｌで希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、固体とした(０.３０ｇ)。
^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.45 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.27-7.26 (1H, s), 3.76-3.66 (2H, s), 2.91 (1H, s).

【０２４８】
(iv) [３－{[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェニル]チオ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
表題化合物を、段階(iii)の生成物および実施例３の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.97 (1H, s), 7.81-7.79 (3H, d), 7.73-7.69 (1H, d), 7.01-6.94 (1H, d), 3.63 (2H, s), 3.41-3.30 (2H, q), 1.19-1.06 (3H, t).
MS: APCI-ve 393 (M-CO_2).

【０２４９】
実施例５９
{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－メトキシフェニル}酢酸
【化７０】



【０２５０】
(i) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－ヒドロキシフェニル}酢酸メチル
副題化合物を、実施例３の段階(i)の生成物および(３,５－ジヒドロキシフェニル)酢酸メチルを用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。
MS: APCI-ve 383 (M-H).

【０２５１】

(ii) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－メトキシフェニル}酢酸

段階(i)の生成物を、トルエン(３ml)およびメタノール(１ml)に溶解し、ＴＭＳ－ジアゾメタン(０.６ml，ジエチルエーテル中２M)を加え、該混合物を室温で３時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣をＴＨＦ(２ml)およびメタノール(１ml)に溶かし、次いで３M　ＮａＯＨ(２ml)を加え、該混合物を室温で２時間撹拌した。次いで該混合物をｐＨ　２まで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、次いで Varian NH_2樹脂に通した(酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、ＤＣＭ、次いでＤＣＭ中２０％酢酸で溶出)。酸性のフラクションを減圧下で蒸発させ、次いでＲＰＨＰＬＣによって精製し、白色の固体を得た。

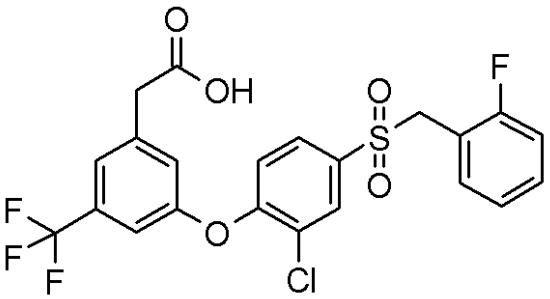
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.07 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 6.78 (1H, s), 6.66 (1H, t), 6.63 (1H, s), 3.77 (3H, s), 3.54 (2H, s), 3.37 (3H, q), 1.14 (3H, t).
MS: APCI-ve 383 (M-H).

【０２５２】

実施例６０

[３－{２－クロロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化７１】



【０２５３】

(i) ２－クロロ－１－フルオロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]ベンゼン

副題化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゼンチオールおよび１－(ブロモメチル)－２－フルオロベンゼンを用いる以外、実施例５４の段階(i)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.71-7.68 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.27-7.15 (2H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.41 (2H, s).

【０２５４】

(ii) [３－{２－クロロ－４－[(２－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

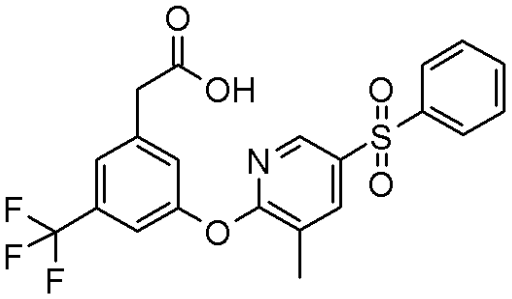
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.02-7.94 (1H, m), 7.82-7.55 (2H, m), 7.45-7.12 (7H, m), 4.82-4.79 (2H, s), 3.76 (2H, s).
MS: APCI-ve 457 (M-CO_2).

【０２５５】

実施例６１

[３－{[３－メチル－５－(フェニルスルホニル)ピリジン－２－イル]オキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化７２】



【０２５６】

(i) ２－クロロ－３－メチル－５－(フェニルチオ)ピリジン

２－クロロ－３－メチル－５－ブロモピリジン(１．０ｇ)を、乾燥ＴＨＦ(２０ml)中のブチルリチウムの溶液(ヘキサン中２．５Ｍ，１．９４ml)に－７８℃で加えた。該混合物を－７８℃で５分間放置した後、ジフェニルジスルフィド(１．０６ｇ)で処理した。該混合物を室温まで昇温した。１時間後、該混合物を２Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、エーテル(廃棄)で抽出し、次いで水層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、褐色の油状物を得た。該油状物をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝３：２　ＤＣＭ／酢酸エチル)にかけ、副題化合物を得た(２．３０ｇ)。

MS: APCI(-ve): 236 (M+H).

【０２５７】

(ii) ２－クロロ－３－メチル－５－(フェニルスルホニル)ピリジン

段階(i)の生成物(２．３０ｇ)を、ＤＣＭ(１０ml)およびＴＦＡ(５ml)に溶解した。該混合物を減圧下で蒸発させ、黄色の油状物を得た。該油状物をＤＣＭ(５０ml)に溶解し、ｍＣＰＢＡ(４．２０ｇ)を加え、室温で終夜撹拌した。次いで、該溶液を、水性メタ重亜硫酸ナトリウムで、そして水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た。これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　イソヘキサン／ジエチルエーテル)によって精製し、副題化合物を得た(０．８９ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.75-8.74 (1H, s), 8.02-7.89 (2H, m), 7.69-7.49 (3H, m), 7.26 (1H, s), 2.31 (3H, s).

【０２５８】

(iii) [３－{[３－メチル－５－(フェニルスルホニル)ピリジン－２－イル]オキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および段階(ii)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.54-8.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.01-7.98 (2H, m), 7.73-7.42 (6H, m), 3.74(2H, s), 2.27 (3H, s).

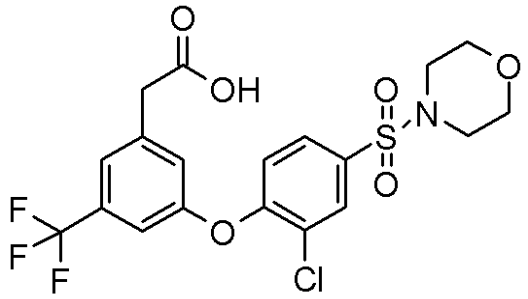
MS: APCI-ve 450 (M-H).

【０２５９】

実施例６２

[３－[２－クロロ－４－(モルホリン－４－イルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化７３】



【０２６０】

(i) ４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)スルホニル]モルホリン

塩化 ４－フルオロ－３－クロロベンゼンスルホニル(０．９ｇ)を、乾燥ＤＣＭ(１０ml)中で撹拌し、モルホリン(０．６９ml)を加えた。該混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水でクエンチし、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、白色の固体を得た(１．１０ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.86-7.83 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.36-7.26 (1H, t), 3.78-3.75 (4H, m), 3.01 (4H, m).

【０２６１】

(ii) [３－[２－クロロ－４－(モルホリン－４－イルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.52 (1H, bs), 7.95-7.93 (1H, m), 7.73-7.33 (4H, m), 7.24-7.21 (1H, d), 3.76 (2H, s), 3.64 (4H, m), 2.93 (4H, m).

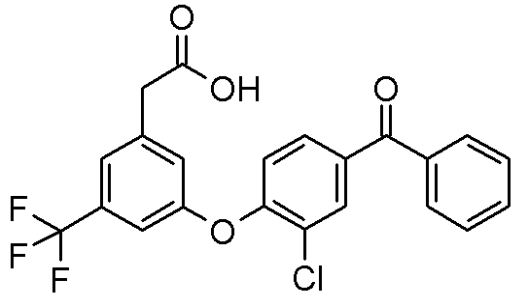
MS: APCI-ve 434 ($M-CO_2$).

【０２６２】

実施例６３

[３－(４－ベンゾイル－２－クロロフェノキシ)－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化７４】



【０２６３】

(i) (３－クロロ－４－フルオロフェニル)(フェニル)メタノン

塩化 ３－クロロ－４－フルオロベンゾイル(１．０ｇ)、ベンゼン(２ml)および塩化鉄(III)(０．２８ｇ)を１６時間還流し、次いで水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、副題化合物を褐色の固体として得た(０．８ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.91-7.88 (1H, d), 7.77-7.48 (6H, m), 7.28-7.22 (1H, t).

【０２６４】

(ii) [３－(４－ベンゾイル－２－クロロフェノキシ)－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

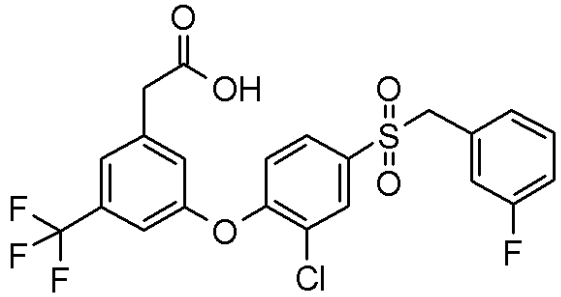
^{1}H-NMR DMSO-d6: 7.95-7.93 (1H, m), 7.78-7.49 (7H, m), 7.25 (2H, s), 7.20-7.18 (1H, d), 3.60 (2H, s).
MS: APCI-ve 389 (M-CO_2).

【０２６５】

実施例６４

[３－{２－クロロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化７５】



【０２６６】

(i) ２－クロロ－１－フルオロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]ベンゼン

副題化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゼンチオールおよび１－(ブロモメチル)－３－フルオロベンゼンを用いる以外、実施例５４の段階(i)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.71-7.68 (1H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.39-7.32 (2H, m), 7.27-7.15 (2H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 4.41 (2H, s).

【０２６７】

(ii) [３－{２－クロロ－４－[(３－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

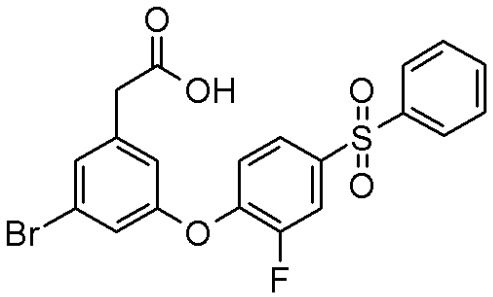
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.75 (1H, m), 7.68-6.97 (9H, m), 4.81 (2H, s), 3.65 (2H, s).
MS: APCI-ve 501 (M-H).

【０２６８】

実施例６５

{３－ブロモ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化７６】



表題化合物を、実施例５５の段階(v)の生成物および実施例２４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: 8.05-7.99 (3H, m), 7.80-7.62 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.21-7.17 (2H, m), 7.02 (1H, s), 3.35 (2H, s).
MS: APCI-ve 419 (M-CO_2).

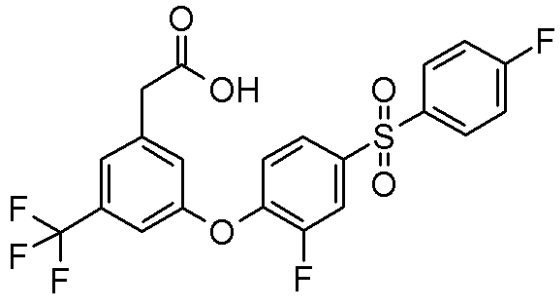
【０２６９】

実施例６６

[３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリ

フルオロメチル)フェニル]酢酸

【化７７】



【０２７０】

(i) １,２－ジフルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]ベンゼン

表題化合物を、塩化 ３,４－ジフルオロスルホニルおよびフルオロベンゼンを用いる以外、実施例２９の段階(i)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.98-7.93 (2H, m), 7.78-7.70 (2H, m), 7.36-7.19 (3H, m).

【０２７１】

(ii) [３－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.12-8.08 (3H, m), 7.82-7.80 (1H, d), 7.53-7.44 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.27-7.23 (1H, t), 3.71 (2H, s).

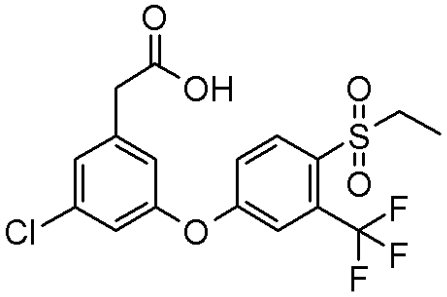
MS: APCI-ve 471 (M-H).

【０２７２】

実施例６７

{３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－３－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化７８】



【０２７３】

(i) ４－ブロモ－１－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)ベンゼン

４－ブロモ－１－(エチルチオ)－２－(トリフルオロメチル)ベンゼン(３.８０ｇ)を、ＤＣＭ(５０ml)に溶解し、ＭＣＰＢＡ(５.７１ｇ)を加え、室温で終夜撹拌した。次いで、該溶液を水性メタ重亜硫酸ナトリウムで、そして水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、固体を得た。これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　イソヘキサン／ＤＣＭ)によって精製し、副題化合物を得た(４.１０ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 8.13-7.87 (3H, m), 3.31-3.24 (2H, q), 1.34-1.26 (3H, t).

【０２７４】

(ii) {３－クロロ－５－[４－(エチルスルホニル)－３－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

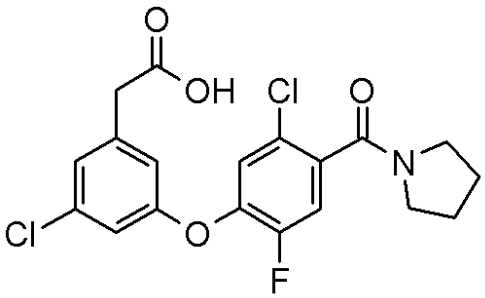
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.16-8.14 (1H, d), 7.63-7.62 (1H, s), 7.41-7.38 (1H,d), 7.29-7.12 (3H, m), 3.59 (2H, s), 3.42-3.31 (2H, q), 1.18-1.14 (3H, t).
MS: APCI-ve 377 (M-CO_2).

【０２７５】

実施例６８

{３－クロロ－５－[５－クロロ－２－フルオロ－４－(ピロリジン－１－イルカルボニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化７９】



【０２７６】

(i) １－(２－クロロ－４,５－ジフルオロベンゾイル)ピロリジン

ＤＣＭ(１０ml)中の２－クロロ－４,５－ジフルオロ安息香酸(１.０ｇ)を塩化オキサリル(０.４５ml)で処理し、続いて１滴のＤＭＦで処理した。該混合物を室温で１時間撹拌した後、減圧下で蒸発させた。該固体をＤＣＭ(２０ml)に溶解し、ピロリジン(２ml)を加え、室温で終夜撹拌した。該混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ(ＭｇSO_4)、減圧下で蒸発させ、油状物を得た(１.４５ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.27-7.23 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 3.66-3.62 (2H, t), 3.23-3.20 (2H, t), 2.05-1.88 (4H, m).

【０２７７】

(ii) {３－クロロ－５－[５－クロロ－２－フルオロ－４－(ピロリジン－１－イルカルボニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

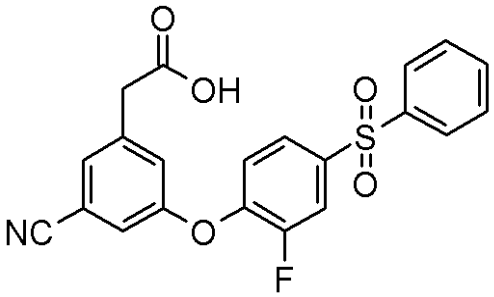
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.59-7.56 (1H, d), 7.40-7.38 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.02-7.01 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.44 (4H, m), 3.19-3.15 (2H, t), 1.90-1.81 (4H, m).
MS: APCI+ve 412 (M+H).

【０２７８】

実施例６９

{３－シアノ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化８０】



【０２７９】

(i) {３－ブロモ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

副題化合物を、実施例５６の段階(i)の生成物および実施例２４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例５６の段階(ii)に記載された通りに製造した。該生成物をさらに特性決

定することなく粗製で用いた。

【０２８０】

(ii) {３－シアノ－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、シアン化亜鉛および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例５６の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: 8.08-8.00 (3H, m), 7.80-7.55 (6H, m), 7.34 (1H, s), 7.29-7.18 (1H, t), 3.53 (2H, s).

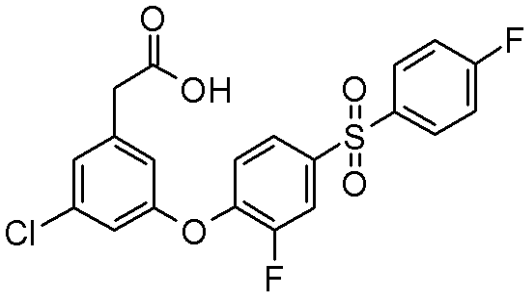
MS: APCI-ve 366 (M-CO_2).

【０２８１】

実施例７０

(３－クロロ－５－{２－フルオロ－４－[(４－フルオロフェニル)スルホニル]フェノキシ}フェニル)酢酸

【化８１】



表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および実施例６６の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.10-8.00 (3H, m), 7.80-7.78 (1H, d), 7.50-7.46 (2H, t), 7.24-7.02 (2H, m), 6.87 & 6.82 (2H, 2xs), 3.41-3.39 (2H, s).

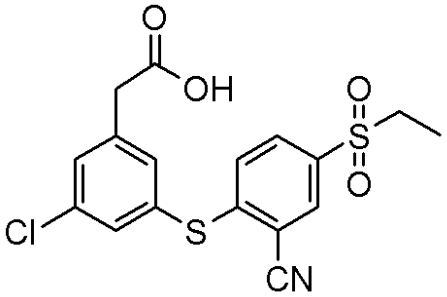
MS: APCI-ve 437 (M-H).

【０２８２】

実施例７１

(３－クロロ－５－{[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェニル]チオ}フェニル)酢酸

【化８２】



【０２８３】

(i) (３－クロロ－５－メルカプトフェニル)酢酸

副題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物を用いる以外、実施例５８の段階(i)から(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.32-7.31 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.08-7.07 (1H, s), 3.56 (2H, s), 2.9 (1H, s).

【０２８４】

(ii) (３－クロロ－５－{[２－シアノ－４－(エチルスルホニル)フェニル]チオ}フェニル)酢酸

表題化合物を、段階(i)の生成物および実施例１２の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

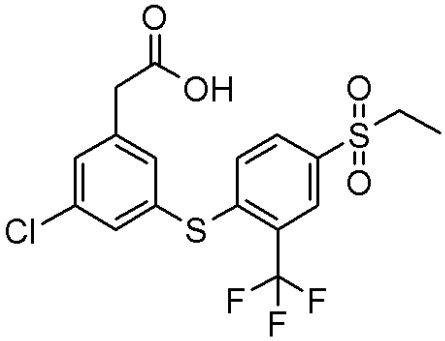
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.36 (1H, s), 8.02-7.99 (1H, m), 7.59-7.48 (3H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.40 (2H, q), 1.13-1.08 (3H, t).
MS: APCI-ve 394 (M-H).

【０２８５】

実施例７２

(３－クロロ－５－{[４－(エチルスルホニル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル]チオ}フェニル)酢酸

【化８３】



表題化合物を、実施例７１の段階(i)の生成物および実施例２の段階(ii)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

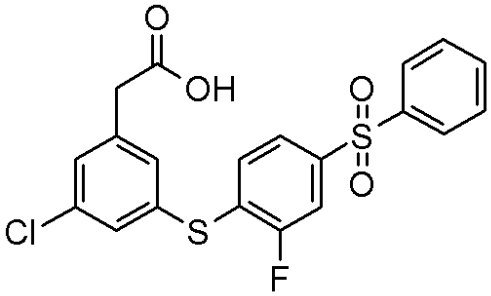
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.53 (1H, bs), 8.21-8.20 (1H, s), 8.07-8.04 (1H, d), 7.57-7.53 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.34-7.32 (1H, d), 3.69 (2H, s), 3.30 (3H, s).
MS: APCI-ve 379 (M-CO_2).

【０２８６】

実施例７３

(３－クロロ－５－{[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェニル]チオ}フェニル)酢酸

【化８４】



表題化合物を、実施例７１の段階(i)の生成物および実施例２４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例１の段階(vi)に記載された通りに製造した。

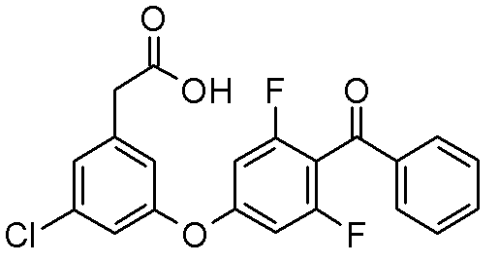
^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.51 (1H, s), 8.00-7.91 (3H, m), 7.73-7.60 (4H, m), 7.49-7.29 (3H, m), 7.24-7.18 (1H, t), 3.65 (2H, s).
MS: APCI-ve 435 (M-H).

【０２８７】

実施例７４

[３－(４－ベンゾイル－３,５－ジフルオロフェノキシ)－５－クロロフェニル]酢酸

【化８５】



【０２８８】

(i) フェニル(２,４,６－トリフルオロフェニル)メタノン

塩化 ２,４,６－トリフルオロベンゾイル(５.０ｇ)、ベンゼン(５ml)および塩化鉄(III)(１.３９ｇ)を、８０℃で１６時間加熱し、次いで室温まで放冷した。該反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(×２)で抽出し、合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた(５.８０ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.86-7.84 (2H, m), 7.66-7.61 (1H, m), 7.52-7.47 (2H, m), 6.81-6.74 (2H, m).

【０２８９】

(ii) [３－(４－ベンゾイル－３,５－ジフルオロフェノキシ)－５－クロロフェニル]酢酸

表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.87-7.68 (3H, m), 7.62-7.55 (2H, t), 7.26-7.24 (2H, m), 7.13-7.12 (1H, s), 7.01-6.92 (2H, d), 3.62 (2H, s).

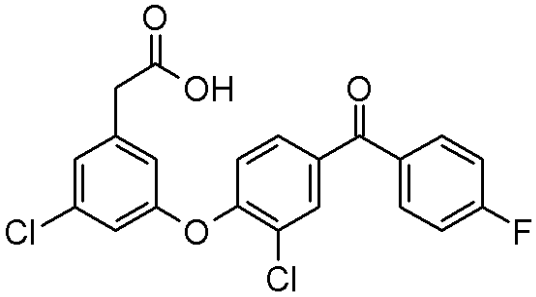
MS: APCI+ve 357 ($M-CO_2$).

【０２９０】

実施例７５

{３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(４－フルオロベンゾイル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化８６】



【０２９１】

(i) (３－クロロ－４－フルオロフェニル)(４－フルオロフェニル)メタノン

副題化合物を、塩化 ３－クロロ－４－フルオロベンゾイルおよびフルオロベンゼンを用いる以外、実施例７４の段階(i)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.88-7.78 (3H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.29-7.15 (3H, m).

【０２９２】

(ii) {３－クロロ－５－[２－クロロ－４－(４－フルオロベンゾイル)フェノキシ]フェニル}酢酸

表題化合物を、実施例１８の段階(iv)の生成物および段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.92-7.84 (3H, m), 7.72-7.69 (1H, d), 7.44-7.39 (2H, m), 7.21-7.17 (2H, m), 7.10-7.08 (1H, m), 7.00 (1H, s), 3.55 (2H, s).

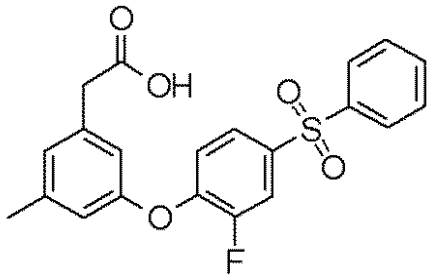
MS: APCI+ve 373 ($M-CO_2$).

【０２９３】

実施例７６

{３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸

【化８７】



【０２９４】

(i) {３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－ヒドロキシフェニル}酢酸

副題化合物を、３,５－ジヒドロキシフェニル酢酸および実施例２４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

MS: APCI-ve 415 (M-H).

【０２９５】

(ii) (３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)酢酸

乾燥ＤＣＭ(２０ml)中の段階(i)の生成物(４.１６ｇ)を、ピリジン(０.８１ml)で処理し、０℃に冷却した後、無水トリフルオロメタンスルホン酸(１.６８ml)を加えた。該混合物を室温で終夜撹拌し、次いで水で希釈し、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた(２.０９ｇ)。

^{1}H-NMR $CDCl_3$: δ 7.97-7.95 (2H, d), 7.80-7.72 (2H, m), 7.65-7.52 (3H, m), 7.18-7.10 (1H, t), 7.05-6.85 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.63 (2H, s).

【０２９６】

(iii) {３－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－メチルフェニル}酢酸

乾燥ジオキサン(１０ml)中の段階(ii)の生成物(０.２５ｇ)を、ビスジフェニルホスフィノフェロセン パラジウム(０.０２ｇ)およびトルエン中２.０Ｍジメチル亜鉛(０.４０ml)で処理することによって、表題化合物を製造した。該混合物を３時間還流し、水と酢酸エチルの層間に分配し、有機物を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物とした。該油状物をメタノール(１０ml)に溶解し、２Ｍ ＮａＯＨ(１０ml)を加え、室温で終夜撹拌した。該混合物を水で希釈し、エーテル(廃棄)で抽出した。水層を２ＭＨＣｌで酸性にし、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物とした。これをＲＰＨＰＬＣによって精製し、白色の固体を得た(０.０８５ｇ)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.03-7.97 (3H, m), 7.77-7.60 (4H, m), 7.13-7.07 (1H, t), 6.94 (1H, s), 6.81 (2H, s), 3.34 (2H, s), 2.26 (3H, s).

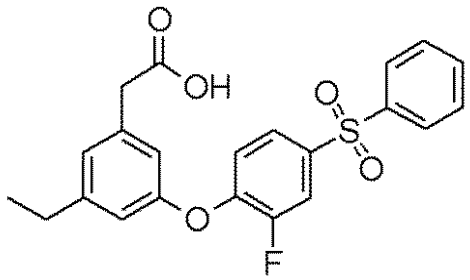
MS: APCI-ve 355 (M-CO_2).

【０２９７】

実施例７７

{３－エチル－５－[２－フルオロ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]フェニル}酢酸

【化８８】



表題化合物を、実施例７６の段階(ii)の生成物およびトルエン中２．０Ｍジエチル亜鉛を用いる以外、実施例７６の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.04-7.97 (3H, m), 7.78-7.60 (4H, m), 7.12-7.07 (1H, t), 6.98 (1H, s), 6.86-6.84 (2H, d), 3.48 (2H, s), 2.61-2.51 (2H, q), 1.17-1.12 (3H, t).

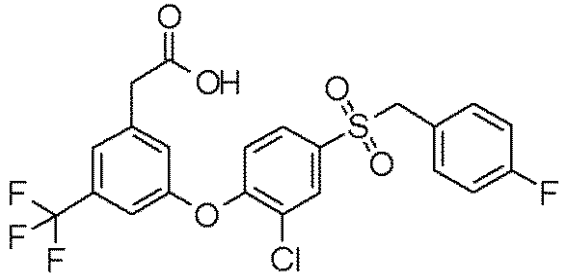
MS: APCI-ve 369 (M-CO_2).

【０２９８】

実施例７８

[３－{２－クロロ－４－[(４－フルオロベンジル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化８９】



表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例３４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 7.92 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.27-7.13 (5H, m), 4.77 (2H, s), 3.76 (2H, s).

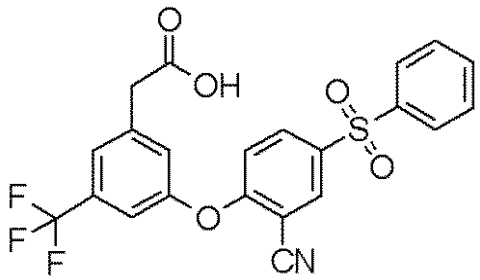
MS: MM-ve 501 (M-H).

【０２９９】

実施例７９

[３－[２－シアノ－４－(フェニルスルホニル)フェノキシ]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化９０】



表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および実施例４４の段階(i)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 12.57 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 8.03 (2H, dt), 7.76-7.61 (5H, m), 7.54 (1H, s), 7.04 (1H, d), 3.77 (2H, s).

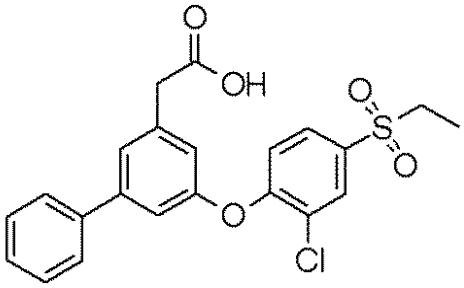
MS: MM-ve 416 (M-CO_2).

【０３００】

実施例８０

{５－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]ビフェニル－３－イル}酢酸

【化９１】



乾燥ジオキサン(２０ml)中の、実施例５５の段階(vi)の生成物(０.４５ｇ)、フェニルボロン酸(０.１９０ｇ)、炭酸ナトリウム(０.４４ｇ)およびビスジフェニルホスフィノフェロセン パラジウム(II)(０.０４ｇ)を、８０℃で２０時間加熱した。混合物を２Ｍ ＨＣｌで希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物とした。これをＲＰＨＰＬＣによって精製し、クリーム色の固体を得た(０.２３ｇ)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.07 (1H, s), 7.82-7.79 (1H, d), 7.69-7.66 (2H, d), 7.50-7.35 (5H, m), 7.18-7.06 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.39-3.31 (2H, q), 1.14-1.09 (3H, t).

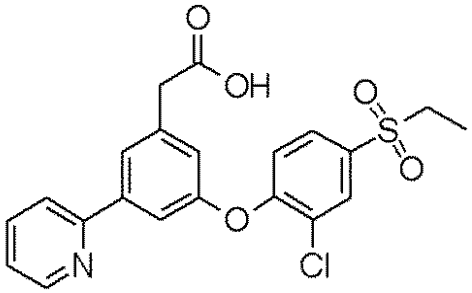
MS: MM-ve 385 (M-CO_2).

【０３０１】

実施例８１

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－ピリジン－２－イルフェニル}酢酸

【化９２】



乾燥ジオキサン(２０ml)中の、実施例５５の段階(vi)の生成物(０.４５ｇ)、臭化 ２－ピリジル亜鉛(０.８９ml)およびビスジフェニルホスフィノフェロセン パラジウム(II)(０.０４ｇ)を、９０℃で２０時間加熱した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出し、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、油状物とした。これをＲＰＨＰＬＣによって精製し、白色の固体を得た(３mg)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.65-8.64 (1H, m), 8.09-7.72 (6H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.39-3.35 (2H, q), 1.14-1.10 (3H, t).

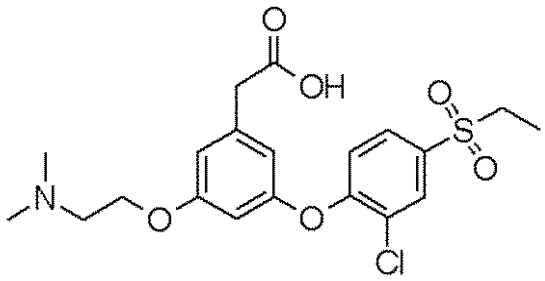
MS: MM+ve 432 (M+H).

【０３０２】

実施例８２

{３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸

【化９３】



【０３０３】

(i) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－ヒドロキシフェニル}酢酸メチル

乾燥ＮＭＰ中の、メチル－３,５－ジヒドロキシフェニル アセテート(０.２０ｇ)、炭酸セシウム(１.０８ｇ)および実施例３の段階(i)の生成物を、５０℃で４時間加熱した。２Ｍ　ＨＣｌを加え、酢酸エチルで抽出した。有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、褐色の油状物とした。これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　酢酸エチル／イソヘキサン)によって精製し、モノ結合(mono-coupled)およびビス結合(bis-coupled)生成物の混合物を得た。これを、さらに精製することなく次の段階に用いた。

MS: MM-ve 383 (M-H).

【０３０４】

(ii) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸メチル

炭酸カリウム(０.４６ｇ)を、ＤＭＦ中の段階(i)の生成物(１.１０mmol)および塩化　２－ジメチルアミノエチル塩酸塩(０.１６ｇ)の溶液に、室温で加えた。１時間後、反応の進行が明らかでないため、該混合物を６０℃で１８時間加熱した。水を加え、該混合物を酢酸エチルで抽出し、洗浄し(塩水)、有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮し、緑色の油状物とした。これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝酢酸エチル中１％トリエチルアミンおよび２％メタノール)によって精製し、副題化合物を無色の油状物として得た(１００mg)。

MS: MM+ve 456 (M+H).

【０３０５】

(iii) {３－[２－クロロ－４－(エチルスルホニル)フェノキシ]－５－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸

１Ｍ　水酸化ナトリウム(０.４４ml)を、１：１　ＴＨＦ／メタノール(６ml)中の段階(ii)の生成物(１００mg)の溶液に加え、４８時間撹拌した。該混合物を減圧下で蒸発させ、ＲＰＨＰＬＣによって精製し、表題化合物を白色の固体として得た(０.０４ｇ)。

^{1}H-NMR MeOD: δ 8.00 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.41 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.59 (1H, t), 4.27 (2H, t), 3.46 (2H, s), 3.34 (2H, t), 3.22 (2H, q), 2.79 (6H, s), 1.23 (3H, t).

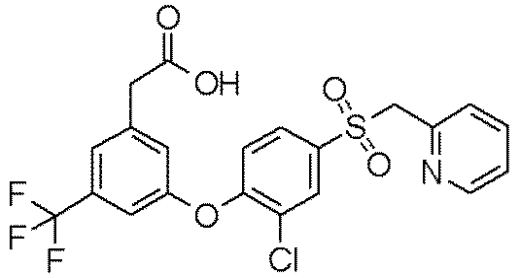
MS: MM+ve 442 (M+H).

【０３０６】

実施例８３

[３－{２－クロロ－４－[(ピリジン－２－イルメチル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

【化９４】



【０３０７】

(i) ２－{[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)チオ]メチル}ピリジン

塩化 ２－ピコリル塩酸塩(３.０３ｇ)を、ＤＭＦ(５０ml)中の３－クロロ－４－フルオロベンゼンチオール(３.０ｇ)および炭酸セシウム(１２.０ｇ)の懸濁液に、撹拌しながら加え、該混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を水に注ぎ、有機物をエーテルに抽出し、エーテル抽出物を洗浄し(塩水)、乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、緑色の油状物とした(４.０ｇ)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.48 (1H, d), 7.74 (1H, td), 7.62-7.58 (1H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.26 (1H, ddd), 4.36 (2H, s).

【０３０８】

(ii) ２－{[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)スルホニル]メチル}ピリジン

ＴＦＡ(０.５９ml)を、ＤＣＭ(５０ml)中の段階(i)の生成物(２.０ｇ)の溶液に加えた。ＭＣＰＢＡ(６.６ｇ)を該溶液に少しずつ加え、続いてさらにＤＣＭ(２０ml)を加えた。該混合物を室温で２時間撹拌し、次いでＤＣＭ(１５０ml)を加え、該混合物を水性炭酸水素ナトリウムで、次いで塩水で洗浄した。有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させ、残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー(溶出液＝１：１　ｉ－ヘキサン／酢酸エチルから１０％エタノール／ＤＣＭ)によって精製し、生成物を白色の固体として得た(１.３ｇ)。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.42 (1H, ddd), 7.92 (1H, dd), 7.81 (1H, td), 7.70-7.61 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.34 (1H, ddd), 4.92 (2H, s).

【０３０９】

(iii) [３－{２－クロロ－４－[(ピリジン－２－イルメチル)スルホニル]フェノキシ}－５－(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸

表題化合物を、実施例２５の段階(iv)の生成物および段階(ii)の生成物を用いる以外、実施例２の段階(iii)に記載された通りに製造した。

^{1}H-NMR DMSO-d6: δ 8.43 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.81 (1H, td), 7.61 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.37-7.32 (3H, m), 7.20 (1H, d), 4.91 (2H, s), 3.77 (2H, s).

MS: MM+ve 486 (M+H).

【０３１０】

薬理データ

リガンド結合アッセイ

[^{3}H]PGD_2 を、Perkin Elmer Life Sciences から、比活性１００～２１０Ci/mmolで購入した。全ての他の薬品は、分析用であった。

【０３１１】

ｒｈＣＲＴｈ２／Ｇα１６を発現させたＨＥＫ細胞を、１０％のウシ胎児血清(HyClone)、１mg/mlのジェネテシン、２ｍＭのＬ－グルタミン、および１％の非必須アミノ酸を含むＤＭＥＭ中に慣用の方法で維持した。膜の製造のためには、トランスフェクトされた接着ＨＥＫ細胞を、２層の組織培養ファクトリー(Fisher, カタログ番号 TKT-170-070E)中にコンフルエントになるまで成長させた。受容体発現の最大レベルは、培養の最後１８時間に、５００ｍＭの酪酸ナトリウムを添加することによって誘発された。接着細胞を、リ

ン酸緩衝食塩水(ＰＢＳ，細胞ファクトリー当たり５０ml)で１回洗浄し、細胞ファクトリー当たり５０mlの氷冷した膜均質化緩衝液[２０mM ＨＥＰＥＳ(ｐＨ ７.４)、０.１mM ジチオトレイトール、１mM ＥＤＴＡ、０.１mM フッ化 フェニルメチルスルホニル、および１００μｇ／ml バシトラシン]を添加することによって分離させた。細胞を１０分間４℃で、２２０×Ｇで遠心分離することによってペレットにし、元の容積の半量の新しい膜均質化緩衝液に再度懸濁し、チューブを全ての時間で氷中に維持して、Polytron ホモジナイザーを用いて２×２０秒破砕した。非破砕細胞を２２０×Ｇで１０分間４℃で遠心分離することによって除去し、膜フラクションを、９００００×Ｇで３０分間４℃で遠心分離することによってペレットにした。最終的なペレットを、細胞ファクトリー当たり４mlの膜均質化緩衝液に再度懸濁し、蛋白質含量を決定した。膜を、－８０℃で、適切なアリコート中で保存した。

【０３１２】

全てのアッセイを、Corning 透明底，白色９６ウェルＮＢＳプレート(Fisher)中で行った。アッセイの前に、ＣＲＴｈ２を含むＨＥＫ細胞膜を、ＳＰＡ ＰＶＴ ＷＧＡ ビーズ(Amersham)上にコートした。コートするために、膜を、ビーズと共に、ビーズ１mg当たり典型的に２５μｇの膜蛋白質で、４℃で、定速撹拌しながら、終夜インキュベートした（最適コーティング濃度を、膜のそれぞれのバッチで決定した)。ビーズを遠心分離(８００×Ｇ，７分間，４℃)によってペレットにし、アッセイ緩衝液(５mMの塩化マグネシウムを含む５０mM ＨＥＰＥＳ(ｐＨ ７.４))で１回洗浄し、最後にアッセイ緩衝液に１０mg/mlのビーズ濃度で再度懸濁した。

【０３１３】

それぞれのアッセイは、２０μｌの6.２５ｎMの[^{3}Ｈ]ＰＧＤ$_{2}$、２０μｌの膜飽和ＳＰＡビーズを、アッセイ緩衝液および１０μｌの化合物溶液または１３,１４－ジヒドロ－１５－ケト プロスタグランジン Ｄ$_{2}$(ＤＫ－ＰＧＤ$_{2}$(非特異的結合決定のために用いる)，Cayman chemical company)の両方中に含む。化合物およびＤＫ－ＰＧＤ$_{2}$をＤＭＳＯに溶解し、同じ溶媒で１００×求められる最終濃度に希釈した。アッセイ緩衝液を加え、１０％ ＤＭＳＯの最終濃度とし（化合物は、１０×求められる最終濃度であった)、そしてこれがアッセイ・プレートに加えられた溶液であった。アッセイ・プレートを、室温で２時間インキュベートし、Wallac Microbeta 液体シンチレーション計数機(ウェル当たり１分)で計数した。

【０３１４】

式(Ｉ)の化合物は、(＜)１０μM未満のＩＣ$_{50}$値を有する。

特に、実施例７は、ｐＩＣ$_{50}$値＝８.１０を有し、実施例９は、ｐＩＣ$_{50}$値＝７.８５を有し、実施例１１は、ｐＩＣ$_{50}$値＝８.０５を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07C 237/30	*(2006.01)*	C07C	237/30	
C07D 213/71	*(2006.01)*	C07D	213/71	
C07D 295/22	*(2006.01)*	C07D	295/22	Z
C07D 295/18	*(2006.01)*	C07D	295/18	Z
C07D 213/34	*(2006.01)*	C07D	213/34	
A61K 31/192	*(2006.01)*	A61K	31/192	
A61K 31/277	*(2006.01)*	A61K	31/277	
A61K 31/44	*(2006.01)*	A61K	31/44	
A61K 31/5375	*(2006.01)*	A61K	31/5375	
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/40	
A61K 31/4402	*(2006.01)*	A61K	31/4402	
C07D 213/55	*(2006.01)*	C07D	213/55	
A61K 31/196	*(2006.01)*	A61K	31/196	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 11/14	*(2006.01)*	A61P	11/14	
A61P 27/16	*(2006.01)*	A61P	27/16	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 19/04	*(2006.01)*	A61P	19/04	
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 17/14	*(2006.01)*	A61P	17/14	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 25/06	*(2006.01)*	A61P	25/06	
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P	17/04	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P	1/18	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P 13/08	*(2006.01)*	A61P	13/08	
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	15/08	
A61P 15/02	*(2006.01)*	A61P	15/02	
A61P 15/10	*(2006.01)*	A61P	15/10	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	21/04	

Ａ６１Ｐ　25/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　25/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/04
Ａ６１Ｐ　3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/02
Ａ６１Ｐ　31/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　3/10
Ａ６１Ｐ　9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　31/18
Ａ６１Ｐ　9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　9/00
Ａ６１Ｐ　7/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　7/02
Ａ６１Ｐ　35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　35/00
		Ａ６１Ｐ　35/02

(72)発明者　ティモシー・ジョン・ルーカー
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
(72)発明者　ルクサナ・タスニーム・モハンメド
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
(72)発明者　スティーブン・トム
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
(72)発明者　アニル・ペイテル
英国エルイー１１・５アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

審査官　坂崎　恵美子

(56)参考文献　特表２００７－５３３６８２（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５１６１４３（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００４／０２２０２３７（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２００７／０６８８９４（ＷＯ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07C
C07D
CA/REGISTRY(STN)