

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502767

(P2004-502767A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 333/38

A61K 31/381

A61P 11/00

A61P 43/00

C07D 333/40

F I

C07D 333/38

A61K 31/381

A61P 11/00

A61P 43/00 111

C07D 333/40

テーマコード (参考)

4C023

4C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願2002-509304 (P2002-509304)  
 (86) (22) 出願日 平成13年6月30日 (2001.6.30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年1月8日 (2003.1.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/007506  
 (87) 国際公開番号 W02002/004439  
 (87) 国際公開日 平成14年1月17日 (2002.1.17)  
 (31) 優先権主張番号 00114767.7  
 (32) 優先日 平成12年7月10日 (2000.7.10)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

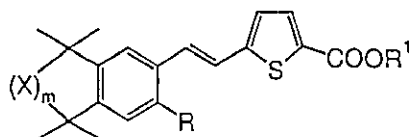
(71) 出願人 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCHE  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラッセ124  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100075225  
 弁理士 篠田 文雄  
 (72) 発明者 クラウス, ミハエル  
 ドイツ国、79576 ヴァイル・アム・  
 ライン、アム・ヘレンライン 6  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオフェンレチノイド

## (57) 【要約】

本発明は、式 I :

【化 5】



I

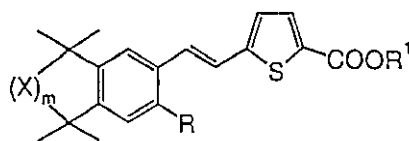
〔式中、R は、水素、アルキル、アルコキシ、ベンジルまたはフェネチルであり；R<sup>1</sup> は、水素またはアルキルであり；X は、C(R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)を表し、m は、1、2 もしくは3の整数であるか、または、X は、酸素、硫黄もしくはNHを表し、m は1であり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、それぞれ独立に、水素または低級アルキルである〕の新規なRAR選択的レチノイドアゴニスト化合物および式Iのカルボン酸の薬学的に有効な塩、ならびに例えば、肺気腫および関連肺疾患を治療するための上記レチノイン酸受容体アゴニスト、特にレチノイン酸受容体 (RAR) 選択的アゴニストの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



I

10

〔式中、R は、水素、アルキル、アルコキシ、ベンジルまたはフェネチルであり；

R<sup>1</sup> は、水素またはアルキルであり；

X は、C(R<sup>2</sup> R<sup>3</sup>)を表し、m は 1、2 もしくは 3 の整数であるか、または、

X は、酸素、硫黄もしくは NH を表し、m は 1 であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は、それぞれ独立に、水素または低級アルキルである〕

の化合物および式 I のカルボン酸の薬学的に有効な塩。

## 【請求項 2】

X が C R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> であり、m が 2 である、請求項 1 記載の式 I の化合物。

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が水素である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

20

## 【請求項 4】

5 - [ 2 - ( 3 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ] チオフェン - 2 - カルボン酸である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 5】

5 - [ 2 - ( 3 - ペンチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ] チオフェン - 2 - カルボン酸である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup> が水素である式 I の化合物の、薬学的に許容し得る塩が、アルカリもしくはアンモニウムなどの薬学的に許容し得る塩基から形成された塩または置換アンモニウム塩である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物。

30

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の 1 種以上の化合物および薬学的に許容し得る賦形剤を含有する医薬。

## 【請求項 8】

肺気腫および関連肺疾患を治療するための、請求項 7 記載の医薬。

## 【請求項 9】

肺気腫および関連肺疾患を治療するため、またはそのような疾患の治療に有用な医薬を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

40

## 【請求項 10】

上述の発明。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、新規な R A R 選択的レチノイドアゴニスト、例えば、肺気腫および関連肺疾患を治療するための上記レチノイン酸受容体アゴニスト、特にレチノイン酸受容体 ( R A R ) 選択的アゴニストの使用に関する。

## 【0002】

慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) は、罹患状態および致死状態の主因であり、それぞれ E U および北米において重要な死因として第 3 位および第 4 位にランクされている。 C O P D

50

は、最大呼気流量の低下を特徴としており、この状態は数ヶ月にわたって変化せず、2年以上も持続する。最も重症のCOPD患者は、通常、重度の肺気腫を呈する。肺気腫は、解剖学的には、終末気管支の末梢の容積の永久的増加と定義される。肺気腫は、肺収縮力の漸減、肺泡破壊、肺泡表面積およびガス交換の減少から、FEV<sub>1</sub>の低下をきたすことを特徴としている。これら2つの特徴、すなわち、ガス交換不全および呼気流量の低下は、肺気腫患者に特徴的な生理的異常である。重症肺気腫患者の主症状は、わずかな動作でも息切れを起こすことである。

#### 【0003】

肺気腫の最も一般的な原因は喫煙であるが、他の潜在的環境毒素も原因となり得る。これらの種々の傷害物質は、過度の保護メカニズムによる活性プロテアーゼおよびフリーラジカル酸化体の放出を含めた肺における破壊プロセスを活性化し、プロテアーゼ/抗プロテアーゼレベルが不均衡になると、エラスチンマトリックスの破壊、弾性収縮力の低下、組織損傷および肺機能の連続低下を引き起こす。傷害物質の除去（すなわち、禁煙）は傷害速度を遅らせはするが、損傷した肺泡構造は復元せず、肺機能は回復しない。

10

#### 【0004】

レチノイン酸は、細胞挙動の多機能モジュレーターであり、細胞外マトリックス代謝と正常な上皮分化を変える能力を有する。レチノイン酸は、肺において、時間および空間的に選択的に発現される特異的レチノイン酸受容体（RAR）と相互作用して、肺分化の種々の局面を調節することが証明されている。RAR と RAR の同調的活性化は、肺の分岐形成および肺泡形成/中隔形成と関連している。肺泡中隔形成時に、肺泡壁を取り囲む線維芽細胞間葉でレチノイン酸貯蔵顆粒が増加し、肺ピークフロー時にRAR 発現が増大する。これらのレチニル-エステル貯蔵物の枯渇と、新たなエラスチンマトリックスの蓄積および中隔形成とは並行進行する。この概念を支持するものとして、ラットで、生後にレチノイン酸を投与すると、肺泡数が増加することが証明された（Massaroら、Am. J. Physiol., 1996, 270, L305-L310）。さらに、発達中のラット肺におけるCRBPおよびRAR mRNAの発現およびその後の肺泡中隔形成を阻止するデキサメタゾンの能力は全trans-レチノイン酸によって阻害された。

20

#### 【0005】

最近の研究により、全trans-レチノイン酸は、肺気腫動物モデルにおいて新規肺泡形成を誘発し、かつ弾性収縮力をほぼ正常に戻し得ることが証明された（D. Massaroら、Nature Medicine, 1997, 3, 675）。しかし、これを起こさせるメカニズムは未だ説明されていない。

30

#### 【0006】

レチノイドは、構造的にビタミンAに関連する化合物群であり、天然化合物および合成化合物を包含する。数種のレチノイド系は、皮膚性疾患および腫瘍性疾患の治療に臨床的に有用であることが判明している。レチノイン酸およびその他の天然レチノイド類似体（9-cis-レチノイン酸、全trans-3,4-ジデヒドロレチノイン酸、4-オキソ-レチノイン酸およびレチノール）は、多岐にわたる炎症細胞、免疫細胞および構造細胞の構造および機能を調節する多面作用性調節化合物である。それらの化合物は、肺の上皮細胞増殖、分化および形態形成の重要な調節物質である。レチノイドは、ステロイド/甲状腺受容体スーパーファミリーに属するリガンド誘導性転写因子であるホルモン核受容体を介して、それらの生物学的作用を及ぼす。レチノイド受容体は2種のファミリー、すなわち、レチノイン酸受容体（RAR）とレチノイドX受容体（RXR）とに分類され、各ファミリーは、3種の異なるサブタイプ（ 、 および ）からなる。RAR遺伝子ファミリーの各サブタイプは、2種の一次RNA転写物の異なるスプライシングから生じる変動数のアイソマーをコードする。全trans-レチノイン酸は、レチノイン酸受容体の生理的ホルモンであり、ほぼ等しい親和性で全3種のRARサブタイプに結合するが、9-cis-レチノイン酸が天然リガンドであるRXR受容体には結合しない。

40

#### 【0007】

50

多くの非肺組織において、レチノイドは抗炎症作用を有し、上皮細胞分化の進行を変え、基質細胞マトリックスの産生を阻害する。これらの特性に基づいて、乾癬、アクネ、および肥厚性皮膚瘢痕などの皮膚疾患の、局所および全身レチノイド治療法が開発された。他の用途には、急性前骨髄球性白血病、腺様扁平上皮細胞ガン、および肝線維症の防除が含まれる。ガン以外でレチノイドの治療上での利用が限られるのは、天然レチノイド、全 *trans*-レチノイン酸および *9-cis*-レチノイン酸に関して観察された相対毒性に由来するものであった。これらの天然リガンドは、非選択的であり、したがって、身体中で多面作用を有し、それらの作用は多くの場合毒性である。最近になって、RAR もしくは RXR 受容体と、またはクラス内の特定のサブタイプ( 、 、 )と、選択的または特異的に相互作用する種々のレチノイドが記載されてきた。

10

## 【0008】

したがって、本発明のレチノイドは、肺気腫および他の肺疾患の治療における使用に加えて、例えば、アクネおよび乾癬、光および加齢により皮膚損傷などの上皮病変を伴う皮膚疾患の治療および予防；例えば、外科的創傷などの切創、やけどによる創傷および皮膚外傷による創傷の創傷治癒の促進；ならびに、悪性および前ガン性上皮病変、および口、舌、喉頭、食道、膀胱、頸部および結腸の粘膜の腫瘍および前ガン性変化の治療および予防のためにも使用し得る。

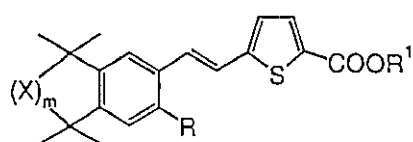
## 【0009】

1つの態様において、本発明は、式 I：

## 【0010】

20

## 【化2】



I

## 【0011】

〔式中、R は、水素、アルキル、アルコキシ、ベンジルまたはフェネチルであり；

30

R¹ は、水素またはアルキルであり；

X は、C(R²R³)を表し、m は、1、2 もしくは 3 の整数であるか、または

X は、酸素、硫黄もしくは NH を表し、m は 1 であり；

R²、R³ は、それぞれ独立に、水素または低級アルキルである〕

の新規な RAR 選択的レチノイドアゴニストおよび式 I のカルボン酸の薬学的に有効な塩を提供する。

## 【0012】

本明細書に用いられている用語「アルキル」とは、1～10個、好ましくは1～7個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルキル残基、例えば、メチル、エチル、イソブチル、ペンチル、アミル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどを意味する。本明細書に用いられている用語「低級アルキル」とは、上記定義のアルキル残基を意味するが、但し、1～5個の炭素原子を含む。

40

## 【0013】

本明細書に用いられている用語「アルコキシ」とは、「アルキル」部分が上記定義のアルキル基である、直鎖または分岐鎖ハイドロカルボノキシ(hydrocarbonoxy)基を表す。例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシなどが挙げられる。

## 【0014】

R¹ が水素である式 I の化合物は、薬学的に許容し得る塩基との塩、例えば、本発明の範囲内に包含される、Na 塩および K 塩などのアルカリ塩、またはトリメチルアンモニウム塩などのアンモニウムもしくは置換アンモニウム塩を形成する。

## 【0015】

50

5 - { 2 - ( 3 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル } チオフェン - 2 - カルボン酸 ;

5 - { 2 - ( 3 - ペンチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピニル } チオフェン - 2 - カルボン酸

【 0 0 1 6 】

10

【 0 0 1 7 】

【化 3】



30

40

【 0 0 1 8 】

( 式中、記号は上記定義の通りである )。

【 0 0 1 9 】

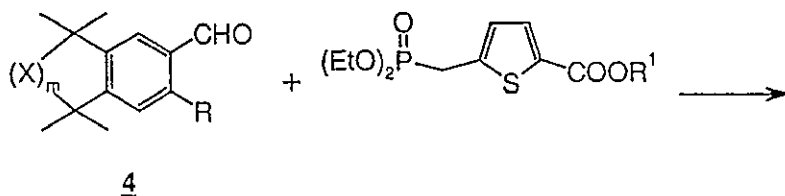
50

て得ることができる。5 - ホルミル - 2 - チオフェンカルボン酸メチルエステルとホスホニウム塩 7 とのウィッティッヒ反応により、cis / trans 比が 1 : 14 のオレフィン 8 を高収率で得た。アイソマーの分離は、中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) を用いて達成し得る。次いで、所望の E 配置エステルを、標準条件下に、対応する酸、すなわち、 $R^1$  が水素である式 I の化合物に加水分解し得る。

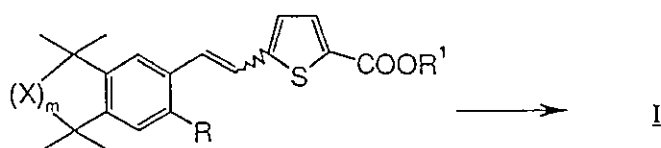
【0020】

【化4】

スキーム2



10



20

【0021】

式 I の化合物を得る代替法として、ウィッティッヒ - ホルナー反応で、アルデヒド 4 を適切なホスホネートと反応させることができる。このようにして得られたオレフィンはほぼ排他的に E 配置である。標準条件下に加水分解し、再結晶して、 $R^1$  が水素であり、排他的 E 二重結合を有する式 I の化合物を得た。

【0022】

X が、NH、硫黄または酸素であり、m が 1 である式 I の化合物は、それぞれ、対応する 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール、1, 3 - ジヒドロベンゾ [c] チオフェンおよび 1, 3 - ジヒドロベンゾフランから出発して、上記方法と類似の方法で調製し得る (Tetrahedron, 1992, 48, 10569; Aust. J. Chem., 1983, 36, 397)。

30

【0023】

別の態様において、本発明は、全身投与が肺気腫および関連肺疾患の治療に好ましい送達方法である、RAR 選択的アゴニストの使用に関する。したがって、本発明は、全身投与が好ましい送達方法である、RAR 選択的アゴニストを用いて哺乳動物を治療することにより肺気腫および関連肺疾患を治療する方法に関する。

【0024】

「治療上有効量」とは、ある疾患を治療または予防するために哺乳動物に投与する際に、その疾患を治療または予防するのに十分有効な化合物量を意味する。「治療上有効量」は、化合物、疾患およびその重篤度、ならびに治療を受ける哺乳動物の年齢、体重などに応じて異なる。

40

【0025】

化合物の RAR アゴニスト選択性は、当業者には公知であり、例えば、C. Apfelら, Proc. Nat. Sci. Acad. (USA), 89: 7129 - 7133 (1992); M. Tengら, J. Med. Chem., 40: 2445 - 2451 (1997); および PCT 公報 WO 96 / 30009 号に記載のような常用されるリガンド結合アッセイにより測定し得る。

【0026】

本明細書に開示されている RAR アゴニストは、損傷を受けた肺胞の修復および新肺胞の

50

中隔形成の促進、特に肺気腫の治療に用い得る。R A R アゴニスト、特に R A R 選択的アゴニストによる治療は、肺胞マトリックスの修復および中隔形成の促進に有用である。そのようなものとして、本明細書に開示されている方法は、肺気腫などの疾患の治療に有用である。

【0027】

通常、投薬量は、1日当たり体重1kgにつき、約1~100μg、好ましくは約5~約50μgの範囲である。

【0028】

肺気腫の治療に必要なR A R 選択的アゴニストの特定投薬量は、症状の重篤度に依存する。この投薬量は、最も有効な結果に到達するために必要に応じて、1回投与、複数回投与、または制御放出により、通常の医薬組成物として送達され得る。投薬は、医学的に指示された、疾患の重篤度に応じて、数週間から数ヶ月の範囲であり得る期間継続される。

10

【0029】

通常、薬学的に許容し得る担体または希釈剤中の、式IのR A R アゴニストの薬学的に許容し得る塩などの組成物を投与する。本発明の文脈において、薬学的に許容し得る塩には、レチノイドアゴニストの技術分野においてヒト患者への投与に適用できる任意の化学的に適切な塩が含まれる。該技術分野において公知の慣用の塩の例としては、ナトリウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアンモニウム塩およびアルキルアンモニウム塩が含まれる。

20

【0030】

代表的な送達方法には、経口、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含む）、直腸、口腔（舌下を含む）、経皮、肺および鼻腔内が含まれる。1つの肺投与法は、R A R アゴニスト溶液のエアゾール化を含む。エアゾール化組成物は、逆ミセルまたはリポソーム中に保持された化合物を含んでもよい。通常の肺および呼吸器への送達システムは、米国特許第5,607,915号、同第5,238,683号、同第5,292,499号および同第5,364,615号に記載されている。

【0031】

本発明の治療法には、R A R アゴニストを他の有効成分と同時に、または順次組み合わせて全身投与する方法も包含される。

【0032】

R A R アゴニストは、通常、薬学的に許容し得る無毒性担体と混合した医薬組成物として投与される。上述のように、そのような組成物は、特に液剤または懸濁剤の形態で、非経口（皮下、筋肉内または静脈内）投与用に；特に錠剤またはカプセル剤の形態で、経口または口腔投与用に；特に散剤、点鼻剤またはエアゾール剤の形態で、鼻腔内投与用に；直腸または経皮投与用に調製し得る。任意の通常の担体材料を用い得る。担体材料は、任意の有機または無機担体材料、例えば、水、ゼラチン、アラビアゴム、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリアルキレングリコール、石油ゼリーなどであり得る。

30

【0033】

非経口投与用の液剤は、賦形剤として、滅菌水または生理食塩水、プロピレングリコールなどのアルキレングリコール、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物油、水素化ナフタレンなどを含有してもよい。液剤は、約4~約6のpH範囲の弱酸性緩衝液を用いてもよい。適切な緩衝液としては、約5~約50mMの濃度のアセテート、アスコルベートおよびシトレートが含まれる。経口投与する場合、胆汁塩またはアシルカルニチンを添加して該製剤を強化し得る。

40

【0034】

経鼻投与用製剤は、固体であってもよく、そして賦形剤、例えば、ラクトースもしくはデキストランを含んでもよく、または点鼻薬もしくは定量噴霧剤形態で用いるための水性もしくは油性溶液であってもよい。特定の経鼻製剤には、通常のドライパウダー吸入器（D P I）に適したドライパウダー、噴霧化に適した液剤または懸濁剤、定量噴霧吸入器（M

50

D I ) で用いるのに適した噴霧剤が含まれる。口腔投与する場合、通常の賦形剤には、糖、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、プレゼラチン化スターチなどが含まれる。

【 0 0 3 5 】

経鼻投与用に製剤する場合、鼻粘膜を介した吸収は、約 0 . 2 ~ 1 5 重量 %、好ましくは約 0 . 5 ~ 4 重量 %、最も好ましくは約 2 重量 % の範囲の量の界面活性酸、例えば、グリココール酸、コール酸、タウロコール酸、エトコール酸、デオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、デヒドロコール酸、グリコデオキシコール酸、シクロデキストリンなどで強化してもよい。

【 0 0 3 6 】

経口投与用の固体形態には、錠剤、硬および軟ゼラチンカプセル剤、丸剤、サシエット、散剤、顆粒剤などが含まれる。錠剤、丸剤またはサシエットはそれぞれ、約 1 ~ 約 5 0 m g、好ましくは 5 ~ 約 1 0 m g の R A R アゴニストを含有してもよい。好ましい固体経口剤形には、錠剤、ツーピース式硬質シェルカプセル剤および軟質弾性ゼラチン ( S E G ) カプセル剤が含まれる。S E G カプセル剤は、他の 2 種の剤形とは異なる利点を提供するので特に重要である [ S e a g e r , H . , “ S o f t g e l a t i n c a p s u l e s : a s o l u t i o n t o m a n y t a b l e t i n g p r o b l e m s ” ;

10

Pharmaceutical Technology, 9, ( 1 9 8 5 ) 参照]。S E G カプセル剤を用いることの利点としては：( a ) S E G カプセル剤では、薬剤を液体に溶解または分散させてカプセル中に正確に計量供給し得るので、用量 - 含量の均一性が最適化されること；( b ) S E G カプセル剤として製剤された薬剤が、水混和性または油性液体中に溶解、可溶化または分散され、その結果、体内で放出されると、溶液が溶解するか、または乳化して、高表面積に薬剤を分散させるので、良好な生体利用率を示すこと；および ( c ) ドライシェルのために、長期貯蔵中に酸化されやすい薬剤の劣化が阻止されることなどがある。

20

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物の患者への長期の送達、例えば、1 週間から 1 年間といった期間の送達は、所望の放出期間に対して十分な有効成分を含む制御放出システムを 1 回投与することによって達成し得る。このためには、種々の制御放出システム、例えば、モノリシックまたはレザパーティプのマイクロカプセル、デポー剤インプラント、オスモティックポンプ、ベシクル、ミセル、リポソーム、経皮パッチ、イオン導入装置および代替注射剤形を利用してよい。有効成分を放出させたい部位での局所化は、ある種の制御放出装置の追加特徴であり、特定の疾患の治療に有益である。

30

【 0 0 3 8 】

以下の製剤は、エラスチン仲介性マトリックス修復および肺胞中隔形成を促進するために、本明細書に記載の R A R 選択的アゴニストを用いる代表的な医薬製剤である。

【 0 0 3 9 】

錠剤

以下の成分をよく混ぜ、1 分割錠に圧縮する。

【 0 0 4 0 】

40

【 表 1 】



成分	錠剤当たりの量(mg)
RAR アゴニスト	10
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

10

## 【 0 0 4 1 】

カプセル剤

以下の成分をよく混ぜ、硬質シェルゼラチンカプセル中に充填する。

## 【 0 0 4 2 】

## 【表 2】

成分	カプセル当たりの量(mg)
RAR アゴニスト	5
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

20

## 【 0 0 4 3 】

懸濁剤

以下の成分を混ぜて、経口投与用懸濁液を生成する。

## 【 0 0 4 4 】

## 【表 3】

成分	量
RAR アゴニスト	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
顆粒状糖	25.5 g
ソルビトール（70%溶液）	12.85 g
Veegum K〔バンダービルト社（Vanderbilt Co.）〕	1.0 g
矯味矯臭剤	0.035 ml
着色剤	0.5 ml
蒸留水	100 ml になるまでの量

30

40

## 【 0 0 4 5 】

注射製剤

以下の成分を混ぜて、注射製剤を作成する。

## 【 0 0 4 6 】

50

【表 4】

成分	量
RAR アゴニスト	0.2 g
酢酸ナトリウム緩衝溶液, 0.4 M	2.0 ml
HCl (1N) または NaOH (1N)	適切な pH になるまでの量
水 (蒸留、滅菌)	20 ml になるまでの量

10

## 【0047】

経鼻製剤

以下の成分を混ぜて、経鼻投与用懸濁液を生成する。

## 【0048】

【表 5】

成分	量
RAR アゴニスト	20 mg/ml
クエン酸	0.2 mg/ml
クエン酸ナトリウム	2.6 mg/ml
塩化ベンザルコニウム	0.2 mg/ml
ソルビトール	35 mg/ml
タウロコール酸ナトリウムまたはグリココール酸ナトリウム	10 mg/ml

20

## 【0049】

以下の調製および実施例は、当業者が、本発明をより明確に理解し、かつ実践し得るよう  
に記載されている。

30

## 【0050】

実施例 1

1. 1 1 - (5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1 - ヘキサノンの調製

8.6 ml の塩化ヘキサノイルを 35 ml の塩化メチレンに溶かした溶液を、0 下に、  
7.9 g の塩化アルミニウムで少しずつ処理した。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次い  
で、冷却反応物に、10.0 g の 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テト  
ラヒドロナフタレンを 12 ml の塩化メチレンに溶かした溶液を滴加した。反応混合物を  
4 時間 0 に保ち、次いで、100 ml の氷 / 水上に注いだ。混合物を 200 ml の塩化  
メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を 200 ml の飽和重炭酸ナトリウム水溶  
液で 1 回、200 ml の水で 1 回、200 ml の飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し  
た。有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下、濃縮して、オレンジ色油状物を得た。粗  
生成物を真空下、蒸留し、13.8 g の薄黄色油状物を得た。沸点：0.1 バール下 13  
8 - 140 。

40

## 【0051】

実施例 1. 1 と類似の方法で、塩化ペンタノイルを用いて、以下の化合物を調製した：

## 【0052】

【表 6】

1.2 1-(5,5,8,8- テトラメチル -5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1-ペンタノン,  
 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.38 (d,  
 J=9.0 Hz, 1H), 2.91 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.20-1.45 (m,  
 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H).

【 0 0 5 3 】

#### 実施例 2

2 . 1 2 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ  
 ナフタレンの調製

10

13 . 8 g の 1 - ( 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフ  
 タレン - 2 - イル ) - 1 - ヘキサノンを、2 g のパラジウム - 炭 10 % と 3 滴の HCl 2  
 5 % を含有する 200 ml の無水エタノールに溶かした溶液を、H<sub>2</sub> 理論量が消費され、  
 薄層クロマトグラフィーにより出発物質が存在しなくなったことが示されるまで 3 時間、  
 H<sub>2</sub> 雰囲気下に置いた。混合物を濾過し、真空下、濃縮した。残留物を 200 ml のエー  
 テルで希釈し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空下、濃縮して、黄色油状物を得た。  
 粗生成物を真空下、蒸留 ( 0 . 08 パール下、120 ) して、薄黄色油状物 ( 12 .  
 1 g ) を得た。沸点 : 0 . 08 パール下、120 。

【 0 0 5 4 】

実施例 2 . 1 と類似の方法で、実施例 1 . 2 の化合物を用いて、以下の生産物を調製した

20

【 0 0 5 5 】

【表 7】

2.2 2-ペンチル -5,5,8,8-テトラメチル -5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン,  
 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.0,  
 2.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.20-1.45 (m,  
 4H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H).

30

【 0 0 5 6 】

#### 実施例 3

3 . 1 3 - ブロモ - 2 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 -  
 テトラヒドロナフタレンの調製

2 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレ  
 ン ( 12 . 1 g ) を、327 mg の粉末化鉄粉を含有する四塩化炭素 80 ml に溶かした  
 溶液を 0 に冷却し、7 . 84 g の Br<sub>2</sub> を 8 ml の四塩化炭素に溶かした溶液で滴下処  
 理した。混合物を 0 下に 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、次いで、200 ml の  
 氷 / 水中に注いだ。2 相混合物を塩化メチレン 100 ml で 3 回抽出し、次いで、合わせ  
 た有機抽出物を、100 ml の飽和重炭酸ナトリウム水溶液および 100 ml の水で洗浄  
 した。有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下、濃縮して、黄色油状物を得た。粗生成  
 物を真空下、蒸留して、薄黄色油状物 14 g を得た。沸点 : 0 . 09 パール下 148 。

40

【 0 0 5 7 】

実施例 3 . 1 に類似の方法で、実施例 2 . 2 の化合物を用いて、以下の生成物を得た :

【 0 0 5 8 】

【表 8】

3.2 3-ブromo -2-ペンチル -5,5,8,8- テトラメチル -5,6,7,8- ナフタレン,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.65 (t,  $J=8.3$  Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.20-1.50 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 0.91 (m, 3H).

#### 【 0 0 5 9 】

##### 実施例 4

4 . 1    3 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ  
ナフタ - 2 - アルデヒドの調製

5 . 4 3 g の 3 - ブロモ - 2 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 ,  
8 - テトラヒドロナフタレンを 1 1 0 m l の T H F に溶かした溶液を、アセトン / ドライ  
アイス浴で - 7 8    に冷却し、ヘキサン中 1 . 6 M ブチルリチウム 1 4 . 5 m l ( 1 . 5  
当量 ) で滴下処理した。混合物を 1 時間、 - 7 8    に維持した。D M F ( 2 . 4 m l ) を  
- 7 8    で添加した。反応混合物を - 7 8    下に 1 5 分間攪拌し、次いで、2 時間で室温  
に温めた。混合物を水 ( 1 0 0 m l ) でクエンチし、塩酸 2 5 % を加えて p H を 2 に調整  
した。混合物をエーテル 1 0 0 m l で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を、水 ( 1 0 0  
m l ) および飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m l ) で洗浄した。有機相を M g S O <sub>4</sub>  
上で乾燥、濾過し、真空下、濃縮して、黄色油状物を得た。生成物をフラッシュクロマト  
グラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、ヘキサン、次いで 5 % 酢酸エチル / ヘキサン ) にかけて精製し、  
4 . 4 1 g の薄黄色油状物を得た。

10

20

#### 【 0 0 6 0 】

##### 【表 9】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.94 (t,  $J=8.3$  Hz, 2H),  
1.68 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.29 (s, 12H), 0.87 (m, 3H).

#### 【 0 0 6 1 】

実施例 4 . 1 と類似の方法で、実施例 3 . 2 の化合物を用いて、以下の生成物を得た：

#### 【 0 0 6 2 】

##### 【表 1 0】

4.2 3-ペンチル -5,5,8,8- テトラメチル -5,6,7,8- テトラヒドロナフタ -2- アルデヒド,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10.20 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.95 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H),  
1.69 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.90  
(t,  $J=6.1$  Hz, 3H).

#### 【 0 0 6 3 】

##### 実施例 5

5 . 1    ( 3 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒド  
ロナフタ - 2 - イル ) メタノールの調製

4 . 1 4 g の 3 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒ  
ドロナフタ - 2 - アルデヒドを 2 0 m l の T H F に溶かした溶液を、0    に冷却し、そし  
て T H F 中 1 M ホウ素 - T H F 複合溶液 1 3 . 8 m l ( 3 H 当量 ) で処理した。混合物を  
室温下に 9 0 分間攪拌し、ついで、再び 0    に冷却し、3 0 m l の塩酸 3 N を添加して慎  
重にクエンチした。混合物を室温下に 3 0 分間攪拌し、次いで、1 0 0 m l エーテルで 3  
回抽出した。合わせた抽出物を水 ( 1 0 0 m l ) および飽和塩化ナトリウム水溶液 ( 1 0  
0 m l ) で洗浄した。有機相を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、真空下、濃縮して、黄色  
油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、1 0 % 酢酸エチル / ヘキサン

40

50

）にかけて、3.80 g の標記化合物を無色油状物として得た。

【0064】

【表11】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.67 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.50 – 1.65 (m, 2H), 1.20 – 1.45 (m, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 0.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

【0065】

10

#### 実施例 6

6.1 2 - ブロモメチル - 4 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレンの調製

3.43 g の (3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) メタノールを 100 ml の THF に溶かした溶液を、3.72 g のトリフェニルホスフィンおよび 4.70 g のテトラブロモメタンで処理した。混合物を室温下に 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 ml) で希釈し、100 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、濾過し、真空下、濃縮した。得られた黄色油状物をペンタン (100 ml) 中ですり碎き、固体を除去した。濾液を真空下、濃縮して、薄黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン) にかけて、2.58 g の標記化合物を無色油状物として得た。

20

【0066】

【表12】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.66 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.60 – 1.70 (m, 2H), 1.25 – 1.45 (m, 6H), 1.26 (s, 12 H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

【0067】

30

#### 実施例 7

7.1 (3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) メチルトリフェニルホスホニウムブロミドの調製

2.58 g の 2 - ブロモメチル - 3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレンおよび 1.94 g のトリフェニルホスフィンを 50 ml のトルエンに溶かした溶液を、3 時間加熱還流 (115 °C 下の油浴) させた。混合物を 1 時間で -5 °C に冷却し、白色固体を濾去した。濾液を真空下、濃縮して薄黄色残留物を得、これをトルエンから結晶化した。合わせた白色固体を乾燥して、4.0 g の標記生成物を得た。

【0068】

40

【表13】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.78 (m, 3H), 7.50 – 7.75 (m, 12 H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.14 (d,  $J = 15$  Hz, 2H), 1.76 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 1.50 – 1.70 (m, 4 H), 1.22 (s, 6 H), 1.30 – 1.05 (m, 8 H), 0.85 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 0.81 (s, 6 H).

【0069】

#### 実施例 8

8.1 メチル (E) - 5 - [2 - (3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5

50

、 6、 7、 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ) チオフェン - 2 - カルボキシレートの調製

1.917 g の ( 3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) メチルトリフェニルホスホニウムブロミドを 40 ml の THF 中に懸濁した懸濁液を、 - 78 に冷却し、ヘキサン中 1.6 M ブチルリチウムの 1.91 ml で処理した。混合物を 30 分間、室温に温め、次いで、再び - 78 に冷却した。495 mg のメチル - 5 - ホルミルチオフェン - 2 - カルボキシレートを 10 ml の THF に溶かした溶液を加えた。混合物を 30 分間、- 78 に保ち、次いで、30 分間、室温に温めた。反応混合物を 50 ml の飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、50 ml 酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、濾過し、真空下、濃縮して、黄色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (  $SiO_2$ 、3% 酢酸エチル / ヘキサン ) にかけて、1.2 g の所望生成物の混合物 ( E / Z ) を得た。中圧液体クロマトグラフィーシステム ( 3% 酢酸エチル / ヘキサン ) 上のクロマトグラフィーにかけて、Z アイソマーの痕跡がない標記生成物 1.12 g を得た。

10

【 0070 】

【 表 14 】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  ): 7.69 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.2 - 1.5 (m, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

20

【 0071 】

8.2 エチル ( E ) - 5 - [ 2 - ( 3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ) チオフェン - 2 - カルボキシレートの代替調製方法

1.027 g のジエチル ( 5 - エトキシカルボニルチオフェン - 2 - イル ) メチルホスホネートを 15 ml の THF に溶かした溶液を、- 25 に冷却し、ヘキサン中 1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジド 3.35 ml で処理した。混合物を 15 分間、- 25 に保ち、次いで、733 mg の 3 - ベンチル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ - 2 - アルデヒドを 7 ml の THF に溶かした溶液を加えた。混合物を 2 時間、室温に温めた。反応混合物を 15 ml の水および 15 ml の飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈した。混合物を 15 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、濾過し、真空下、濃縮して、黄色油状物を得た。

30

【 0072 】

【 表 15 】

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  ): 7.66 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H) 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.2 - 1.5 (m, 6H), 1.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

40

【 0073 】

実施例 9

9.1 ( E ) - 5 - [ 2 - ( 3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ) チオフェン - 2 - カルボン酸の調製

1.084 g のメチル ( E ) - 5 - [ 2 - ( 3 - ヘキシル - 5, 5, 8, 8 - テトラメチル

50

ル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ) チオフェン - 2 - カルボキシレート を 15 ml のエタノールに溶かした溶液を、2.77 g KOH を 8 ml の  $H_2O$  に溶かした溶液で処理し、次いで、7 ml の THF を加えた。混合物を 45 °C に 2.5 時間攪拌した。反応混合物を 40 ml の水で希釈し、HCl 25 % を加えて pH 2 に酸性化した。混合物を 50 ml 酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた抽出物を 50 ml の水および 50 ml の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、濾過し、真空下、濃縮して、薄黄色固体を得た。ペンタン中ですり碎き、濾過して、952 mg の標記生成物を薄黄色固体として得た。融点 : 164 - 165 °C。

【0074】

実施例 9.1 と類似の方法で、さらに以下の酸を調製した。

10

【0075】

9.2 (E) - 5 - { 2 - ( 3 - ペンチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ) チオフェン - 2 - カルボン酸。融点 : 176 - 177 °C。

【0076】

エラスターゼ誘発性肺気腫における肺胞修復に及ぼすRAR選択的レチノイドの効果

RAR 選択的アゴニストを、ラットにおけるエラスターゼ誘発性肺気腫ラットモデルの肺胞修復に及ぼす効果について評価した [ D. Massaro ら, Nature Medicine ( 1997 , 3 , 675 ) ]。動物を 8 群の治療グループに分けた。雄 Sprague Dawley ラットに、体重 1 g 当たり 2 U の膵エラスターゼ [ ブタ由来、カルビオケム ( Calbiochem ) ] を 1 回点滴注入して、肺炎症および肺胞損傷を誘発させた。傷害 3 週間後に、全 trans - レチノイン酸または RAR アゴニストをジメチルスルホキシドに溶かし ( 20 mg / ml )、- 20 °C で貯蔵した。毎日、PBS 中 2 mg / ml の最終濃度に希釈して、新鮮な作業ストック溶液を調製した。傷害後 21 日目から始めて、毎日 1 回、動物にレチノイドを腹腔内注射または経口投与した。コントロールグループはエラスターゼでチャレンジし、21 日後から 14 日間ベヒクル ( DMSO / PBS ) で治療した。最終投与してから 24 時間後に、深麻酔下に放血して動物を殺した。定速 ( 1 ml / g 体重 / 分 ) で気管内点滴を行い、肺を 10 % 中性緩衝ホルマリンで膨脹させた。肺を切除し、処理前に 24 時間、固定液に浸した。標準法を用いて、5  $\mu$ m パラフィン切片を作った。切片をヘマトキシリンおよびエオジン ( H & E ) で染色した。コンピュータ形態計測分析を実施して、平均肺胞サイズおよび肺胞数を測定した ( 表 1 )。

20

30

【0077】

表 1

データは、5 - { 2 - ( 3 - ヘキシル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ビニル ) チオフェン - 2 - カルボン酸について示した。

【0078】

【表 16】

用量 [mg/kg]		修復面積%
0.1	p.o.	42
0.01	p.o.	18
0.001	p.o.	42
0.0001	p.o.	38

40

【0079】

上記発明は、明快さおよび理解を得ることを目的として、例示および実施例を介していく

50

ぶん詳細に説明されている。当業者には、請求項の範囲内で変更および改良を実施し得ることは明らかである。したがって、上記説明は、例示であって、限定的なものではないと理解すべきである。したがって、本発明の範囲は、請求項に加えて、そのような請求項が権利を与える均等の全範囲に関して決定されるものとする。

【 0 0 8 0 】

本出願に引用されている特許、特許出願および公報は、それらの全文が、實際上、それぞれ個々の特許、特許出願または公報がそのように個別に示されているのと同程度に、本明細書に文献援用される。



## 【国際公開パンフレット】

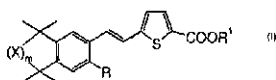
(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 January 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/04439 A2**(51) International Patent Classification: **C07D 333/38**,  
A61K 31/381, 31/4035, A61P 11/00(21) International Application Number: **PCT/EP99/07506**(22) International Filing Date: **30 June 2001 (30.06.2001)**(25) Filing Language: **English**(26) Publication Language: **English**(30) Priority Data:  
**00114767.7** **10 July 2000 (10.07.2000)** **EP**(71) Applicant: **K. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH];  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).(72) Inventors: **KLAUS, Michael**, Am Hallenrain 6, 79576  
Weilham Rhein (DE); **LAPIERRE, Jean-Marc**, 1240 Dale  
Avenue #19, Mountain View, CA 94040 (US).(74) Agent: **KJELLSSA-BERGER, Hannu**, Grenzacher-  
strasse 124, CH-4070 Basle (CH).(81) Designated States (*indicative*): AP, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GG, GU,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,  
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*optional*): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MT, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).**Published:**  
*without international search report and to be republished  
upon receipt of that report**For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette*

WO 02/04439 A2

(54) Title: **THIOPHENE RETINOIDS**(57) Abstract: This invention relates to new RAR selective  
retinoid agonists of formula (I) wherein R is hydrogen, alkyl,  
alkoxy, benzyl or phenethyl; R¹ is hydrogen or alkyl; X rep-  
resents CR(R¹) and m is an integer 1, 2 or 3; or X is oxy-  
gen, sulfur or NH and m is 1; R², R³ are independently of  
each other hydrogen or lower alkyl, and pharmaceutically ac-  
tive salts of carboxylic acids of formula (I), and to the use of  
such retinoic acid receptor agonists, particularly retinoic acid  
receptor  $\gamma$  (RAR $\gamma$ ) selective agonists for example for the treatment of emphysema and related pulmonary diseases.

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

Thiophene retinoids

This invention relates to new RAR selective retinoid agonists, to the use of such retinoic acid receptor agonists, particularly retinoic acid receptor  $\gamma$  (RAR $\gamma$ ) selective agonists for example for the treatment of emphysema and related pulmonary diseases.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality, ranking third and fourth as the leading cause of death in the European Union and North America respectively. COPD is characterized by reduced maximum expiratory flow, which does not change over several months and which persists for 2 or more consecutive years. Patients with the most severe form of COPD generally present with a significant degree of emphysema. Emphysema is defined anatomically by permanent airspace enlargement distal to the terminal bronchioles. It is characterized by gradual loss of lung recoil, alveolar destruction, decreased alveolar surface area and gas exchange, leading to a reduced FEV1. These two features, impaired gas exchange and reduction in expiratory flow, are characteristic physiological abnormalities from which patients with emphysema suffer. The main symptom of patients with severe emphysema is shortness of breath during minimal physical activity.

The most common cause of emphysema is cigarette smoking although other potential environmental toxins may also contribute. These various insulting agents activate destructive processes in the lung including release of active proteases and free radical oxidants in excess of protective mechanisms. The imbalance in protease/anti-protease levels leads to destruction of the elastin matrix, loss of elastic recoil, tissue damage and continuous decline in lung function. Removing the injurious agents (i.e. quit smoking) slows the rate of damage, however, the damaged alveolar structures do not repair and lung function is not regained.

Retinoic acid is a multifunctional modulator of cellular behavior, having the potential to alter both extracellular matrix metabolism and normal epithelial differentiation. In lung, retinoic acid has been shown to modulate various aspects of lung differentiation by interacting with specific retinoic acid receptors (RAR) that are selectively expressed temporally and spatially. Coordinated activation of

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 2 -

RAR $\beta$  and RAR $\gamma$  has been associated with lung branching and alveolization/septation. During alveolar septation, retinoic acid storage granules increase in the fibroblastic mesenchyme surrounding alveolar walls and RAR $\gamma$  expression in the lung peaks. Depletion of these retinyl-ester stores parallels the deposition of new elastin matrix and septation. In support of this concept, (Massaro et al., Am. J. Physiol., 1996, 270, L305-L310) demonstrated that postnatal administration of retinoic acid increases the number of alveoli in rats. Furthermore, the capacity of dexamethasone to prevent the expression of CRBP and RAR $\beta$  mRNA and subsequent alveolar septation in developing rat lungs was abrogated by all-trans retinoic acid.

Recent studies demonstrated that all-trans retinoic acid can induce formation of new alveoli and return elastic recoil to near normal in animal models of emphysema (D. Massaro et al. Nature Medicine, 1997, 3, 675). However, the mechanism by which this occurs remains unclear.

Retinoids are a class of compounds structurally related to vitamin A, comprising natural and synthetic compounds. Several series of retinoids have been found clinically useful in the treatment of dermatological and oncological diseases. Retinoic acid and its other naturally occurring retinoid analogs (9-cis retinoic acid, all-trans 3,4-didehydro retinoic acid, 4-oxo retinoic acid and retinol) are pleiotropic regulatory compounds that modulate the structure and function of a wide variety of inflammatory, immune and structural cells. They are important regulators of epithelial cell proliferation, differentiation and morphogenesis in lungs. Retinoids exert their biological effects through a series of hormone nuclear receptors that are ligand inducible transcription factors belonging to the steroid/thyroid receptor superfamily. The retinoid receptors are classified into two families, the retinoic acid receptors (RARs) and the retinoid X receptors (RXRs), each consisting of three distinct subtypes ( $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ ). Each subtype of the RAR gene family encodes a variable number of isoforms arising from differential splicing of two primary RNA transcripts. All-trans retinoic acid is the physiological hormone for the retinoic acid receptors and binds with approximately equal affinity to all the three RAR subtypes, but does not bind to the RXR receptors for which 9-cis retinoic acid is the natural ligand.

In many non-pulmonary tissues, retinoids have anti-inflammatory effects, alter the progression of epithelial cell differentiation, and inhibit stromal cell matrix production. These properties have led to the development of topical and systemic

WO 02/04439

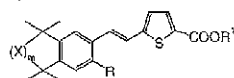
PCT/EP01/07506

- 3 -

retinoid therapeutics for dermatological disorders such as psoriasis, acne, and hypertrophic cutaneous scars. Other applications include the control of acute promyelocytic leukemia, adeno- and squamous cell carcinoma, and hepatic fibrosis. A limitation in the therapeutic use of retinoids outside of cancer has stemmed from the relative toxicity observed with the naturally occurring retinoids, all-trans retinoic acid and 9-cis retinoic acid. These natural ligands are non-selective and therefore have pleiotropic effects throughout the body, which are often toxic. Recently various retinoids have been described that interact selectively or specifically with the RAR or RXR receptors or with specific subtypes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) within a class.

Thus in addition to their use in the treatment of emphysema and other pulmonary diseases the retinoids according to the invention can be used for the therapy and prophylaxis of dermatological disorders which are accompanied by epithelial lesions, e.g. acne and psoriasis, light- and age-damaged skin; as well as for the promotion of wound healing, for example of incised wounds, such as surgical wounds, wounds caused by burns and other wounds caused by cutaneous trauma; and for the therapy and prophylaxis of malignant and premalignant epithelial lesions, tumours and precancerous changes of the mucous membrane in the mouth, tongue, larynx, oesophagus, bladder, cervix and colon.

In one aspect, this invention provides new RAR selective retinoid agonists of formula I



I

wherein

R is hydrogen, alkyl, alkoxy, benzyl or phenethyl;

R¹ is hydrogen or alkyl;

X represents C(R²R³) and m is an integer 1, 2 or 3; or

X represents oxygen, sulfur or NH and m is 1;

R², R³ are independently of each other hydrogen or lower alkyl; and pharmaceutically active salts of the carboxylic acids of formula I.

The term "alkyl" as used herein denotes straight chain or branched alkyl residues containing 1 to 10, preferably 1 to 7 carbon atoms, such as methyl, ethyl, isobutyl, pentyl, amyl, 3-pentyl, hexyl, heptyl and the like. The term "lower alkyl" as

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 4 -

used herein denotes alkyl residues as defined above, however, with 1 to 5 carbon atoms.

As used herein, the term "alkoxy" refers to a straight or branched chain hydrocarboxy group wherein the "alkyl" portion is an alkyl group as defined above. Examples include methoxy, ethoxy, n-propyloxy and the like.

The compounds of formula I, wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, form salts with pharmaceutically acceptable bases such as alkali salts, e.g. Na- and K-salts, or ammonium or substituted ammonium salts such as trimethylammonium salts which are within the scope of this invention.

Preferred compounds of formula I, are compounds wherein X is C(R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) and m is 2. Especially preferred compounds are the compounds wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are hydrogen and R is pentyl or hexyl, i.e. the compounds

5-[2-(3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylic acid;

5-[2-(3-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylic acid.

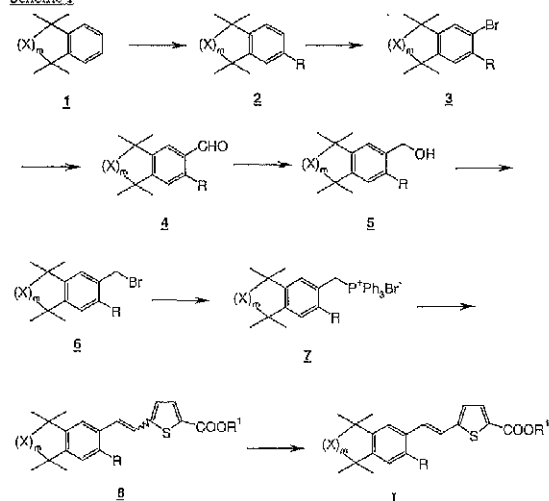
The compounds of formula I can be prepared according to the synthetic scheme 1. The 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene, **1**, (preparation according to U.S. patent 4'123'469) can be subjected to a Friedels-Craft acylation, followed by a reduction of the carbonyl under H<sub>2</sub> atmosphere in presence of Pd/C, giving the intermediate **2** in high yield.

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 5 -

Scheme 1



wherein the symbols are as defined above.

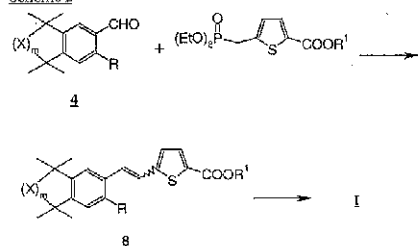
- 5        Bromination of compound **2** under  $\text{Br}_2/\text{Fe}$  provided **3**, which under  $\text{BuLi}$  treatment and addition of  $\text{N,N}$ -dimethylformamide (DMF), yielded the aldehyde **4**.  
 Reduction of **4** in the presence of  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  at  $0^\circ\text{C}$  to the alcohol **5** and  
 bromination at the benzylic position ( $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ) gave **6** in excellent yield. The  
 phosphonium salt **7**, can be obtained by treatment of **6** with  $\text{Ph}_3\text{P}$  in refluxing  
 10        toluene. A Wittig reaction of the 5-formyl-2-thiophene carboxylic methyl ester with  
 the phosphonium salt **7** provided the olefin **8** in good yield with a ratio *cis/trans*  
 1:14. The isomer separation can be achieved by using a medium pressure liquid  
 chromatography (MPLC). The desired ester of *E* configuration can then be  
 hydrolysed under standard conditions to the corresponding acid, i.e. the compound  
 15        of formula **I**, wherein  $\text{R}^1$  is hydrogen.

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 6 -

Scheme 2



As an alternative approach to compounds of formula **I**, the aldehyde **4** can be reacted with the appropriate phosphonate in a Wittig-Horner reaction. The olefin thus obtained is almost exclusively of *E* geometry. Hydrolysis under standard conditions and recrystallization provided the compounds of formula **I**, wherein R<sup>1</sup> is hydrogen with exclusive *E* double bond.

Compounds of formula **I** wherein X is oxygen, sulfur or NH and m is 1 can be prepared in analogy to the method described above, starting from the corresponding 2,3-dihydro-1H-isoindole, 1,3-dihydro-benzo[c]thiophen and 1,3-dihydro-benzofuran, respectively (Tetrahedron, 1992, 48, 10569; Aust. J. Chem., 1983, 36, 397).

In another aspect, this invention is concerned with the use of RAR selective agonist with systemic administration being a preferred mode of delivery for treating emphysema and associated pulmonary diseases. It is thus concerned with a method for treating emphysema and associated pulmonary diseases by treatment of a mammal with a RAR selective agonist with systemic administration being a preferred mode of delivery.

A "therapeutically effective amount" means the amount of a compound that, when administered to a mammal for treating or preventing a disease is sufficient to effect such treatment or prevention for the disease. The "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, etc., of the mammal to be treated.

The RARy agonist selectivity of a compound can be determined by routine ligand binding assays known to one skilled in the art, such as described in C. Apfel *et al.* *Proc. Nat. Sci. Acad. (USA)*, 89:7129-7133 (1992); M. Teng *et al.*, *J. Med. Chem.*, 40:2445-2451 (1997); and PCT Publication WO 96/30009.

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 7 -

The RAR agonists disclosed herein might be used for promoting the repair of damaged alveoli and septation of new alveoli, particularly for the treatment of emphysema. Treatment with RAR agonists, particularly RAR $\gamma$  selective agonists, is useful to promote repair of alveolar matrix and septation. As such, the methods disclosed herein are useful for treating diseases such as emphysema.

Typically, the dosage will range between about 1 and 100  $\mu\text{g/kg}$  body weight per day, preferably from about 5 to about 50  $\mu\text{g/kg}$  body weight per day.

In particular dosage of a RAR selective agonist required to treat lung emphysema will depend on the severity of the condition. This dosage may be delivered in a conventional pharmaceutical composition by a single administration, by multiple applications, or via controlled release, as needed to achieve the most effective results. Dosing will continue for as long as is medically indicated, which depending on the severity of the disease may range from a few weeks to several months.

Typically, a pharmaceutically acceptable composition, such as a salt, of the RAR agonist of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent is administered. In the context of the present invention, pharmaceutically acceptable salts include any chemically suitable salt known in the art of retinoid agonists as applicable for administration to human patients. Examples of conventional salts known in the art include the alkali metal salts such as sodium and potassium salts, the alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, and ammonium and alkyl ammonium salts.

Representative delivery regimens include oral, parenteral (including subcutaneous, intramuscular and intravenous), rectal, buccal (including sublingual), transdermal, pulmonary and intranasal. One method of pulmonary administration involves aerosolization of a solution of an RAR agonist. Aerosolized compositions may include the compound packaged in reverse micelles or liposomes. Typical pulmonary and respiratory delivery systems are described in U.S. Patents Nos. 5,607,915, 5,238,683, 5,292,499, and 5,364,615.

The treatment methods of this invention also include systemic administration of RAR agonists in simultaneous or sequential combination with a further active ingredient.

RAR agonists will typically be administered as pharmaceutical compositions in admixture with a pharmaceutically acceptable, non-toxic carrier. As mentioned



WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 8 -

above, such compositions may be prepared for parenteral (subcutaneous, intramuscular or intravenous) administration, particularly in the form of liquid solutions or suspensions; for oral or buccal administration, particularly in the form of tablets or capsules; for intranasal administration, particularly in the form of powders, nasal drops or aerosols; and for rectal or transdermal administration. Any conventional carrier material can be employed. The carrier material can be any organic or inorganic carrier material, such as water, gelatin, gum arabic, lactose, starch, magnesium stearate, talc, polyalkylene glycols, petroleum jelly and the like.

Liquid formulations for parenteral administration may contain as excipients sterile water or saline, alkylene glycols such as propylene glycol, polyalkylene glycols such as polyethylene glycol, oils of vegetable origin, hydrogenated naphthalenes and the like. They may employ slightly acidic buffers in pH ranges of about 4 to about 6. Suitable buffers include acetate, ascorbate and citrate at concentrations ranging from about 5 mM to about 50 mM. For oral administration, the formulation can be enhanced by the addition of bile salts or acylcarnitines.

Formulations for nasal administration may be solid and may contain excipients, for example, lactose or dextran, or may be aqueous or oily solutions for use in the form of nasal drops or metered spray. Particular nasal formulations include dry powders suitable for conventional dry powder inhalers (DPI's), liquid solutions or suspensions suitable for nebulization and propellant formulations suitable for use in metered dose inhalers (MDI's). For buccal administration typical excipients include sugars, calcium stearate, magnesium stearate, pregelatinated starch, and the like.

When formulated for nasal administration, the absorption across the nasal mucous membrane may be enhanced by surfactant acids, such as for example, glycocholic acid, cholic acid, taurocholic acid, ethocholic acid, deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid, dihydrocholic acid, glycodeoxycholic acid, cyclodextrins and the like in an amount in the range between about 0.2 and 15 weight percent, preferably between about 0.5 and 4 weight percent, most preferably about 2 weight percent.

Solid forms for oral administration include tablets, hard and soft gelatin capsules, pills, sachets, powders, granules and the like. Each tablet, pill or sachet may contain from about 1 to about 50 mg, preferably from 5 to about 10 mg of RAR agonist. Preferred solid oral dosage forms include tablets, two-piece hard shell capsules and soft elastic gelatin (SEG) capsules. SEG capsules are of particular

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 9 -

interest because they provide distinct advantages over the other two forms (see Seager, H., "Soft gelatin capsules: a solution to many tableting problems"; Pharmaceutical Technology, 9, (1985). Some of the advantages of using SEG capsules are: a) dose-content uniformity is optimized in SEG capsules because the drug is dissolved or dispersed in a liquid that can be dosed into the capsules accurately b) drugs formulated as SEG capsules show good bioavailability because the drug is dissolved, solubilized or dispersed in an aqueous-miscible or oily liquid and therefore when released in the body the solutions dissolve or are emulsified to produce drug dispersions of high surface area and c) degradation of drugs that are sensitive to oxidation during long-term storage is prevented because of the dry shell.

Delivery of the compounds of the present invention to the subject over prolonged periods of time, for example, for periods of one week to one year, may be accomplished by a single administration of a controlled release system containing sufficient active ingredient for the desired release period. Various controlled release systems, such as monolithic or reservoir type microcapsules, depot implants, osmotic pumps, vesicles, micelles, liposomes, transdermal patches, iontophoretic devices and alternative injectable dosage forms may be utilized for this purpose. Localization at the site to which delivery of the active ingredient is desired is an additional feature of some controlled release devices, which may prove beneficial in the treatment of certain disorders.

The following are representative pharmaceutical formulations for using RAR selective agonists as described herein for promoting elastin mediated matrix repair and alveolar septation.

#### Tablet formulation

The following ingredients are mixed intimately and pressed into single scored tablets.

Quantity per ingredient	tablet, mg
RAR agonist	10
cornstarch	50
croscarmellose sodium	25
lactose	120
magnesium stearate	5

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 10 -

Capsule formulation

The following ingredients are mixed intimately and loaded into a hard-shell gelatin capsule.

Ingredient	Quantity per capsule, mg
RAK agonist	5
lactose, spray-dried	148
magnesium stearate	2

5 Suspension formulation

The following ingredients are mixed to form a suspension for oral administration.

Ingredient	Amount
RAK agonist	1.0 g
fumaric acid	0.5 g
sodium chloride	2.0 g
methyl paraben	0.15 g
propyl paraben	0.05 g
granulated sugar	25.5 g
sorbitol (70% solution)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
flavoring	0.035 ml
colorings	0.5 mg
distilled water	q.s. to 100 ml

Injectable formulation

The following ingredients are mixed to form an injectable formulation.

Ingredient	Amount
RAK agonist	0.2 g
sodium acetate buffer solution, 0.4 M	2.0 ml
HCl (1N) or NaOH (1N)	q.s. to suitable pH
water (distilled, sterile)	q.s. to 20 ml

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 11 -

## Nasal formulation

The following ingredients are mixed to form a suspension for nasal administration.

Ingredient	Amount
RAR agonist	20 mg/ml
citric acid	0.2 mg/ml
sodium citrate	2.6 mg/ml
benzalkonium chloride	0.2 mg/ml
sorbitol	35 mg/ml
sodium taurocholate or glycocholate	10 mg/ml

The following preparations and examples are given to enable those skilled in the art to more clearly understand and to practice the present invention.

## Example 1

1.1 Preparation of 1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-1-hexanone

A solution of 8.6 ml of hexanoyl chloride in 35 ml of methylene chloride was treated portionwise, at 0°C, with 7.9 g of aluminium chloride. The mixture was stirred at 0°C for 30 min. then a solution of 10.0 g of 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene in 12 ml of methylene chloride was added dropwise to the cooled reaction mixture. The reaction mixture was kept at 0°C for four hours, then poured onto 100 ml ice/water. The mixture was extracted with 3 portions of 200 ml of methylene chloride. The combined organic extracts were washed with one portion of 200 ml of saturated aqueous sodium bicarbonate solution, one portion of 200 ml water and one portion of 200 ml of saturated aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo, giving an orange oil. The crude product was distilled under vacuum, yielding 13.8 g of a pale yellow oil. B.p. 138-140°C at 0.1 bar.

In analogy to example 1.1, the following compound was prepared using pentanoyl chloride:

1.2 1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-pentanone,  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.91 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H).

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 12 -

Example 22.1 Preparation of 2-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene

A solution of 13.8 g of 1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-hexanone in 200 ml ethanol abs., containing 2 g of palladium on carbon 10% and 3 drops of HCl 25%, was subjected to H<sub>2</sub> atmosphere for 3 hours (until consumption of theoretical amount H<sub>2</sub> is reached and thin layer chromatography shows no more starting material is present). The mixture was filtered and concentrated in vacuo. The residue was diluted in 200 ml ether, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo, giving a yellow oil. The crude product was distilled under vacuum (T = 120°C at 0.08 bar), yielding a pale yellow oil (12.1 g). B.p. 120°C at 0.08 bar.

In analogy to example 2.1, by using the compound in example 1.2, the following product was prepared:

2.2 2-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H).

Example 33.1 Preparation of 3-bromo-2-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene

A solution of 2-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene (12.1 g) in 80 ml of carbon tetrachloride, containing 327 mg of pulverised iron powder, was cooled to 0°C and treated dropwise with a solution of 7.84 g of Br<sub>2</sub> in 8 ml of carbon tetrachloride. The mixture was stirred at 0°C for 4 hours. The reaction mixture was filtered and then poured into 200 ml ice/water. Extraction of the biphasic mixture with 3 portions of 100 ml of methylene chloride was followed by a washing of the combined organic extracts with 100 ml of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and 100 ml water. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo, giving a yellow oil. The crude product was distilled under vacuum, yielding 14 g of a pale yellow oil. B.p. 148°C at 0.09 bar.

In analogy to example 3.1, using the compound from example 2.2, the following product was obtained:

3.2 3-bromo-2-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-naphthalene,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.65 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.20-1.50 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 0.91 (m, 3H).

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 13 -

Example 44.1 Preparation of 3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-aldehyde

5 A solution of 5.43 g of 3-bromo-2-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene in 110 ml of THF was cooled to -78°C with an acetone/dry ice bath and treated dropwise with 14.5 ml of butyllithium 1.6M in hexane (1.5 eq.). The mixture was kept at -78°C for 1 hour. DMF (2.4 ml) was added at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 15 min. then was allowed to warm to room temperature for 2 hours. The mixture was quenched with water (100 ml) and the pH was adjusted to 2 with hydrochloric acid 25%. The mixture was extracted with 3 portions of 100 ml of ether. The combined organic extracts were washed with water (100 ml) and saturated aqueous sodium chloride solution (100 ml). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo, giving a yellow oil. The product was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane then 5% ethyl acetate/hexane) yielding 4.41 g of a pale yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.94 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.29 (s, 12H), 0.87 (m, 3H).

In analogy to example 4.1, using the compound from example 3.2, the following product was obtained:

20 4.2 3-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-aldehyde,  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10.20 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.90 (t, J=6.1 Hz, 3H).

Example 5

25 5.1 Preparation of (3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-methanol

A solution of 4.14 g of 3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-aldehyde in 20 ml of THF was cooled to 0° C and treated with 13.8 ml of borane-THF complex sol. 1M in THF (3 H eq.). The mixture was stirred at room temperature for 90 min., then cooled back at 0° C and quenched carefully by the addition of 30 ml of hydrochloric acid 3N. The mixture was stirred at room temperature for 30 min., then was extracted with 3 portions of 100 ml ether. The combined extracts were washed with water (100 ml) and a saturated aqueous sodium chloride solution (100 ml). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo, giving a pale yellow oil. Flash chromatography

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 14 -

(SiO<sub>2</sub>, 10 % ethyl acetate/hexane) afforded 3.80 g of the title compound as a colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.50 – 1.65 (m, 2H), 1.20 – 1.45 (m, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

5

Example 66.1. Preparation of 2-bromomethyl-3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene

A solution of 3.43 g of (3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-methanol in 100 ml THF was treated with 3.72 g of triphenylphosphine and 4.70 g of tetrabromomethane. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water (100 ml) and extracted with 3 portions of 100 ml of ethyl acetate. The combined organic phases were dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated in vacuo. The resulting yellow oil was triturated in pentane (100 ml) and the solid was removed. The filtrate was concentrated in vacuo, giving a pale yellow oil. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane) gave 2.58 g of the title product as a colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.60 – 1.70 (m, 2H), 1.25 – 1.45 (m, 6H), 1.26 (s, 12 H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

Example 77.1. Preparation of (3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-methyl triphenylphosphonium bromide

A solution of 2.58 g of 2-bromomethyl-3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene and 1.94 of triphenylphosphine in 50 ml of toluene was heated to reflux (oil bath at 115° C) for 2 hours. The mixture was cooled to -5° C for 1 hour and the white solid was filtered off. Concentration in vacuo of the filtrate gave a pale yellow residue, which was crystallized from toluene. The combined white solids were dried, giving 4.0 g of the title product. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.78 (m, 3H), 7.50 – 7.75 (m, 12 H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.14 (d, J = 15 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.50 – 1.70 (m, 4 H), 1.22 (s, 6 H), 1.30 – 1.05 (m, 8 H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.81 (s, 6 H).

20

25

30

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 15 -

Example 88.1 Preparation of methyl (E)-5-[2-(3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylate

A suspension of 1.917 g of (3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-methyltriphenyl phosphonium bromide in 40 ml THF was cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$  and treated with 1.91 ml of butyllithium 1.6 M in hexane. The mixture was allowed to warm to room temperature for 30 min. then was cooled back to  $-78^{\circ}\text{C}$ . A solution of 495 mg of methyl 5-formylthiophene-2-carboxylate in 10 ml THF was added. The mixture was kept at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 30 min. then was allowed to warm to room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with 50 ml of a saturated ammonium chloride solution and extracted with 3 portions of 50 ml of ethyl acetate. The combined organic extracts were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated in vacuo, giving a yellow solid. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 3 % ethyl acetate/hexane) gave 1.2 g of a mixture (E/Z) of the desired product. Chromatography on a medium pressure liquid chromatography system (3 % ethyl acetate/hexane) provided 1.12 g of the title product without trace of the Z isomer.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.69 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.2 – 1.5 (m, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

8.2 Alternative method of preparing ethyl (E)-5-[2-(3-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylate

A solution of 1.027 g of diethyl (5-ethoxycarbonylthiophen-2-yl)-methyl phosphonate in 15 ml THF was cooled at  $-25^{\circ}\text{C}$  and treated with 3.35 ml of lithium hexamethyldisilazide 1.0 M in hexane. The mixture was kept at  $-25^{\circ}\text{C}$  for 15 min. then a solution of 733 mg of 3-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-aldehyde in 7 ml THF was added. The mixture was allowed to warm to room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with 15 ml water and 15 ml of a aqueous saturated ammonium chloride solution. The mixture was extracted with 3 portions of 15 ml of ethyl acetate. Combined organic extracts were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated in vacuo, giving a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.66 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.67 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.68



WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 16 -

(s, 4H), 1.2 – 1.5 (m, 6H), 1.38 (t,  $f = 7.0$  Hz, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

#### Example 9

##### 5 9.1 Preparation of (E)-5-[2-(3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylic acid

A solution of 1.084 g of methyl (E)-5-[2-(3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylate in 15 ml ethanol was treated with a solution of 2.77 g KOH in 8 ml H<sub>2</sub>O, followed by the addition of 7 ml THF. The mixture was stirred at 45° C for 2.5 hours. The reaction mixture was diluted with 40 ml water and acidified to pH 2 with HCl 25 %. The mixture was extracted with 4 portions of 50 ml of ethyl acetate. The combined extracts were washed with 50 ml water and 50 ml of aqueous saturated sodium chloride solution. Drying (MgSO<sub>4</sub>), filtration and concentration in vacuo gave a pale yellow solid. Trituration in pentane and filtration afforded 952 mg of the title product as a pale yellow solid. M.p. 164 – 165° C.

In analogy to example 9.1, the following acid was also prepared.

9.2 (E)-5-[2-(3-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]thiophene-2-carboxylic acid. M.p. 176 – 177° C.

##### 20 Effects of RAR selective retinoids on repair of alveoli in elastase-induced emphysema

RAR selective agonists were evaluated for its effects on alveolar repair in the rat model of elastase-induced emphysema in rats (D. Massaro *et al.* Nature Medicine (1997, 3, 675). Animals were divided into treatment groups of approximately eight. Lung inflammation and alveolar damage was induced in male Sprague Dawley rats by a single instillation of pancreatic elastase (porcine derived, Calbiochem) 2 U/gram body mass. Three weeks post injury, all-trans retinoic acid or RAR agonist was dissolved in dimethylsulfoxide (20 mg/ml) and stored at -20 C. Fresh working stocks were prepared daily by dilution in PBS to a final concentration of 2mg/ml. Animals were dosed once daily with the retinoid by intraperitoneal injection or orally, starting 21 days post injury. Control groups were challenged with elastase and 21 days later treated with Vehicle (DMSO/PBS) for 14 days. Animals were sacrificed 24 hours after the last dose by exsanguination under deep anesthesia. The lungs were inflated with 10% neutral buffered formalin by intratracheal instillation at a constant rate (1 ml/gram body mass/min). The lung was excised

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 17 -

and immersed in fixative for 24 hours prior to processing. Standard methods were used to prepare 5 µm paraffin sections. Sections were stained with Hematoxylin and Eosin (H&E). Computerized Morphometric analysis was performed to determine the average alveolar size and alveolar number (Table 1).

3     Table 1

Data is given for 5-[2-(3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylic acid;

Dose [mg/kg]		% repair area
0.1	p.o.	42
0.01	p.o.	18
0.001	p.o.	42
0.0001	p.o.	38

10     The foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example, for the purposes of clarity and understanding. It will be obvious to one of ordinary skill in the art that changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims. Therefore, it is to be understood that the above description is intended to be illustrative and not restrictive. The scope of the invention should, therefore, be determined with reference to the

15     following appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

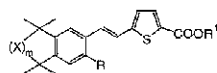
20     The patents, patent applications and publications cited in this application are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual patent, patent application or publication were so individually denoted.

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 18 -  
Claims

## 1. Compounds formula I



I

wherein

- 3 R is hydrogen, alkyl, alkoxy, benzyl or phenethyl;  
 R<sup>1</sup> is hydrogen or alkyl;  
 X represents C(R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) and m is an integer 1, 2 or 3; or  
 X represents oxygen, sulfur or NH and m is 1;  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> are independently of each other hydrogen or lower alkyl;  
 10 and pharmaceutically active salts of carboxylic acids of formula I.
2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> and m is 2.
3. Compounds according to claims 1 or 2, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are hydrogen.
- 15 4. The compound according to claim 1  
 5-[2-(3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylic acid.
5. The compound according to claim 1  
 5-[2-(3-pentyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-vinyl]-thiophene-2-carboxylic acid.
- 20 6. A compound of formula I according to anyone of claims 1 to 5, wherein the pharmaceutically acceptable salt of compounds of formula I with R<sup>1</sup> is hydrogen is a salt formed from a pharmaceutically acceptable base such as alkali or ammonium or substituted ammonium salts.
- 25 7. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1-6 and pharmaceutically acceptable excipients.
8. A medicament according to claim 7 for the treatment of emphysema and associated pulmonary diseases.
- 30 9. The use of a compound claimed in any one of claims 1-6 for the treatment of for treating emphysema and associated pulmonary diseases or for the manufacture of a medicament useful in the treatment of such diseases.

WO 02/04439

PCT/EP01/07506

- 19 -

10. The invention as hereinbefore described.

\*\*\*

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 January 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/004439 A3(51) International Patent Classification: C07D 333/38  
A61K 31/381, 31/035, A61P 11/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/07506

(22) International Filing Date: 30 June 2001 (30.06.2001)

(25) Filing Language: English

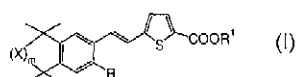
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60.14767.7 10 July 2000 (10.07.2000) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];  
Grezzacherstrasse 24, CH-4070 Basle (CH).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,  
GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PT, RO, RU, SD, SE,  
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE,  
IT, LI, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI,  
CG, CF, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).Published:  
with international search report(72) Inventors: KLAUS, Michael; Am Hollenmatt 6, 79576  
Weil am Rhein (DE); LAPIERRE, Jean-Marc; 1240 Dale  
Avenue #13, Mountain View, CA 94040 (US).(88) Date of publication of the international search report:  
26 September 2002(74) Agent: KJELLSSA-BERGER, Hanny; Grezzacher-  
strasse 24, CH-4070 Basle (CH).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/004439 A3

(54) Title: THIOPHENYL RETINOLIDS



(57) Abstract: This invention relates to new RAR se-  
lective retinoid agonists of formula (I) wherein R is hydrogen,  
alkyl, alkoxy, benzyl or phenethyl; R' is hydrogen or alkyl;  
X represents C(R')<sub>m</sub> and m is an integer 1, 2 or 3; or X is  
oxygen, sulfur or NH and m is 1; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> are independently  
of each other hydrogen or lower alkyl; and pharmaceutically  
active salts of carboxylic acids of formula (I), and to the use  
of such retinoid acid receptor agonists, particularly retinoid  
acid receptor (RAR) selective agonists for example for the  
treatment of emphysema and related pulmonary diseases.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/07506
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D333/38 C07D409/06 A61K31/381 A61K31/4935 A61P11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOCHHAR, DEVENDRA M. ET AL: "Differential teratogenic response of mouse embryos to receptor selective analogs of retinoic acid" CHEM.-BIOL. INTERACT. (1996), 100(1), 1-12, XP002191065 page 4; figure 1	1,7,9,10
Y	WO 94 20093 A (ALLERGAN INC ;DAVIES PETER A J (US)) 15 September 1994 (1994-09-15) page 1 -page 2; claims	1,7,9,10
Y	WO 93 25530 A (ALLERGAN INC) 23 December 1993 (1993-12-23) page 1 -page 2; claims	1,7,9,10
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the prior art date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 February 2002		06.06.2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5816 Palatinatstr. 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2049, Telex 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 940-3016		Authorized officer Paisdor, B

Form PCT/ISA210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/07506
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 26237 A (DARRO FRANCIS ; KISS ROBERT (BE); CEB CENT EUROP BIOPROSPECTIVE (FR) 24 July 1997 (1997-07-24) page 31 - page 33; tables 5,6 -----	1,7,9,10
A	EP 0 829 256 A (OREAL) 18 March 1998 (1998-03-18) abstract; claim 1 -----	1,7,9,10

Form PCT/ISA/210 (extraction of sheet) (July 1997)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 01/07506**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and were not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-10 (all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



International Application No. PCT/EP 01/07506

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-10 (all partially)

Compounds of formula I of claim 1 wherein X represents C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>) and m is 2 as RAR selective retinoid agonists for the treatment of pulmonary diseases

2. Claims: 1-10 (all partially)

Compounds of formula I of claim 1 wherein X represents oxygen, sulfur or NH and m is 1, and wherein X represents C(R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>) and m is an integer 1 or 3 as RAR selective retinoid agonists for the treatment of pulmonary diseases

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/EP 01/07506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9420093 A	15-09-1994	US 5399586 A	21-03-1995
		AT 210440 T	15-12-2001
		AU 678823 B	12-06-1997
		AU 6401494 A	26-09-1994
		CN 1122105 A,B	08-05-1996
		DE 69429427 D	24-01-2002
		EP 1159961 A	05-12-2001
		EP 0688213 A	27-12-1995
		EP 0909560 A	21-04-1999
		JP 8509785 T	15-10-1996
WO 9325530 A	23-12-1993	US 5324840 A	28-06-1994
		AU 687741 B	05-03-1998
		AU 4525593 A	04-01-1994
		CN 1144091 A	05-03-1997
		EP 0649489 A	26-04-1995
		JP 7508725 T	28-09-1995
		US 5475113 A	12-12-1995
WO 9726237 A	24-07-1997	ZA 9303994 A	07-01-1994
		FR 2743560 A	18-07-1997
		AT 208365 T	15-11-2001
		AU 1314597 A	11-08-1997
		CA 2243295 A	24-07-1997
		DE 69708054 D	13-12-2001
		EP 0879223 A	25-11-1998
		JP 2000587208 T	13-06-2000
		US 6265423 B	24-07-2001
EP 0829256 A	18-03-1998	FR 2753091 A	13-03-1998
		US 5962508 A	05-10-1999

## フロントページの続き

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

(72)発明者 ラピエール, ジャン - マルク

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 4 0、マウンテン・ビュー、デール・アベニュー・ナンバー 1 9 1 2 4 0

Fターム(参考) 4C023 HA02

4C086	AA01	AA02	AA03	BB02	MA01	MA04	MA05	MA13	MA17	MA35
	MA37	MA41	MA43	MA52	MA55	MA57	MA59	MA60	MA63	MA66
	NA14	ZA59	ZC42							