

(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2010-520268

(P2010-520268A)

(43) 公表日 平成22年6月10日 (2010.6.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 229/56 (2006.01)	C O 7 C 229/56	4 C 2 0 6
C O 7 C 227/04 (2006.01)	C O 7 C 227/04 C S P	4 H 0 0 6
C O 7 C 229/58 (2006.01)	C O 7 C 229/58	
C O 7 C 229/66 (2006.01)	C O 7 C 229/66	
C O 7 C 273/18 (2006.01)	C O 7 C 273/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く		

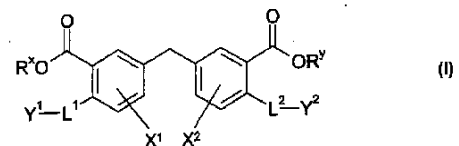
(21) 出願番号	特願2009-552266 (P2009-552266)	(71) 出願人	509249999
(86) (22) 出願日	平成20年3月4日 (2008.3.4)		バイオリボックス・アーベ
(85) 翻訳文提出日	平成21年10月26日 (2009.10.26)		スウェーデン・S-171・65・ソルナ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/000724		・プラン・5・ベルツェリウス・ヴェーグ
(87) 国際公開番号	W02008/107661		・3
(87) 国際公開日	平成20年9月12日 (2008.9.12)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	60/904,784		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成19年3月5日 (2007.3.5)	(74) 代理人	100064908
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	60/904,783	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成19年3月5日 (2007.3.5)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症の治療に有用な新しいメチレンビスフェニル化合物

(57) 【要約】

式(I) (式中、 R^x 、 R^y 、 X^1 、 X^2 、 L^1 、 L^2 、 Y^1 および Y^2 は、本説明に示された意味を有する)の化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩が提供され、それらの化合物は、ロイコトリエン C_4 シンターゼの活性の阻害が望まれるかつ/または必要とされる疾患の治療に、特に呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である。

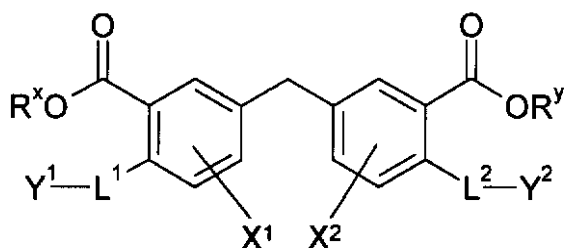


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの化合物

【化 1】



I

10

[式中、

Y¹は、Hまたは-Ar¹を表し、Y²は、Hまたは-Ar²を表し、Y¹およびY²の少なくとも一方はH以外であり、

X¹およびX²は、ハロ、-R^{3a}、-CN、-C(O)R^{3b}、-C(O)OR^{3c}、-C(O)N(R^{4a})R^{5a}、-N(R^{4b})R^{5b}、
 -N(R^{3d})C(O)R^{4c}、-N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}、-N(R^{3f})C(O)OR^{4e}、-N₃、-NO₂、-N(R^{3g})S(O)₂
 N(R^{4f})R^{5f}、-OR^{3h}、-OC(O)N(R^{4g})R^{5g}、-OS(O)₂R³ⁱ、-S(O)_mR^{3j}、-N(R^{3k})S(O)₂R^{3m}、-OC(O)
 R³ⁿ、-OC(O)OR^{3p}、-S(O)₂N(R^{4h})R^{5h}および-S(O)₂N(R⁴ⁱ)R⁵ⁱから選択される1個または複
 数の任意選択の置換基を独立して表し、

20

mは、0、1または2を表し、

R^{3b}からR^{3h}、R^{3j}、R^{3k}、R³ⁿ、R^{4a}からR⁴ⁱ、R^{5a}、R^{5b}、R^{5d}およびR^{5f}からR⁵ⁱは、Hもし
 くはR^{3a}を独立して表し、または

R^{4a}およびR^{5a}、R^{4b}およびR^{5b}、R^{4d}およびR^{5d}、R^{4f}およびR^{5f}、R^{4g}およびR^{5g}、R^{4h}およ
 びR^{5h}またはR⁴ⁱおよびR⁵ⁱの対のいずれかは、一緒に連結されて、3-から6-員環を形成し
 てもよく、この環は、これらの置換基が必ず結合している窒素原子に加えてさらなるヘテ
 ロ原子(例えば、窒素または酸素)を任意選択で含み、この環は、F、Cl、=OまたはR^{3a}によ
 って任意選択で置換されており、

R³ⁱ、R^{3m}およびR^{3p}は、R^{3a}を独立して表し、

30

R^{3a}は、F、Cl、-CN、-N₃、=O、-OR^{6a}、-N(R^{6b})R^{7b}、-S(O)_nR^{6c}、-S(O)₂N(R^{6d})R^{7d}また
 は-S(O)₂N(R^{6e})R^{7e}から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換され
 たC₁ - 6アルキルを表し、

nは、0、1または2を表し、

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}およびR^{6e}は、H、またはF、Cl、=O、-OR^{8a}、-N(R^{9a})R^{10a}もしくは
 S(O)₂-M¹から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されたC₁ - 6ア
 ルキルを独立して表し、

R^{7b}、R^{7d}およびR^{7e}は、H、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CF₃、またはF、Cl、=O、-OR^{11a}、-N(R^{12a})
 R^{13a}もしくは-S(O)₂-M²から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置
 換されたC₁ - 6アルキルを独立して表し、あるいは

40

R^{6b}およびR^{7b}、R^{6d}およびR^{7d}またはR^{6e}およびR^{7e}は、一緒に連結されて、3-から6-員環
 を形成してもよく、この環は、これらの置換基が必ず結合している窒素原子に加えてさら
 なるヘテロ原子(窒素または酸素など)を任意選択で含み、この環は、F、Cl、=Oまたは、=
 Oおよびフルオロから選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換された
 C₁ - 3アルキルによって任意選択で置換されており、

M¹およびM²は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃または-N(R^{14a})R^{15a}を独立して表し、R^{8a}およびR^{11a}は、H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃または-CHF₂を独立して表し、R^{9a}、R^{10a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}およびR^{15a}は、H、-CH₃または-CH₂CH₃を独立して表し、

Ar¹およびAr²は、アリール基またはヘテロアリール基を独立して表し、これらの基の両
 方はAから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

50

Aは、

I) どちらもBから選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

II) どちらもG¹および/もしくはZ¹から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているC₁ ~ 8アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基、または

III) G¹基

を表し、

G¹は、ハロ、シアノ、-N₃、-NO₂、-ONO₂または-A¹-R^{16a}を表し、

ここで、A¹は、単結合、または-C(O)A²-、-S-、-S(O)₂A³-、-N(R^{17a})A⁴-もしくは-OA⁵-から選択されるスペーサ基を表し、ここで

A²は、単結合、-O-、-N(R^{17b})-または-C(O)-を表し、

A³は、単結合、-O-または-N(R^{17c})-を表し、

A⁴およびA⁵は、単結合、-C(O)-、-C(O)N(R^{17d})-、-C(O)O-、-S(O)₂-または-S(O)₂N(R^{17e})-を独立して表し、

Z¹は、=O、=S、=NOR^{16b}、=NS(O)₂N(R^{17f})R^{16c}、=NCNまたは=C(H)NO₂を表し、

Bは、

I) どちらもG²から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

II) どちらもG²および/もしくはZ²から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているC₁ ~ 8アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基、または

III) G²基

を表し、

G²は、ハロ、シアノ、-N₃、-NO₂、-ONO₂または-A⁶-R^{18a}を表し、

ここで、A⁶は、単結合、または-C(O)A⁷-、-S-、-S(O)₂A⁸-、-N(R^{19a})A⁹-もしくは-OA¹⁰-から選択されるスペーサ基を表し、ここで

A⁷は、単結合、-O-、-N(R^{19b})-または-C(O)-を表し、

A⁸は、単結合、-O-または-N(R^{19c})-を表し、

A⁹およびA¹⁰は、単結合、-C(O)-、-C(O)N(R^{19d})-、-C(O)O-、-S(O)₂-または-S(O)₂N(R^{19e})-を独立して表し、

Z²は、=O、=S、=NOR^{18b}、=NS(O)₂N(R^{19f})R^{18c}、=NCNまたは=C(H)NO₂を表し、

R^{16a}、R^{16b}、R^{16c}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c}、R^{17d}、R^{17e}、R^{17f}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{19a}、R^{19b}、R^{19c}、R^{19d}、R^{19e}およびR^{19f}は、

i) 水素、

ii) どちらもG³から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

iii) どちらもG³および/もしくはZ³から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているC₁ ~ 8アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基

から独立して選択され、または

R^{16a}からR^{16c}およびR^{17a}からR^{17f}、ならびに/あるいはR^{18a}からR^{18c}およびR^{19a}からR^{19f}の任意の対は、一緒に連結されて、それらもしくは他の関連原子と、1から3個のヘテロ原子および/もしくは1から3個の二重結合を任意選択で含むさらなる3-から8-員環を形成することができ、この環はG³および/またはZ³から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されており、

G³は、ハロ、シアノ、-N₃、-NO₂、-ONO₂または-A¹¹-R^{20a}を表し、

ここで、A¹¹は、単結合、または-C(O)A¹²-、-S-、-S(O)₂A¹³-、-N(R^{21a})A¹⁴-もしくは-OA¹⁵-から選択されるスペーサ基を表し、ここで

A¹²は、単結合、-O-、-N(R^{21b})-または-C(O)-を表し、

A¹³は、単結合、-O-または-N(R^{21c})-を表し、

A¹⁴およびA¹⁵は、単結合、-C(O)-、-C(O)N(R^{21d})-、-C(O)O-、-S(O)₂-または-S(O)₂N(R^{21e})-を独立して表し、

10

20

30

40

50

Z^3 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{20b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{21f})R^{20c}$ 、 $=NCN$ または $=C(H)NO_2$ を表し、
 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} および R^{21f} は、

i) 水素、

ii) どちらもハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22a})R^{23a}$ 、 $-OR^{22b}$ および $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルまたはヘテロシクロアルキル基、ならびに

iii) どちらもハロ、($=O$ 、フルオロおよびクロロから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている) $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22c})R^{23b}$ および $-OR^{22d}$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基から独立して選択され、あるいは

10

R^{20a} から R^{20c} および R^{21a} から R^{21f} の任意の対は、一緒に連結されて、それらもしくは他の関連原子と、1から3個のヘテロ原子および/または1もしくは2個の二重結合を任意選択で含むさらなる3-から8-員環を形成することができ、この環は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22e})R^{23c}$ 、 $-OR^{22f}$ および $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

L^1 は $-N(R^w)A^{19}$ -を表し、

L^2 は $-N(R^z)A^{20}$ -を表し、

A^{19} は、単結合、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表し、

A^{20} は、単結合、 $-C(O)N(R^z)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表し、

ただし、 A^{19} が $-S(O)_2-$ を表す場合、 Y^1 は Ar^1 を表し、 A^{20} が $-S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 は Ar^2 を表し、

20

R^x 、 R^y 、 R^w および R^z は、 H 、 $C_1 \sim 14$ アルキル(ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{24a})R^{25a}$ 、 $-OR^{24b}$ 、 $=O$ 、アリールおよびヘテロアリール(この後者の2つの基は、ハロ、(フルオロ、クロロおよび O から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている) $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{24c})R^{25b}$ および $-OR^{24d}$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)を独立して表し、

R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{22c} 、 R^{22d} 、 R^{22e} 、 R^{22f} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、 R^{24a} 、 R^{24b} 、 R^{24c} 、 R^{24d} 、 R^{25a} および R^{25b} は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、この後者の基は、フルオロ、クロロもしくは $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている]

30

またはその薬学的に許容される塩

[ただし、 X^1 および X^2 が存在せず、

(a) R^x および R^y が、 H またはメチルを独立して表し、 L^1 および L^2 がどちらも $-N(H)-CH_2-$ を表す場合、 Ar^1 および Ar^2 はどちらも非置換フェニルを表すことはなく、

(b) R^x および R^y が、 H 、もしくは非置換フェニルによって任意選択で置換されたメチルを独立して表すか、または R^x および R^y の一方が H を表し、他方がメチルを表し、 L^1 および L^2 がどちらも $-N(H)-S(O)_2-$ を表す場合、 Ar^1 および Ar^2 はどちらも4-メチルフェニルを表すことはなく、

(c) R^x および R^y がどちらも H を表し、 L^1 および L^2 がどちらも $-N(H)-S(O)_2-$ を表す場合、 Ar^1 および Ar^2 はどちらも1-ヒドロキシナフチルを表すことはない]。

40

【請求項2】

A が、 G^1 、または1個もしくは複数の G^1 置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

G^1 が、ハロ、シアノ、 $-NO_2$ または $-A^1-R^{16a}$ を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

G^1 が、ハロまたは $-A^1-R^{16a}$ を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

A^1 が、 $-C(O)A^2$ または $-OA^5$ を表す、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

50

A²が、-O-または単結合を表す、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A⁵が単結合を表す、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{16a}が、H、または1個もしくは複数のフルオロ置換基によって任意選択で置換されたC₁~₆アルキルを表す、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{16a}が、C₁~₄アルキルまたはアリールもしくはヘテロアリール基を表し、この後者の2つが1個または複数のG³基によって場合によって置換されており、G³がハロまたはA¹¹-R²⁰^aを表す、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

X¹およびX²がハロを独立して表すか、または一方もしくは両方が存在しない、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^xおよびR^yがHを独立して表す、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^wおよびR^zがHまたはC₁~₂アルキルを独立して表す、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

Ar¹およびAr²が、場合によって置換されたフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾジオキサニルの基を表す、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

Ar¹およびAr²が、場合によって置換されたチエニル、チアゾリル、ピリジル、フェニルまたはナフチルを独立して表す、請求項13に記載の化合物。

30

【請求項 15】

任意選択の置換基が、ハロ;シアノ;-NO₂;1個または複数のハロ基によって任意選択で置換されたC₁~₆アルキル;C₁~₃アルキルおよび=Oから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル;-OR²⁶; -C(O)OR²⁶; -C(O)R²⁶および-N(R²⁶)R²⁷から選択され、R²⁶およびR²⁷は、H、あるいは1個もしくは複数のハロ基によって任意選択で置換されたC₁~₆アルキルまたは1個もしくは複数のハロもしくはC₁~₃アルキル基(この後者は、1個または複数のハロ原子によって任意選択で置換されている)によって任意選択で置換されたアリールを独立して表す、請求項13または14に記載の化合物。

【請求項 16】

Ar¹およびAr²が置換されている場合、それらは1個または2個の置換基で置換されている、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 17】

Ar¹およびAr²が同じである、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

A¹⁹が単結合または-C(O)N(R^w)-を表し、A²⁰が-C(O)N(R^z)-を表す、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^wおよびR^zがどちらもHである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

A¹⁹およびA²⁰がどちらも単結合を表す、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物

50

。

【請求項 2 1】

医薬品としての使用のための、条件(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、条件(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的配合物。

【請求項 2 3】

ロイコトリエン C_4 の合成の阻害が望まれるかつ/または必要とされる疾患の治療における使用のための、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 4】

ロイコトリエン C_4 の合成の阻害が望まれるかつ/または必要とされる疾患の治療のための薬剤の製造のための、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2 5】

疾患が、呼吸器疾患、炎症であり、かつ/または炎症成分を有する、請求項23に記載の化合物または請求項24に記載の使用。

【請求項 2 6】

疾患が、アレルギー性疾患、喘息、小児喘鳴音、慢性閉塞性肺疾患、気管支肺異形成、嚢胞性線維症、間質性肺疾患、耳鼻または咽喉疾患、眼疾患、皮膚疾患、リウマチ疾患、血管炎、心臓血管疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、中枢神経系の疾患、内分泌腺疾患、蕁麻疹、過敏症、血管性浮腫、クワシオルコルにおける浮腫、月経困難症、熱傷誘導酸化的損傷、多発外傷、疼痛、毒性油症候群、エンドトキシンショック、敗血症、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染、鎌状赤血球貧血、好酸球増加症候群、または悪性腫瘍である、請求項25に記載の化合物または使用。

20

【請求項 2 7】

疾患が、アレルギー性疾患、喘息、鼻炎、結膜炎、COPD、嚢胞性線維症、皮膚炎、蕁麻疹、好酸性胃腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、骨関節炎または疼痛である、請求項26に記載の使用。

30

【請求項 2 8】

ロイコトリエン C_4 の合成の阻害が望まれるかつ/または必要とされる疾患の治療の方法であって、このような状態を患っている、またはこのような状態に感受性のある患者への、条件(a)から(c)は有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの治療有効量の式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与を含む方法。

【請求項 2 9】

(A)条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、

(B)呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬とを含む組合せ製品であって、

40

成分(A)および(B)のそれぞれが、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して配合される組合せ製品。

【請求項 3 0】

条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬、ならびに薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む薬学的配合物を含む、請求項29に記載の組合せ製品。

【請求項 3 1】

成分：

50

(a) 薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的配合物と、

(b) 薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬を含む薬学的配合物と

を含むキットオブパーツを含み、

成分(a)および(b)が、他とともに投与するのに適した形態でそれぞれ提供される、請求項29に記載の組合せ製品。

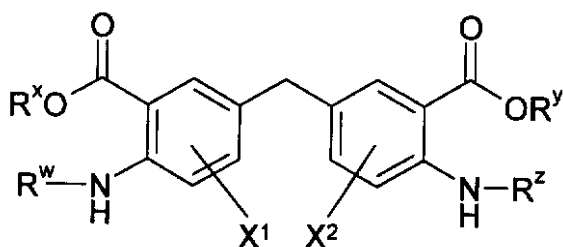
【請求項32】

請求項1に定義されたとおりの式Iの化合物の調製のための方法であって、

(i) A^{19} および A^{20} が単結合を表す式Iの化合物に関して、式IIの化合物

10

【化2】



II

20

またはその保護された誘導体(式中、 R^x および R^y は請求項1に定義されたとおりであり、 X^1 、 X^2 、 R^w および R^z は請求項1に定義されたとおりである)と、式IIIの化合物



(式中、 Ar^a は、 Ar^1 または Ar^2 (適宜)を表し、 L^a は、適切な離脱基を表す)との反応；

(ii) R^w および/または R^z が水素を表さない式Iの化合物に関して、 R^w および/または R^z (適宜)が水素を表す式Iの対応する化合物と、式IVの化合物



(式中、 R^{wz} は、請求項1に定義されたとおりの R^w または R^z (適宜)のいずれかを表し、ただし、それ/それらは水素を表さず、 L^b は、適切な離脱基を表す)との反応；

(iii) 飽和アルキル基のみを含む式Iの化合物に関して、不飽和を含む式Iの対応する化合物の還元；

30

(iv) アミン基を含む式Iの化合物に関して、アミン基に還元されうる基を含む式Iの対応する化合物の還元；

(v) A^{19} および A^{20} が、単結合または $-CH_2-$ を独立して表し、 R^w および/または R^z が任意選択で置換された $C_2 \sim 14$ アルキルを表す式Iの化合物に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物の、式Vの化合物

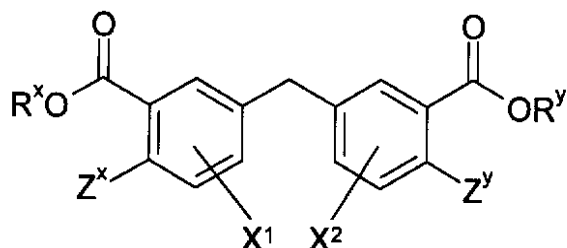


(式中、 R^{wz1} は R^w および/または R^z について請求項1に定義されたとおりの置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim 13$ アルキルを表す)を用いた還元アミノ化；

(vi) 式VIの化合物

40

【化3】



VI

(式中、 Z^x および Z^y は、適切な離脱基を独立して表し、 R^x 、 R^y 、 X^1 および X^2 は、請求項1に

50

定義されたとおりである)と、式VIIの化合物



(式中、 Y^a は請求項1に定義されたとおりの Ar^1 または Ar^2 (適宜)を表し、 A^{21} は、 A^{19} または A^{20} (適宜)を表す)との反応;

(vii) A^{19} および/または A^{20} が $-CH_2-$ を表す式Iの化合物に関して、式VIIIの化合物



(式中、 Ar^a は、請求項1に定義されたとおりである)の存在下での、上記に定義されたとおりの式IIの化合物の還元アミノ化;

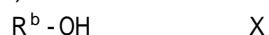
(viii) A^{19} および/または A^{20} が $-CH_2-$ を表す式Iの化合物に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物と、式IXの化合物



(式中、 Ar^a は請求項1に定義されたとおりである)との反応;

(ix) R^x および R^y が水素を表す式Iの化合物に関して、 R^x および R^y が水素を表さない式Iの対応する化合物または他のそのカルボン酸もしくはエステル保護誘導体の加水分解;

(x) R^x および R^y が水素を表さない式Iの化合物に関して、式Xの化合物



(式中、 R^b は、 R^x または R^y (適宜)を表し、ただし、これは水素を表さない)の存在下での、 R^x および R^y が水素を表す式Iの対応する化合物のエステル化(または R^x および R^y が水素、もしくは調製される式Iの化合物における同値の対応する R^x および R^y 基を表さない式Iの化合物のエステル交換);

(xi) A^{19} および A^{20} が $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表す式Iの化合物に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物と、式XIの化合物



(式中、 Y^a は、上記に定義されたとおりであり、 L^c は、適切な離脱基を表し、 A^x は $-CH_2-$ または $-S(O)_2-$ のいずれかを表す)との反応;

(xii) A^{19} および A^{20} がどちらも $-C(O)N(H)-$ を表す式Iの化合物の調製に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物、または(例えば、アミノ基の1つにおける)その保護誘導体と、

(A)式XIIの化合物



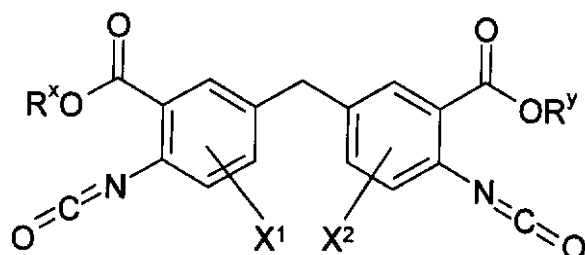
、または(B)式XIIIの化合物



(式中、どちらの場合でも、 Y^a は、上記に定義されたとおりである)の存在下での、CO(または適切なCO源(例えば、 $Mo(CO)_6$ または $Co_2(CO)_8$)である試薬)のいずれかとの反応;

(xiii) A^{19} および A^{20} がどちらも $-C(O)N(H)-$ を表す式Iの化合物の調製に関して、式XIVの化合物

【化4】

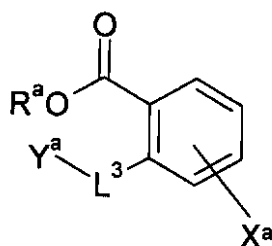


XIV

(式中、 R^x 、 R^y 、 X^1 および X^2 は請求項1に定義されたとおりである)と、上記に定義されたとおりの式XIIIの化合物との反応;あるいは

(xiv)式XVの化合物(または、 R^x および R^y 、 X^1 および X^2 ならびに/あるいは Y^1 および Y^2 が異なっている式Iの化合物の調製のための式XVの2つの異なる化合物)

【化 5】



XV

(式中、 R^a は、 R^x または R^y (適宜、およびここで、これらの置換基は好ましくは水素以外であり、好ましくは同じである)を表し、 L^3 は、 L^1 または L^2 (適宜)を表し、 X^a は、 X^1 または X^2 (適宜)を表し、 Y^a は上記に定義されたとおりである)と、ホルムアルデヒドとの反応を含む方法。

10

【請求項 3 3】

請求項22に定義されたとおりの薬学的配合物の調製のための方法であって、条件(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と会合させる段階を含む方法。

【請求項 3 4】

請求項29から31のいずれか一項に定義されたとおりの組合せ製品の調製のための方法であって、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である他の治療薬、および少なくとも1種の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と会合させる段階を含む方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ロイコトリエン C_4 などのロイコトリエンの産生の阻害剤として有用である、薬学的に有用な新規化合物に関する。これらの化合物は、呼吸器疾患および/または炎症性疾患の治療に潜在的な有用性を有する。本発明はまた、医薬品としてのこのような化合物の使用、それらを含む医薬組成物、およびそれらの製造のための合成経路に関する。

30

【背景技術】

【0002】

アラキドン酸は、身体に必須である脂肪酸であり、細胞膜に貯蔵されている。これは、例えば、炎症の場合に、メディエーターに変換が可能であり、それらの一部は、有益な性質を有することが知られ、他は有害であることが知られている。このようなメディエーターには、ロイコトリエン(5-リポキシゲナーゼ(5-LO)の作用によって形成され、これは炭素5位への分子酸素の挿入を触媒することによって作用する)およびプロスタグランジン(これはシクロオキシゲナーゼ(COX)の作用によって形成される)が含まれる。これらの代謝産物の作用ならびにそれらを形成する生物過程を阻害する薬剤の開発に向けて多大な努力が費やされている。

40

【0003】

ロイコトリエンの中で、ロイコトリエン(LT) B_4 は、強力な炎症促進性メディエーターであることが知られているが、一方システイン含有ロイコトリエン C_4 、 D_4 および E_4 (CysLT)は主に非常に効力のある気管支収縮薬であり、したがって、喘息の病理生物学に関与してきた。CysLTは、炎症機構に役割を果たしていることも示唆されている。CysLTの生物活性は、CysLT $_1$ およびCysLT $_2$ と呼ばれる2つの受容体によって媒介されるが、さらなるCysLT受容体の存在も提案されている。ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(LTRA)は、喘息の治療のために開発されてきたが、それらはCysLT $_1$ に対してしばしば非常に選択的である。

50

CysLT受容体の両方の活性を低下させることができれば、喘息、および恐らくはまたCOPDのより良い管理を達成しうると仮定されうる。これは、非選択的LTRAを開発することによってだけでなくまた、CysLTの合成に関与するタンパク質、例えば、酵素の活性を阻害することによっても達成することができ;5-L0、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)、およびロイコトリエンC₄シンターゼに言及することができる。しかし、5-L0またはFLAP阻害剤はまた、LTB₄の形成を減少させる。喘息におけるロイコトリエンの総説に関しては、H.-E. ClaessonおよびS.-E. Dahlen、J. Internal Med. 245、205頁(1999年)を参照されたい。

【0004】

それらの本質において炎症性であるかまたは炎症成分を有する多くの疾患/障害が存在する。炎症状態の既存の治療に関連した主な問題の1つは、効果の欠如および/または副作用(真のまたは知覚された)の有病性である。

10

【0005】

喘息は、工業化世界の成人人口の6%から8%を侵す慢性炎症性疾患である。小児において、罹患率はさらにより高く、ほとんどの国で10%に近い。喘息は、15歳未満の小児の入院の最も一般的な原因である。

【0006】

喘息に対する治療計画は、状態の重症度に基づく。軽度の症例は、治療されないか、または吸入-アゴニストで治療されるのみである。より重度な喘息に罹った患者は通常、一定基準の抗炎症性化合物で治療される。

20

【0007】

かなりの過少治療の喘息が存在し、これは、少なくとも部分的に、既存の維持療法(主に吸入コルチコステロイド)に伴う知覚リスクによる。これらには、小児の成長遅延のリスクおよび骨ミネラル密度の喪失が含まれ、不必要な疾病率および死亡率をもたらす。ステロイドの代替として、LTRAが開発されてきた。これらの薬剤は経口投与されうるが、吸入ステロイドより効果がかかなり少なく、通常気道炎症を満足に制御しない。

【0008】

この要因の組合せは、不適切に治療されているすべての喘息患者の少なくとも50%をもたらしている。

【0009】

過少治療の同様の傾向は、アレルギー疾患に関連して存在し、ここで、薬剤は多くの一般的な状態を治療するのに利用できるが、明らかな副作用の観点で利用不足である。鼻炎、結膜炎および皮膚炎は、アレルギー成分を有しうるが、本来のアレルギーの非存在下でも生じうる。事実、このクラスの非アレルギー性状態は多くの場合、治療するのがより困難である。

30

【0010】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、世界人口の6%から8%を侵す一般的な疾患である。この疾患は潜在的に致死性であり、この状態由来の疾病率および死亡率は相当である。現在、COPDの進行を変えることができる薬理的治療は知られていない。

【0011】

言及されうる他の炎症性疾患には、

(a)肺線維症(これはCOPDより一般的でないが、深刻な予後不良を伴う重篤な疾患である。治癒的治療は存在しない);

(b)炎症性腸疾患(高い疾病率を有する疾患群。現在このような疾患の対症療法が利用できるのみである);

(c)関節リウマチおよび骨関節症(関節の能力障害となる一般的な炎症性疾患。このような状態の管理に利用できる治癒的な治療は現在なく、中程度に有効な対症療法があるのみである)

40

が含まれる。

【0012】

50

炎症は、疼痛の一般的な原因でもある。炎症性疼痛は、例えば、感染、手術または他の外傷などの多くの理由のために起きうる。さらに、いくつかの悪性腫瘍が患者の総体的症状を増大させる炎症成分を有することが知られている。

【 0 0 1 3 】

したがって、呼吸器疾患および/または炎症性疾患のための新規および/または代替治療は、上述の患者群のすべてに有益となる。特に、真のまたは知覚の副作用を伴わない炎症性疾患、特に喘息およびCOPDを治療することができる有効な抗炎症薬に対する現実的かつ実質的な満たされていない臨床上的要求がある。

【 0 0 1 4 】

本明細書における明らかに以前に公表された文書の列挙または検討は、必ずしもその文書が最新技術の一部であるか、または普通の一般的な知識であるとの承認としてとられるべきではない。

【 0 0 1 5 】

国際特許出願の国際公開第2005/092836号には、様々なピアリール化合物が開示されている。しかし、このような化合物は、有用なオピオイド受容体アンタゴニストであり、したがって、肥満症および糖尿病などの関連疾患の治療に有用であると記載されているのみである。

【 0 0 1 6 】

国際特許出願の国際公開第2007/113337号には、様々なピアリールスルホンアミドが開示されている。しかし、このような化合物は、高処理能スクリーニング試験における使用のための、タンパク質の有用な蛍光マーカーであると記載されているのみである。

【 0 0 1 7 】

国際特許出願の国際公開第2005/083081号には、ヌクレアーゼ阻害剤として有用であるピアリールスルホンアミドが開示されている。

【 0 0 1 8 】

国際特許出願の国際公開第2004/076640号には、アンギオジェニンおよびリボヌクレアーゼの阻害剤として有用であるピアリールスルホンアミド化合物が開示されている。

【 0 0 1 9 】

Kao, R.Y.Tら、P.Natl.Acad.Sci.USA、2002年、99(15)、10066～10071頁およびJenkins, J.L., Protein、2003年、50、81～93頁の両方には、アンギオジェニン阻害剤としての様々なピアリールスルホンアミドが開示されている。

【 0 0 2 0 】

米国特許第2,438,782号および米国特許第2,435,629号および英国特許第577,387号にはすべて、写真色素として、またはその合成において有用なピアリールスルホンアミドが開示されている。

【 0 0 2 1 】

最後に、Li, J.ら、Bioorg.Med.Chem., 2006年、14、2209～2224頁には、ヒトシクロフィリンAの阻害剤としてその称するところによれば有用である様々なピアリール化合物が開示されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 2 2 】

【 特許文献 1 】 国際公開第2005/092836号

【 特許文献 2 】 国際公開第2007/113337号

【 特許文献 3 】 国際公開第2005/083081号

【 特許文献 4 】 国際公開第2004/076640号

【 特許文献 5 】 米国特許第2,438,782号

【 特許文献 6 】 米国特許第2,435,629号

【 特許文献 7 】 英国特許第577,387号

【 非特許文献 】

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

【非特許文献 1】H.-E. ClaessonおよびS.-E. Dahlen、J. Internal Med. 245、205頁(1999年)

【非特許文献 2】Kao, R. Y. Tら、P. Natl. Acad. Sci. USA、2002年、99(15)、10066～10071頁

【非特許文献 3】Jenkins, J. L.、Protein、2003年、50、81～93頁

【非特許文献 4】Li, J.ら、Bioorg. Med. Chem.、2006年、14、2209～2224頁

【非特許文献 5】Molanderら、J. Org. Chem. 71、9198頁(2006年)

【非特許文献 6】Sheibley, F. E. および McNulty, J. S.、J. Org. Chem.、1956年; 21、171～173頁

【非特許文献 7】Takemiyaら、J. Am. Chem. Soc. 128、14800頁(2006年)

10

【非特許文献 8】B. M. Trost および I. Fleming による「Comprehensive Organic Synthesis」、Pergamon Press、1991年

【非特許文献 9】A. R. Katritzky、O. Meth-Cohn および C. W. Rees による「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」、Pergamon Press、1995年

【非特許文献 10】「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、T. W. Greene & P. G. M. Wutz、Wiley-Interscience(1999年)

【非特許文献 11】Mol. Pharmacol.、41、873～879頁(1992年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 2 4 】

20

従来技術のいずれにも LTC₄ シンターゼ阻害剤としての使用のための、したがって、炎症性疾患または呼吸器疾患の治療における使用のための 5,5'-メチレンビス(2-アミノ安息香酸)の誘導体の開示はない。

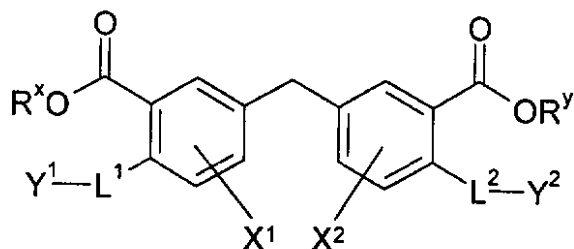
【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 5 】

本発明によれば、式 I の化合物

【 0 0 2 6 】

【化 1】



30

【 0 0 2 7 】

[式中、

Y¹ は、H または -Ar¹ を表し、

Y² は、H または -Ar² を表し、

40

ただし、Y¹ および Y² の少なくとも一方は H 以外であり、

X¹ および X² は、ハロ、-R^{3a}、-CN、-C(O)R^{3b}、-C(O)OR^{3c}、-C(O)N(R^{4a})R^{5a}、-N(R^{4b})R^{5b}、-N(R^{3d})C(O)R^{4c}、-N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}、-N(R^{3f})C(O)OR^{4e}、-N₃、-NO₂、-N(R^{3g})S(O)₂N(R^{4f})R^{5f}、-OR^{3h}、-OC(O)N(R^{4g})R^{5g}、-OS(O)₂R³ⁱ、-S(O)_mR^{3j}、-N(R^{3k})S(O)₂R^{3m}、-OC(O)R³ⁿ、-OC(O)OR^{3p}、-S(O)₂N(R^{4h})R^{5h} および -OS(O)₂N(R⁴ⁱ)R⁵ⁱ から選択される 1 個または複数の任意選択の置換基を独立して表し、

m は、0、1 または 2 を表し、

R^{3b} から R^{3h}、R^{3j}、R^{3k}、R³ⁿ、R^{4a} から R⁴ⁱ、R^{5a}、R^{5b}、R^{5d} および R^{5f} から R⁵ⁱ は、H または R^{3a} を独立して表し、または

R^{4a} および R^{5a}、R^{4b} および R^{5b}、R^{4d} および R^{5d}、R^{4f} および R^{5f}、R^{4g} および R^{5g}、R^{4h} およ

50

び R^{5h} または R^{4i} および R^{5i} の対のいずれかは、一緒に連結されて、3-から6-員環を形成してもよく、この環は、これらの置換基が必ず結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子(例えば、窒素または酸素)を任意選択で含み、この環は、F、Cl、=Oまたは R^{3a} によって任意選択で置換されており、

R^{3i} 、 R^{3m} および R^{3p} は、 R^{3a} を独立して表し、

R^{3a} は、上述のそれぞれの場合に、F、Cl、-CN、-N₃、=O、-OR^{6a}、-N(R^{6b})R^{7b}、-S(O)_nR^{6c}、-S(O)₂N(R^{6d})R^{7d}または-OS(O)₂N(R^{6e})R^{7e}から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されたC₁~₆アルキルを表し、

nは、0、1または2を表し、

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} および R^{6e} は、H、またはF、Cl、=O、-OR^{8a}、-N(R^{9a})R^{10a}もしくは-S(O)₂-M¹から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されたC₁~₆アルキルを独立して表し、

R^{7b} 、 R^{7d} および R^{7e} は、H、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CF₃、またはF、Cl、=O、-OR^{11a}、-N(R^{12a})R^{13a}もしくは-S(O)₂-M²から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されたC₁~₆アルキルを独立して表し、あるいは

R^{6b} および R^{7b} 、 R^{6d} および R^{7d} または R^{6e} および R^{7e} は、一緒に連結されて、3-から6-員環を形成してもよく、この環は、これらの置換基が必ず結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子(窒素または酸素など)を任意選択で含み、この環は、F、Cl、=Oまたは、=Oおよびフルオロから選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されたC₁~₃アルキルによって任意選択で置換されており、

M¹およびM²は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃または-N(R^{14a})R^{15a}を独立して表し、

R^{8a} および R^{11a} は、H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃または-CHF₂を独立して表し、

R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および R^{15a} は、H、-CH₃または-CH₂CH₃を独立して表し、

Ar¹およびAr²は、アリール基またはヘテロアリール基を独立して表し、これらの基の両方はAから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

Aは、上述のそれぞれの場合に、

I) どちらもBから選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

II) どちらもG¹および/もしくはZ¹から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているC₁~₈アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基

III) G¹基

を表し、

G¹は、上述のそれぞれの場合に、ハロ、シアノ、-N₃、-NO₂、-ONO₂または-A¹-R^{16a}を表し、

ここで、A¹は、単結合、または-C(O)A²-、-S-、-S(O)₂A³-、-N(R^{17a})A⁴-もしくは-OA⁵-から選択されるスペーサ基を表し、ここで:

A²は、単結合、-O-、-N(R^{17b})-または-C(O)-を表し、

A³は、単結合、-O-または-N(R^{17c})-を表し、

A⁴およびA⁵は、単結合、-C(O)-、-C(O)N(R^{17d})-、-C(O)O-、-S(O)₂-または-S(O)₂N(R^{17e})-を独立して表し、

Z¹は、上述のそれぞれの場合に、=O、=S、=NOR^{16b}、=NS(O)₂N(R^{17f})R^{16c}、=NCNまたは=C(H)NO₂を表し、

Bは、上述のそれぞれの場合に、

I) どちらもG²から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

II) どちらもG²および/もしくはZ²から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているC₁~₈アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基、または

III) G²基

を表し、

G²は、上述のそれぞれの場合に、ハロ、シアノ、-N₃、-NO₂、-ONO₂または-A⁶-R^{18a}を表

し、

ここで、 A^6 は、単結合、または $-C(O)A^7-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^8-$ 、 $-N(R^{19a})A^9-$ もしくは $-OA^{10}$ から選択されるスペーサ基を表し、ここで

A^7 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{19b})-$ または $-C(O)-$ を表し、

A^8 は、単結合、 $-O-$ または $-N(R^{19c})-$ を表し、

A^9 および A^{10} は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{19d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2N(R^{19e})-$ を独立して表し、

Z^2 は、上述のそれぞれの場合に、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{18b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{19f})R^{18c}$ 、 $=NCN$ または $=C(H)NO_2$ を表し、

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{19c} 、 R^{19d} 、 R^{19e} および R^{19f} は、

i) 水素、

ii) どちらも G^3 から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

iii) どちらも G^3 および/もしくは Z^3 から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基

から独立して選択され、または

R^{16a} から R^{16c} および R^{17a} から R^{17f} 、ならびに/あるいは R^{18a} から R^{18c} および R^{19a} から R^{19f} の任意の対は、例えば、同じまたは隣接する原子上に存在する場合、一緒に連結されて、それらもしくは他の関連原子と、1から3個のヘテロ原子および/もしくは1から3個の二重結合を任意選択で含むさらなる3-から8-員環を形成することができ、この環は G^3 および/もしくは Z^3 から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

G^3 は、上述のそれぞれの場合に、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ または $-A^{11}-R^{20a}$ を表し、

ここで、 A^{11} は、単結合、または $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^{13}-$ 、 $-N(R^{21a})A^{14}-$ もしくは $-OA^{15}-$ から選択されるスペーサ基を表し、ここで

A^{12} は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{21b})-$ または $-C(O)-$ を表し、

A^{13} は、単結合、 $-O-$ または $-N(R^{21c})-$ を表し、

A^{14} および A^{15} は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{21d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2N(R^{21e})-$ を独立して表し、

Z^3 は、上述のそれぞれの場合に、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{20b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{21f})R^{20c}$ 、 $=NCN$ または $=C(H)NO_2$ を表し、

R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} および R^{21f} は、

i) 水素、

ii) どちらもハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22a})R^{23a}$ 、 $-OR^{22b}$ および $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルまたはヘテロシクロアルキル基、ならびに

iii) どちらもハロ、($=O$ 、フルオロおよびクロロから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている) $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22c})R^{23b}$ および $-OR^{22d}$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基

から独立して選択され、あるいは

R^{20a} から R^{20c} および R^{21a} から R^{21f} の任意の対は、例えば、同じまたは隣接する原子上に存在する場合、一緒に連結されて、それらもしくは他の関連原子と、1から3個のヘテロ原子および/または1もしくは2個の二重結合を任意選択で含むさらなる3-から8-員環を形成することができ、この環は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22e})R^{23c}$ 、 $-OR^{22f}$ および $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

L^1 は $-N(R^w)A^{19}-$ を表し、

L^2 は $-N(R^z)A^{20}-$ を表し、

A^{19} は、単結合、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表し、

10

20

30

40

50

A^{20} は、単結合、 $-C(O)N(R^z)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表し、

ただし、 A^{19} が $-S(O)_2-$ を表す場合、 Y^1 は Ar^1 を表し、 A^{20} が $-S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 は Ar^2 を表し、

R^x 、 R^y 、 R^w および R^z は、本明細書に用いられるそれぞれの場合、H、 $C_1 \sim 14$ アルキル(ハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{24a})R^{25a}$ 、 $-OR^{24b}$ 、 $=O$ 、アリールおよびヘテロアリール(この後者の2つの基は、ハロ、(フルオロ、クロロおよび $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている) $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{24c})R^{25b}$ および $-OR^{24d}$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)を独立して表し、

R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{22c} 、 R^{22d} 、 R^{22e} 、 R^{22f} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、 R^{24a} 、 R^{24b} 、 R^{24c} 、 R^{24d} 、 R^{25a} および R^{25b} は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、この後者の基は、フルオロ、クロロもしくは $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている]

10

または薬学的に許容されるそれらの塩

[さらにただし、 X^1 および X^2 が存在せず、

(a) R^x および R^y が、Hまたはメチルを独立して表し、 L^1 および L^2 がどちらも $-N(H)-CH_2-$ を表す場合、 Ar^1 および Ar^2 はどちらも非置換フェニルを表すことはなく、

(b) R^x および R^y が、H、もしくは非置換フェニルによって任意選択で置換されたメチルを独立して表すか、または R^x および R^y の一方がHを表し、他方がメチルを表し、 L^1 および L^2 がどちらも $-N(H)-S(O)_2-$ を表す場合、 Ar^1 および Ar^2 はどちらも4-メチルフェニルを表すことはなく、

20

(c) R^x および R^y がどちらもHを表し、 L^1 および L^2 がどちらも $-N(H)-S(O)_2-$ を表す場合、 Ar^1 および Ar^2 はどちらも1-ヒドロキシナフチルを表すことはない]

が提供され、

これらの化合物および塩は、以後「本発明の化合物」と称される。

【発明を実施するための形態】

【0028】

薬学的に許容される塩には、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。このような塩は、従来の手段、例えば、式Iの化合物の遊離酸または遊離塩基の形態と、1種または複数の当量の適当な酸または塩基とを、任意選択で、塩が溶解しない溶媒、または媒体中で反応させ、その後、標準技術(例えば、真空中で、凍結乾燥によってまたはろ過によって)を用いて、前記溶媒、または前記媒体を除去することによって形成されうる。塩は、例えば、適切なイオン交換樹脂を用いて、塩の形態にある本発明の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによっても調製されうる。

30

【0029】

本発明の化合物は、二重結合を含んでもよく、したがって、それぞれの個々の二重結合についてE(entgegen)およびZ(zusammen)幾何異性体として存在してもよい。このような異性体およびそれらの混合物はすべて、本発明の範囲に含まれる。

【0030】

本発明の化合物は、互変異性を示してもよい。互変異性形態およびそれらの混合物はすべて、本発明の範囲に含まれる。

40

【0031】

本発明の化合物は、1種または複数の不斉炭素原子を含んでもよく、したがって、光学異性および/またはジアステレオ異性を示してもよい。ジアステレオマーは、従来の技術、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶を用いて分離されうる。種々の立体異性体は、従来の、例えば、分別結晶またはHPLCの技術を用いて、化合物のラセミ混合物または他の混合物の分離によって単離されうる。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化またはエピマー化を引き起こさない条件下、適切な光学活性出発物質の反応(すなわち、「キラルプール」法)によって、適当な出発物質と、適切な段階でその後除去することができる「キラル補助基」との反応によって、例えば、ホモキラル酸を用いて誘導体化し(すなわち、動的分解を含めた分解)、その後クロマトグラフィーなどの従来の手段によるジア

50

ステレオマー誘導体の分離によって、またはすべて当業者に知られている条件下で適切なキラル試薬もしくはキラル触媒との反応によって作製されうる。すべての立体異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0032】

特に断りのない限り、本明細書において定義される $C_1 - q$ アルキル基(ここで、 q はその範囲の上限である)は、直鎖または、十分な数(すなわち、必要に応じて、最小限2または3)の炭素原子が存在する場合、分枝鎖、および/もしくは環状($C_3 - q$ -シクロアルキル基を形成するために)であってもよい。このようなシクロアルキル基は、単環式または二環式であってもよく、さらに架橋されていてもよい。さらに、十分な数(すなわち、最小限4)の炭素原子が存在する場合、このような基は部分環状であってもよい。このようなアルキル基は、飽和であってもよくまたは、十分な数(すなわち、最小限2)の炭素原子が存在する場合、不飽和(例えば、 $C_2 - q$ アルケニル基または $C_2 - q$ アルキニル基を形成する)であってもよい。

10

【0033】

本明細書で用いられる場合、「ハロ」という用語には、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードが含まれる。

【0034】

言及されうるヘテロシクロアルキル基には、環系における少なくとも1個(例えば、1から4個)の原子が炭素以外(すなわち、ヘテロ原子)であり、かつ環系の原子の総数が3から12個(例えば、5から10個)である非芳香族単環式および二環式ヘテロシクロアルキル基(それらの基はさらに架橋されていてもよい)が含まれる。さらに、このようなヘテロシクロアルキル基は、例えば、 $C_2 - q$ ヘテロシクロアルケニル(q は範囲の上限である)または $C_7 - q$ ヘテロシクロアルキニル基を形成する、1つまたは複数の二重結合および/または三重結合を含んで飽和または不飽和であってもよい。言及されうる $C_2 - q$ ヘテロシクロアルキル基には、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロリル(2,5-ジヒドロピロリルを含む)、ジオキサニル(1,3-ジオキサニルを含む)、ジオキサニル(1,3-ジオキサニルおよび1,4-ジオキサニルを含む)、ジチアニル(1,4-ジチアニルを含む)、ジチオラニル(1,3-ジチオラニルを含む)、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3-スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロピリジニルおよび1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル)、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル(1,3,5-トリチアニルを含む)、トロパニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適切な場合に、ヘテロ原子を含む環系中の任意の原子上に位置してよい。さらに、置換基が別の環式化合物である場合、環式化合物は、ヘテロシクロアルキル基上の単一の原子によって結合されていてもよく、いわゆる「スピロ」化合物を形成する。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、(適切な場合に)ヘテロ原子(例えば、窒素原子)、または環系の一部として存在しうる任意の縮合炭素環式環上の原子を含む環系中の任意の原子を介していてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、N-またはS-酸化形態であってもよい。

20

30

40

【0035】

疑いを避けるために、「二環式」という用語(例えば、ヘテロシクロアルキル基の文脈で用いられる場合)は、2つの環系の第2の環が第1の環の2個の隣接する原子間で形成される基を指す。「架橋される」という用語(例えば、ヘテロシクロアルキル基の文脈で用いられる場合)は、2個の非隣接原子がアルキレン鎖またはヘテロアルキレン鎖(適宜)のいずれかで連結されている単環式または二環式の基を指す。

【0036】

50

言及されうるアリール基には、 $C_6 \sim 14$ (例えば、 $C_6 \sim 13$ (例えば、 $C_6 \sim 10$)) アリール基が含まれる。このような基は、単環式または二環式であっても、6~14個の環炭素原子を有してもよく、ここで、少なくとも1つの環は芳香族である。 $C_6 \sim 14$ アリール基には、フェニル、ナフチルなど、例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルおよびフルオレニルが含まれる。アリール基の結合点は、環系の任意の原子を介していてもよい。しかし、アリール基が二環式または三環式である場合、それらは芳香族環を介して分子の残りと連結される。

【0037】

言及されうるヘテロアリール基には、5から14(例えば、10)員を有するものが含まれる。このような基は、単環式、二環式または三環式であってもよく、ただし、環の少なくとも1つは芳香族であり、ここで、環系における少なくとも1(例えば、1から4)個の原子は炭素以外(すなわち、ヘテロ原子)である。言及されうるヘテロ環式基には、オキサゾロピリジル(オキサゾロ[4,5-b]ピリジル、オキサゾロ[5,4-b]ピリジルならびに、特に、オキサゾロ[4,5-c]ピリジルおよびオキサゾロ[5,4-c]ピリジルを含む)、チアゾロピリジル(チアゾロ[4,5-b]ピリジル、チアゾロ[5,4-b]ピリジルおよび、特に、チアゾロ[4,5-c]ピリジルおよびチアゾロ[5,4-c]ピリジルを含む)、好ましくは、ベンゾチアジアゾリル(2,1,3-ベンゾチアジアゾリルを含む)、イソチオクロマニルおよび、より好ましくは、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキソリル(1,3-ベンゾジオキソリルを含む)、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル(2,1,3-ベンゾオキサジアゾリルを含む)、ベンゾオキサジニル(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニルを含む)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル(2,1,3-ベンゾセレナジアゾリルを含む)、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジル(イミダゾ[4,5-b]ピリジル、イミダゾ[5,4-b]ピリジルおよび、好ましくは、イミダゾ[1,2-a]ピリジルを含む)、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアジオリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル(1,6-ナフチリジニルまたは、好ましくは、1,5-ナフチリジニルおよび1,8-ナフチリジニルを含む)、オキサジアゾリル(1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルを含む)、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルおよび5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニルを含む)、テトラヒドロキノリニル(1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルおよび5,6,7,8-テトラヒドロキノリニルを含む)、テトラゾリル、チアジアゾリル(1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-チアジアゾリルを含む)、チアゾリル、チオクロマニル、チエニル、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリルおよび1,3,4-トリアゾリルを含む)などが含まれる。ヘテロアリール基上の置換基は、適切な場合に、ヘテロ原子を含む環系中の任意の原子上に位置してもよい。ヘテロアリール基の結合点は、(適切な場合に)ヘテロ原子(例えば、窒素原子)を含む環系中の任意の原子、または環系の一部として存在しうる任意の縮合炭素環式環上の原子を介してもよい。ヘテロアリール基は、N-またはS-酸化形態であってもよい。

【0038】

言及されうるヘテロ原子には、リン、ケイ素、ホウ素、テルル、セレンならびに、好ましくは、酸素、窒素および硫黄が含まれる。

【0039】

疑いを避けるために、本発明の化合物における2個以上の置換基の同一性が同じであってもよい場合、それぞれの置換基の実際の同一性は決して相互依存していない。例えば、 X^1 および X^2 がどちらも R^{3a} 、すなわち、先に定義されたように任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す場合、問題のアルキル基は同じであっても異なってもよい。同様に

10

20

30

40

50

、基が本明細書で定義されたとおりの1個を超える置換基で置換されている場合、それらの個々の置換基の同一性は、相互依存しているとみなされるべきではない。例えば、 X^1 が2個の任意選択の置換基- R^{3a} および- $C(O)R^{3b}$ (ここで、 R^{3b} は R^{3a} を表す)を表す場合、2個の R^{3a} 基の同一性は相互依存しているとみなされるべきではない。同様に、 Ar^1 が例えば、 $C_1 - 8$ アルキルに加えて G^1 (この前者の基は G^1 で置換されている)で置換されたアリール基を表す場合、2個の G^1 基の同一性は、相互依存しているとみなされるべきではない。

【0040】

疑いを避けるために、 X^1 および X^2 は、1から3個の任意選択の(すなわち、 X^1 および X^2 は存在していなくてもよい)置換基を表し、これらは、 X^1 および/または X^2 (適宜)が結合しているベンゼン環の3個のフリーの位置の任意の1つに結合しうる。

10

【0041】

疑いを避けるために、「 R^{4a} から R^{4i} 」などの用語が本明細書で用いられる場合、これは、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 、 R^{4h} および R^{4i} を包括的に意味することが当業者によって理解されるであろう。

【0042】

疑いを避けるために、「 R^{16a} から R^{16c} および R^{17a} から R^{17f} ...の任意の対と一緒に連結されうる」ことが本明細書で述べられる場合、 R^{16a} 、 R^{16b} または R^{16c} の任意の1つが、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} または R^{17f} の任意の1つと一緒に連結されて本明細書で先に定義されたとおりの環を形成することを意味する。例えば、 R^{16a} および R^{17b} (すなわち、 G^1 基が、 G^1 が- A^1-R^{16a} を表して存在する場合、 A^1 は- $C(O)A^2$ を表し、 A^2 は- $N(R^{17b})$ -を表す)、または R^{16c} および R^{17f} は、それらが必ず結合している窒素原子と一緒に連結されて、先に定義されたとおりの環を形成しうる。

20

【0043】

言及されうる本発明のさらなる化合物には、

X^1 または X^2 が- $N(R^{3d})C(O)R^{4c}$ を表し、 R^{4c} が R^{3a} を表す場合、 R^{3a} はF、Cl、-CN、- N_3 、=O、- OR^{6a} 、- $N(R^{6b})R^{7b}$ 、- $S(O)_nR^{6c}$ 、- $S(O)_2N(R^{6d})R^{7d}$ または- $OS(O)_2N(R^{6e})R^{7e}$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換された直鎖または分枝鎖の $C_1 - 6$ アルキル基を表し、

X^1 および X^2 は、ハロ、- R^{3a} 、-CN、- $C(O)R^{3b}$ 、- $C(O)OR^{3c}$ 、- $C(O)N(R^{4a})R^{5a}$ 、- $N(R^{4b})R^{5b}$ 、- $N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}$ 、- $N(R^{3f})C(O)OR^{4e}$ 、- N_3 、- NO_2 、- $N(R^{3g})S(O)_2N(R^{4f})R^{5f}$ 、- OR^{3h} 、- $OC(O)N(R^{4g})R^{5g}$ 、- $OS(O)_2R^{3i}$ 、- $S(O)_mR^{3j}$ 、- $N(R^{3k})S(O)_2R^{3m}$ 、- $OC(O)R^{3n}$ 、- $OC(O)OR^{3p}$ 、- $S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$ および- $OS(O)_2N(R^{4i})R^{5i}$ から選択される1個または複数の任意選択の置換基を独立して表す

30

ものが含まれる。

【0044】

言及されうる本発明の化合物には、

例えば、 L^1 が- $N(R^w)A^{19}$ -を表し、または L^2 が- $N(R^z)A^{20}$ -を表し、 A^{19} および A^{20} が単結合を独立して表し、ならびに/あるいは R^w および R^z がHを独立して表す場合;

Y^1 または Y^2 (適宜)はベンズイミダゾリル(例えば、イミダゾリル部分を介して L^1 または L^2 基に結合しているもの、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル)基を表さず、

40

Y^1 または Y^2 がヘテロアリールを表す場合、これは好ましくは、1、3もしくは4個の窒素ヘテロ原子、1もしくは2個の酸素ヘテロ原子および/または1個の硫黄原子からなる1から4個のヘテロ原子を含む単環式ヘテロアリール基または二環式ヘテロアリール基であり、例えば、二環式ヘテロアリール基は、1個の窒素、酸素または硫黄ヘテロ原子を含んでもよく(これらのすべては、Aから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている);

Y^1 または Y^2 が多環式(例えば、二環式)ヘテロアリール基を表す場合、これは好ましくは、ヘテロ原子を含む環を介して L^2 または L^3 基に結合しておらず、

Y^1 および/または Y^2 (適宜)は、アリールまたは5-もしくは6-員の単環式環を表す(これらのすべてはAから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)

50

ものが含まれる。

【0045】

本発明の好ましい化合物には、 R^x 、 R^y 、 R^w および R^z が、H、 $C_1 \sim 10$ (例えば、 $C_1 \sim 8$)アルキル(ハロ、-CN、 $-N(R^{24a})R^{25a}$ 、 $-OR^{24b}$ または $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換された)を独立して表すものが含まれる。

【0046】

言及されうる本発明の化合物には、 A^{19} が $-C(O)N(R^w)-$ を表し、 A^{20} が $-C(O)N(R^z)-$ を表すものが含まれる。好ましいこのような化合物には、 R^w および R^z が(それぞれの存在において)両方Hであるものが含まれる。

【0047】

また言及されうる本発明の化合物には、 A^{19} および A^{20} の両方が単結合を表すものが含まれる。

【0048】

言及されうる本発明の他の化合物には、

(a) A^{19} は $-C(O)N(R^w)-$ を表さず、 A^{20} は $-C(O)N(R^z)-$ を表さず(例えば、 A^{19} は $-C(O)N(H)-$ を表さず、 A^{20} は $-C(O)N(R^z)-$ を表さない)、

(b) A^{19} および A^{20} はどちらも単結合を表すことはない

ものが含まれる。

【0049】

この点において、言及されうる本発明の化合物には、

(i) A^{19} は $-C(O)N(R^w)-$ を表し、 A^{20} は $-C(O)N(R^z)-$ を表し、ここで、 R^w および R^z の少なくとも一方は、 $C_1 \sim 14$ アルキル(ハロ、-CN、 $-N(R^{24a})R^{25a}$ 、 $-OR^{24b}$ 、 $=O$ 、アリーールおよびヘテロアリーール(この後者の2個の基は、ハロ、(フルオロ、クロロおよび $=O$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている) $C_1 \sim 14$ アルキル、 $-N(R^{24c})R^{25b}$ および $-OR^{24d}$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)を表し、

(ii) A^{19} は $-C(O)N(R^w)-$ を表し、 A^{20} は、単結合、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表し、

(iii) A^{20} は $-C(O)N(R^z)-$ を表し、 A^{19} は、単結合、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表し、

(iv) A^{19} は単結合を表し、 A^{20} は、 $-C(O)N(R^z)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表し、および

(v) A^{20} は単結合を表し、 A^{19} は、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表す

ものが含まれる。

【0050】

言及されうる本発明のさらなる化合物には、

M^1 および M^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ または $-N(R^{14a})R^{15a}$ を独立して表し、

R^{8a} および R^{11a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CF_3$ を独立して表す

ものが含まれる。

【0051】

本発明の好ましい化合物には、

X^1 および X^2 は、ハロ(例えば、クロロ)、 R^{3a} および $-OR^{3h}$ から選択される1個または複数の任意選択の置換基を独立して表し、

X^1 および X^2 は同じであり(すなわち、それらはどちらも不在であるかまたは、存在する場合、 X^1 および X^2 は同じ置換基を表す)；

R^{4e} は R^{3a} を表し、

R^{4a} および R^{5a} 、 R^{4b} および R^{5b} 、 R^{4d} および R^{5d} 、 R^{4f} および R^{5f} 、 R^{4g} および R^{5g} 、 R^{4h} および R^{5h} または R^{4i} および R^{5i} の対のいずれかが一緒に連結される場合、それらは、Cl、 $=O$ または、好ましくは、Fもしくは R^{3a} によって任意選択で置換された5-または6-員環を形成し、

R^{3c} および R^{3j} は、 R^{3a} を独立して表し、

R^{3a} は、Cl、 $-N_3$ 、 $=O$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ および、好ましくは、Fおよび $-OR^{6a}$ から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ (例えば、 $C_1 \sim 4$)アルキルを表

10

20

30

40

50

し、

mおよびnは、2を独立して表し、

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} および R^{6e} は、Hまたは、1個もしくは複数のフルオロ原子によって任意選択で置換された $C_1 \sim 3$ アルキルを独立して表し、

R^{7b} 、 R^{7d} および R^{7e} は、H、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$ または1個もしくは複数のフルオロ原子によって任意選択で置換された $C_1 \sim 3$ アルキルを独立して表すか、あるいは関連する対(すなわち、 R^{6b} および R^{7b} 、 R^{6d} および R^{7d} または R^{6e} および R^{7e})は本明細書で定義されたように一緒に連結され、

R^{6b} および R^{7b} 、 R^{6d} および R^{7d} または R^{6e} および R^{7e} と一緒に連結される場合、それらはF、Cl、=Oまたは $-CH_3$ によって任意選択で置換された5-または6-員環を形成し、

M^1 および M^2 は、 $-CH_3$ または $-CF_3$ を独立して表し、

R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および R^{15a} は、Hまたは $-CH_3$ を独立して表し、

Aは、Bによって任意選択で置換されたアリール(例えば、フェニル); G^1 および/または Z^1 によって任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル;あるいは G^1 を表し、

G^1 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ または $-A^1-R^{16a}$ を表し、

A^1 は、 $-C(O)A^2$ 、 $-N(R^{17a})A^4$ または $-OA^5$ を表し、

A^2 は、単結合または $-O-$ を表し、

A^4 は、 $-C(O)N(R^{17b})-$ 、 $-C(O)O-$ または、より好ましくは、単結合もしくは $-C(O)-$ を表し

A^5 は、 $-C(O)-$ または、好ましくは、単結合を表し、

Z^1 は、 $=NOR^{16b}$ 、 $=NCN$ または、好ましくは、 $=O$ を表し、

Bは、 G^2 によって任意選択で置換されたアリール(例えば、フェニル); G^2 および/または Z^2 によって任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル;あるいは、好ましくは G^2 を表し、

G^2 は、シアノまたは、より好ましくは、ハロ、 $-NO_2$ もしくは $-A^6-R^{18a}$ を表し、

A^6 は、単結合、 $-N(R^{19a})A^9$ または $-OA^{10}$ を表し、

A^9 は、 $-C(O)N(R^{19d})-$ 、 $-C(O)O-$ または、より好ましくは、単結合もしくは $-C(O)-$ を表し

A^{10} は、単結合を表し、

Z^2 は、 $=NOR^{18b}$ 、 $=NCN$ または、より好ましくは、 $=O$ を表し、

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{19c} 、 R^{19d} 、 R^{19e} および R^{19f} は、水素、アリール(例えば、フェニル)もしくはヘテロアリール(この後者の2つの基は、 G^3 によって任意選択で置換されている)または $C_1 \sim 6$ (例えば、 $C_1 \sim 4$)アルキル(G^3 および/または Z^3 によって任意選択で置換されている)から独立して選択されるか、または関連する対は先に定義されたように一緒に連結され;

R^{16a} から R^{16c} および R^{17a} から R^{17f} 、または R^{18a} から R^{18c} および R^{19a} から R^{19f} の任意の対と一緒に連結される場合、それらは、 G^3 および/または Z^3 から選択される1個または複数(例えば、1または2個)の置換基によって任意選択で置換された5-または6-員環を形成し、

G^3 は、ハロまたは $-A^{11}-R^{20a}$ を表し、

A^{11} は、単結合または $-OA^{15}$ を表し、

A^{15} は、単結合を表し、

Z^3 は、 $=O$ を表し、

R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} および R^{21f} は、Hまたは1個もしくは複数のハロ(例えば、フルオロ)原子によって任意選択で置換された $C_1 \sim 3$ (例えば、 $C_1 \sim 2$)アルキル(例えば、メチル)から独立して選択されるか、あるいは関連する対は本明細書で定義されたように一緒に連結され;

R^{20a} から R^{20c} および R^{21a} から R^{21f} の任意の対と一緒に連結される場合、それらは、ハロおよび $C_1 \sim 2$ アルキル(例えば、メチル)から選択される1個または複数(例えば、1または2個)の置換基によって任意選択で置換された5-または6-員環を形成し、

R^x 、 R^y 、 R^w および R^z は、Hまたは、例えば、1個もしくは複数のハロ(例えば、フルオロ)

10

20

30

40

50

基で、本明細書で定義されたように任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ (例えば、 $C_1 \sim 3$)アルキルを独立して表し、

R^x および R^y は、同じであり、

R^w および R^z は、同じであり、

R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{22c} 、 R^{22d} 、 R^{22e} 、 R^{22f} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、 R^{24a} 、 R^{24b} 、 R^{24c} 、 R^{24d} 、 R^{25a} および R^{25b} は、水素あるいは、=Oまたは、より好ましくは、1個もしくは複数のフルオロ原子によって任意選択で置換された $C_1 \sim 2$ アルキルを独立して表す

ものが含まれる。

【0052】

Ar^1 および Ar^2 が表しうる好ましいアリールおよびヘテロアリール基には、任意選択で置換された(すなわち、Aで)、フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル(例えば、チエン-2-イルまたはチエン-3-イル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリルまたは4-イミダゾリル)、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル)、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、および/またはベンゾジオキサニルの基が含まれる。好ましい値(value)には、任意選択で置換されたチエニル、チアゾリルもしくはピリジルまたは、より好ましくは、任意選択で置換されたナフチル(例えば、1-ナフチルまたは2-ナフチル)もしくはフェニルが含まれる。

【0053】

Ar^1 および Ar^2 基上の好ましい置換基には、

ハロ(例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ)；

シアノ；

$-NO_2$ ；

$C_1 \sim 6$ アルキル(このアルキル基は、環状(例えば、シクロヘキシル)、部分環状、不飽和または、好ましくは、直鎖もしくは分枝鎖(例えば、 $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチルまたは、好ましくは、メチル)であってもよく、これらのすべては、1個または複数のハロ(例えば、フルオロ)基によって任意選択で置換されている(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチルまたは、好ましくは、トリフルオロメチルを形成するために))；

ヘテロシクロアルキル(例えば、5-または6-員のヘテロシクロアルキル基、例えば、モルホリニル(例えば、4-モルホリニル)、ピペラジニル(例えば、4-ピペラジニル)またはピペリジニル(例えば、1-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)またはピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル)を形成するために、好ましくは、窒素原子および任意選択でさらなる窒素または酸素原子を含み、これらのヘテロシクロアルキル基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル(例えば、メチル)および=Oから選択される1個または複数(例えば、1または2個)の置換基によって任意選択で置換されている)；

$-OR^{26}$ ；

$-C(O)OR^{26}$ ；

$-C(O)R^{26}$ ；および

$-N(R^{26})R^{27}$

が含まれ、

ここで、 R^{26} および R^{27} は、上述されるそれぞれの場合に、1個もしくは複数のハロまたは $C_1 \sim 3$ (例えば、 $C_1 \sim 2$)アルキル基(このアルキル基は、1個または複数のハロ(例えば、フルオロ)原子によって任意選択で置換されている)によって任意選択で置換されたアリール(例えば、フェニル)または、より好ましくは、Hもしくは $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、(例えば、トリフルオロメチル基を形成するために)1個または複数のハロ(例えば、フルオロ)

基によって任意選択で置換された基 $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチルまたは、好ましくは、メチルもしくはイソプロピル)を独立して表す。

【0054】

本発明の好ましい化合物(特に、 A^{19} および A^{20} の両方が単結合を表すそれらの化合物における)には、

Y^1 および Y^2 は、Hを独立して(すなわち、いずれか一方または、より好ましくは、両方が)表さず、

Ar^1 および Ar^2 が置換されている場合、それらは好ましくは、本明細書で定義されたとおりの1から3個(例えば、1または2個)の置換基で置換されており、

Aは、 G^1 または、1個もしくは複数の G^1 基によって(例えば、フルオロなどのハ口によって)任意選択で置換された $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、*t*-ブチルまたはメチル)を表し、

G^1 は、ハ口(例えば、FまたはCl)または $-A^1-R^{16a}$ を表し、

A^1 は、単結合、またはより好ましくは、 $-C(O)A^2$ -もしくは $-OA^5$ -を表し、

A^2 は、 $-O$ -を表し、

A^5 は、単結合を表し、

R^{16a} は、アリール(例えば、フェニル)もしくはヘテロアリール(これらの両方は、1個もしくは複数の G^3 基あるいは、より好ましくは、Hまたは1個もしくは複数の G^3 (例えば、フルオロ)置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、シクロヘキシルまたは、より好ましくは、 $C_1 \sim 2$ アルキル)によって任意選択で置換されている)を表し、

G^3 は、フルオロまたは $-A^{11}-R^{20a}$ を表し、

X^1 および X^2 は、ハ口(例えば、クロロ)を独立して表すか、または存在せず、

X^1 および X^2 の一方または両方が存在する場合、それらは本明細書で定義されたとおりの2個または、好ましくは1個の置換基を独立して表し、

X^1 および X^2 が存在する場合、それらは、好ましくは式Iの化合物における $-N(R^Z)-Y^1$ または $-N(R^W)-Y^2$ 置換基に対して1位に結合した、1個の置換基(本明細書で定義されたとおりの)を表し、

Ar^1 および Ar^2 は、本明細書で定義されたように任意選択で置換されたフェニルまたはナフチルを独立して表し、

Ar^1 および Ar^2 がフェニル基を表す場合、これは非置換であるかまたは本明細書で定義されたとおりの1個の置換基もしくは2個の置換基で(例えば、2,3-、3,5-、3,4-または2,4-置換型を形成するために)置換されていてよく、

Ar^1 または Ar^2 がナフチルを表す場合、これは好ましくは非置換であり、

Ar^1 および Ar^2 は同じであり、

R^X および R^Y はHを独立して表し、

R^W および R^Z は、Hまたは $C_1 \sim 3$ (例えば、 $C_1 \sim 2$)アルキル(例えば、*n*-プロピルまたは、より好ましくは、メチル)を独立して表し、これらの基は、メチルなどの $C_1 \sim 3$ アルキルによって任意選択で置換されたフェニル基によって任意選択で置換されていてよい

ものが含まれる。

【0055】

Ar^1 および Ar^2 基上の特に好ましい置換基(特に、 A^{19} および A^{20} が単結合を表すそれらの化合物における)には、例えば、シクロヘキシルまたは、より好ましくは、ハ口(例えば、クロロ、フルオロまたはプロモ)、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、*t*-ブチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ もしくは $-O$ -イソプロピルの置換基から選択される1個または複数の置換基が含まれる。

【0056】

上述の選択に加えて、本発明の好ましい化合物(特に、 A^{19} および A^{20} の両方が $-C(O)N(H)$ -を表すか、あるいは A^{19} または A^{20} の一方が $-C(O)N(H)$ -を表し、および他方が単結合を表し、ならびに Y^1 および/または Y^2 (適宜)がHを表すそれらの化合物における)には、

Ar^1 および Ar^2 が置換されている場合、それらは好ましくは、本明細書で定義されたとおりの1から3個(例えば、2個または、より好ましくは、1個)の置換基で置換されており、

Aは、 G^1 または、1個もしくは複数の G^1 基(例えば、フルオロなどのハ口)によって任意選

10

20

30

40

50

択で置換された $C_1 \sim 3$ アルキル(例えば、メチル)を表し、

G^1 は、ハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)、シアノ、 $-NO_2$ または $-A^1-R^{16a}$ を表し、

A^1 は、 $-C(O)A^2$ -または $-OA^5$ -を表し、

A^2 および A^5 は単結合を独立して表し、

R^{16a} は、 $C_1 \sim 4$ (例えば、 $C_1 \sim 2$)アルキル(例えば、 n -ブチルまたはメチル)またはアリール(例えば、フェニル)もしくはヘテロアリール基(これらの後者の2個は、1個または複数の G^3 基によって任意選択で置換されている)を表し、

Ar^1 および Ar^2 は、本明細書で定義されたように任意選択で置換されたフェニルを独立して表す

ものも含まれる。

10

【0057】

Ar^1 および Ar^2 基上の特に好ましい置換基(特に、 A^{19} および A^{20} の両方が $-C(O)N(H)-$ を表すか、または A^{19} もしくは A^{20} の一方が $-C(O)N(H)-$ を表し、他方が単結合を表し、ならびに Y^1 および/もしくは Y^2 (適宜)がHを表すそれらの化合物における)には、例えば、ハロ(例えば、クロロ、フルオロまたはブロモ)、シアノ、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$ - n -ブチルおよび $-O$ -フェニル(すなわち、フェノキシ)から選択される1個または複数の置換基が含まれる。

【0058】

本発明の好ましい化合物には、 A^{19} および/または A^{20} が $-CH_2-$ あるいは、より好ましくは、単結合、または $-C(O)N(R^w)-$ もしくは $-C(O)N(R^z)-$ (適宜)を表すものが含まれる。

20

【0059】

言及されうる本発明の化合物には、 A^{19} および A^{20} がどちらも同じであるものが含まれる。言及されうる本発明の他の化合物には、 A^{19} または A^{20} の一方が $-S(O)_2-$ を表し、他方が $-C(O)N(R^w)-$ もしくは $-C(O)N(R^z)-$ (適宜)を表すものが含まれる。

【0060】

言及されうる本発明の化合物(特に、 A^{19} および A^{20} の両方が $-S(O)_2-$ を表すそれらの化合物における)には、

Ar^1 および Ar^2 が置換されている場合、それらは好ましくは、本明細書で定義されたとおりの1から2個の置換基で置換されており、

A は G^1 または、1個もしくは複数(例えば、3個)の G^1 基(例えば、フルオロなどのハロ)によって任意選択で置換された $C_1 \sim 4$ アルキル(好ましくは、 n -ブチルまたはメチル)を表し、

30

G^1 は、ハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)、シアノ、 $-NO_2$ または $-A^1-R^{16a}$ を表し、

A^1 は、単結合、 $-N(R^{17a})A^4$ 、 $-C(O)A^2$ -または $-O-A^5$ -を表し、

A^2 は $-O-$ を表し、

A^4 は、 $-C(O)-$ または単結合を表し、

A^5 は、単結合を表し、

R^{16a} は、Hまたは、1個もしくは複数(例えば、3個)の G^3 (例えば、フルオロ)置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim 4$ アルキル(例えば、 $C_1 \sim 2$ アルキル)を表し、

R^{17a} はHを表し、

40

Ar^1 および Ar^2 は、本明細書で定義されたように任意選択で置換されたフェニルまたはナフチル(後者は好ましくは非置換である)を独立して表す

ものも含まれる。

【0061】

Ar^1 および Ar^2 基上の特に好ましい置換基(特に、 A^{19} および A^{20} が $-S(O)_2-$ を表すそれらの化合物における)には、例えば、ハロ(例えば、クロロまたはフルオロ)、シアノ、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)-C(O)CH_3$ 、 $-n$ -ブチルおよび $-O$ - n -ブチルから選択される1個または複数の置換基が含まれる。

【0062】

言及されうる本発明の化合物(特に、 A^{19} および A^{20} の両方が $-CH_2-$ を表すそれらの化合物

50

における)には、

Ar^1 および Ar^2 が置換されている場合、それらは好ましくは、本明細書で定義されたとおりの1から2個の置換基で置換されており、

Aは、 G^1 または、 $C_1 \sim 4$ アルキル(好ましくは、メチル、これは1個または複数(例えば、3個)の G^1 基(例えば、フルオロなどのハロ)によって任意選択で置換されている)を表し、

G^1 は、ハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)または $-A^1-R^{16a}$ を表し、

A^1 は、 $-O-A^5$ -を表し、

A^5 は、単結合を表し、

R^{16a} は、1個または複数(例えば、3個)の G^3 基(例えば、フルオロまたは $-A^{11}-R^{20a}$)によって任意選択で置換された $C_1 \sim 4$ アルキル(好ましくは、 $C_1 \sim 2$ アルキル)を表し、

A^{11} は、単結合を表し、

R^{20a} は、アリール(例えば、フェニル)を表し、

Ar^1 および Ar^2 は、本明細書で定義されたように任意選択で置換されたフェニルを独立して表す

ものも含まれる。

【0063】

Ar^1 および Ar^2 基上の特に好ましい置換基(特に、 A^{19} および A^{20} が $-S(O)_2$ -を表すそれらの化合物における)には、例えば、ハロ(例えば、クロロまたはフルオロ)、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ および $-O-CH_2$ -フェニルから選択される1個または複数の置換基が含まれる。

【0064】

言及されうる本発明の化合物(特に、 A^{19} または A^{20} の一方が $-S(O)_2$ -を表し、他方が $-C(O)N(H)-$ を表すそれらの化合物における)には、

Ar^1 および Ar^2 が置換されている場合、それらは好ましくは、本明細書で定義されたとおりの1から2個の置換基で置換されており、

Aは G^1 を表し、

G^1 は、ハロ(例えば、フルオロまたはクロロ)または $-NO_2$ を表し、

Ar^1 および Ar^2 は、本明細書で定義されたように任意選択で置換されたフェニルを独立して表す

ものも含まれる。

【0065】

Ar^1 および Ar^2 基上の特に好ましい置換基(特に、 A^{19} または A^{20} の一方が $-S(O)_2$ -を表し、他方が $-C(O)N(H)-$ を表すそれらの化合物における)には、例えば、ハロ(例えば、クロロ)および $-NO_2$ から選択される1個または複数の置換基が含まれる。

【0066】

本発明の特に好ましい化合物には、以下に記載される実施例のものが含まれる。

【0067】

本発明の化合物は、例えば、以下に記載されるような、当業者によく知られている技術によって作られる。

【0068】

本発明のさらなる態様によれば、式Iの化合物の調製のための方法であって、

(i) A^{19} および A^{20} が単結合を表す式Iの化合物に関して、特に、 R^x および R^y が水素を表さない式Iの化合物の調製に関して、例えば、任意選択で、適切な金属触媒(またはその塩もしくは錯体)、例えば、Cu、 $Cu(OAc)_2$ 、CuI(またはCuI/ジアミン錯体)、銅トリス(トリフェニルホスフィン)プロミド、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ または $NiCl_2$ 、および任意選択の添加剤、例えば、 Ph_3P 、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、キサントホス、NaIまたは適切なクラウンエーテル、例えば、18-クラウン-6-ベンゼンの存在下で、適切な塩基、例えば、NaH、 Et_3N 、ピリジン、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、t-BuONaまたはt-BuOK(またはそれらの混合物、任意選択で4モレキュラーシーブの存在下で)の存在下で、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジオキサソ、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコ

10

20

30

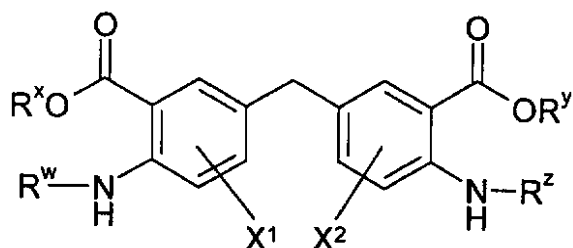
40

50

ール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合物)中、または、試薬がそれ自体溶媒として作用しうる場合(例えば、 Ar^a がフェニルを表し、 L^a がプロモを表す場合、すなわち、プロモベンゼンである場合)、さらなる溶媒の非存在下での、式IIの化合物

【0069】

【化2】



II

10

【0070】

またはその保護された(例えば、アミノ基の1つにおける)誘導体(式中、 R^x および R^y は先に定義されたとおりであるが、好ましくは水素を表さず、 X^1 、 X^2 、 R^w および R^z は先に定義されたとおりである)と、式IIIの化合物



20

(式中、 Ar^a は、 Ar^1 または Ar^2 (適宜/必要に応じて)を表し、 L^a は、適切な離脱基、例えば、クロロ、プロモ、ヨード、スルホネート基(例えば、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ またはノナフレート)または $-\text{B}(\text{OH})_2$ を表し、 Ar^1 および Ar^2 は、先に定義されたとおりである)との反応。この反応は、室温もしくはそれを超える温度で(例えば、用いられる溶媒系の還流温度などの高温で)またはマイクロ波照射を用いて行うことができる。当業者は、この調製が Y^1 および Y^2 の一方がHを表すか、または Y^1 もしくは Y^2 のいずれもHを表さない式Iの化合物を生じうることを理解するであろう。したがって、所望の生成物は、標準技術によって分離されうる。 Y^1 または Y^2 の一方がHを表す化合物は、反応混合物中2当量未満の式IIIの化合物を用いるか、または式IIのモノ保護化された(単一のアミノ基で)化合物を用いるかのいずれかによって比較的高収率で調製されうる。 Y^1 または Y^2 のいずれもHを表さない式Iの化合物は、反応混合物中過剰の(すなわち、2当量を超える)式IIIの化合物を用いることによって比較的高収率で調製されうる;

30

(ii) R^w および/または R^z が水素を表さない式Iの化合物に関して、当業者に知られている反応条件、例えば、上記方法の段階(i)について記載されたものまたは、例えば、 L^b が離脱基、例えば、ヨード、プロモ、クロロまたはスルホネート基を表す場合、反応はほぼ室温もしくはそれを超える温度(例えば、上限40~180)で行うことができ、任意選択で、適切な塩基(例えば、水素化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、水酸化ナトリウム、N-エチルジイソプロピルアミン、N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジン、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジンまたはそれらの混合物)および適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン)の存在下で、 R^w および/または R^z (適宜)が水素を表す式Iの対応する化合物と、式IVの化合物

40



(式中、 R^w は、先に定義されたとおりの R^w または R^z のいずれか(適宜)を表し、ただし、それ/それらは水素を表さず、 L^b は、適切な離脱基、例えば、 L^a について先に定義されたも

50

のもしくは $-\text{Sn}(\text{アルキル})_3$ (例えば、 $-\text{SnMe}_3$ または $-\text{SnBu}_3$)、または当業者に知られている同様の基を表す)との反応。 L^b が $-\text{B}(\text{OH})_2$ または $-\text{Sn}(\text{アルキル})_3$ を表す場合、この反応は、適切な溶媒、例えば、ジオキサン、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合物中で、適切な塩基、例えば、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 NaOH 、 KOH 、 K_2CO_3 、 CsF 、 Et_3N 、 $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ 、 $t\text{-BuONa}$ または $t\text{-BuOK}$ (またはそれらの混合物)と一緒に、適切な触媒系、例えば、金属(またはその塩もしくは錯体)、例えば、 CuI 、 Pd/C 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ または NiCl_2 およびリガンド、例えば、 $t\text{-Bu}_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ 、 Ph_3P 、 AsPh_3 、 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2,2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビ-フェニル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビ-ナフチル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-プロパン、キサントホス、またはそれらの混合物の存在下で行うことができる。さらに、当業者は、 R^{Wz} が、例えば、 L^b 置換基に対して1位に二重結合を含有しうる(この二重結合は、反応後移動しうる)ことを理解するであろう。この場合、その後二重結合を還元して、例えば、以下に記載されるような飽和 R^{Wz} 基を与えることが望ましいことがある；

(iii) 飽和アルキル基のみを含む式Iの化合物(例えば、 R^{W} および/または R^{Z} が任意選択で置換された飽和 $\text{C}_1 \sim 14$ アルキルを表す場合)に関して、適切な還元条件の存在下で、例えば、接触(例えば、Pdを用いる)水素化による、不飽和、例えば、二重結合または三重結合を含む式Iの対応する化合物の還元(例えば、 R^{W} および/または R^{Z} が $\text{C}_2 \sim 14$ アルケニルを表す式Iの化合物のための)；

(iv) アミン基を含む式Iの化合物(例えば、ここで、 G^1 が $-\text{NH}_2$ を表す)に関して、または $\text{L}^1\text{-Y}^1$ もしくは $\text{L}^2\text{-Y}^2$ のいずれかが $-\text{NH}_2$ を表す式Iの化合物に関して、適切な還元条件の存在下、例えば、接触(例えば、Pdを用いる)水素化、または適切な還元剤(例えば、トリアルキルシラン、例えば、トリエチルシラン)を用いることによって、アミン基、例えば、ニトロまたはアジド基(例えば、 G^1 が $-\text{NO}_2$ または $-\text{N}_3$ を表す)に還元されうる基を含む式Iの対応する化合物の還元。当業者はまた、アミンは、一旦形成されると、任意の適切な方法、例えば、本明細書に記載されるものを用いてさらに置換(例えば、アルキル化)されてもよいことを理解するであろう；

(v) A^{19} および A^{20} が、単結合または $-\text{CH}_2-$ を独立して表し、 R^{W} および/または R^{Z} が任意選択で置換された $\text{C}_2 \sim 14$ アルキルを表す式Iの化合物に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物の、式Vの化合物

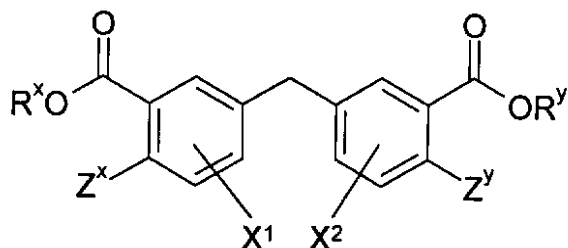


(式中、 $\text{R}^{\text{Wz}1}$ は R^{W} および/または R^{Z} について先に定義された置換基によって任意選択で置換された $\text{C}_1 \sim 13$ アルキルを表す)(したがって、式Vの化合物は、アルデヒドまたはケトンのいずれかである)を用いた還元アミノ化。還元アミノ化(これは縮合その後の還元を含む)反応条件は、当業者によく知られており、例えば、このような反応は、適切な化学選択的還元剤、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはボラン(またはそれらの種々の錯体)の存在下で行われうる。あるいは、この還元段階は、より強い還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたはボラン(および種々のそれらの錯体)の存在下で、縮合段階後に完全に分離した段階として行われうる(この縮合段階はそれ自体、適切な試薬、例えば、チタン系試薬、例えば、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ の存在下で行われる場合、促進されうる)；

(vi) 当業者に知られている適切な反応条件、例えば、方法の段階(i)について先に記載されたものなどの下で、式VIの化合物

【0071】

【化 3】

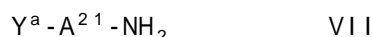


VI

【 0 0 7 2 】

10

(式中、 Z^x および Z^y は、適切な離脱基、例えば、クロロ、プロモ、ヨード、スルホネート基(例えば、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{PhMe}$ またはノナフレート)、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^n)_2$ 、 $-\text{Sn}(\text{R}^n)_3$ またはジアゾニウム塩を独立して表し、ここで、それぞれの R^n は $\text{C}_1 - 6$ アルキル基を独立して表し、 R^x 、 R^y 、 X^1 および X^2 は、前に定義されたとおりである)と、式VIIの化合物



(式中、 Y^a は先に定義されたとおりであり、 A^{21} は、 A^{19} または A^{20} (必要に応じて/適宜)を表す(ここで、 A^{19} または A^{20} は好ましくは、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$ または単結合を独立して表す)との反応；

(vii) A^{19} および/または A^{20} が $-\text{CH}_2-$ を表す式Iの化合物に関して、式VIIIの化合物



(式中、 Ar^a は、先に定義されたとおりである)の存在下での、上記に定義されたとおりの式IIの化合物の還元アミノ化。還元アミノ化(これは、縮合その後の還元を含む)反応条件は、当業者によく知られており、例えば、方法の段階(v)について先に記載されたものである；

(viii) A^{19} および/または A^{20} が $-\text{CH}_2-$ を表す式Iの化合物に関して、当業者に知られている条件、例えば、方法の段階(ii)について先に記載されたものの下で、上記に定義されたとおりの式IIの化合物と、式IXの化合物



(式中、 Ar^a は先に定義されたとおりである)との反応、その後の、当業者に知られている条件下、例えば、適切な還元剤、例えば、ボラン(およびその種々の錯体)を用いて、(別々の反応または1つのポット中で)得られた化合物の還元；

(ix) R^x および R^y が水素を表す式Iの化合物に関して、標準条件下、例えば、任意選択で(さらなる)有機溶媒(例えば、ジオキサン、ジエチルエーテルまたは MeOH)の存在下で、塩基の水溶液(例えば、 2MNaOH 水溶液)の存在下で、 R^x および R^y が水素を表さない式Iの対応する化合物、または他のそのカルボン酸もしくはエステル保護誘導体(例えば、アミド誘導体)の加水分解、この反応混合物は、室温または、好ましくは、高温(例えば、約 120°C)で加水分解が終了するまで(例えば、5時間)の期間攪拌されうる；

(x) R^x および R^y が水素を表さない(好ましくは同じである)式Iの化合物に関して、式Xの化合物



(式中、 R^b は、 R^x または R^y (適宜/必要に応じて)を表し、ただし、これは水素を表さない)の存在下で、標準条件下、例えば、高温で、例えば、式Xのアルコールの還流温度で、酸(例えば、濃 H_2SO_4)の存在下での、 R^x および R^y が水素を表す式Iの対応する化合物のエステル化(または、 R^x および R^y が水素、もしくは調製される式Iの化合物における同値の対応する R^x および R^y 基を表さない式Iの化合物のエステル交換)；

(xi) A^{19} および A^{20} が $-\text{S}(\text{O})_2-$ または $-\text{CH}_2-$ を表す式Iの化合物に関して、当業者に知られているような適切な条件下での、式IIの化合物と式XIの化合物



(式中、 Y^a は、先に定義されたとおりの Ar^1 または Ar^2 (適宜/必要に応じて)を表し、 L^c は、

20

30

40

50

適切な離脱基、例えば、フルオロ(特に、 A^x が $-S(O)_2-$ を表す場合)または L^a について先に定義されたものなどの適切な離脱基を表し、 A^x は $-CH_2-$ または $-S(O)_2-$ のいずれかを表す)との反応、例えば、この反応は、任意選択で適切な塩基(例えば、水素化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、水酸化ナトリウム、N-エチルジイソプロピルアミン、N-(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジン、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジンまたはそれらの混合物)および適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサンまたはトリエチルアミン)の存在下で、ほぼ室温またはそれを超える温度(例えば、最高40~180)で行われる。あるいは、方法の段階(ii)について先に記載されたものなどの反応条件が用いられる。当業者は、 A^{19} が単結合を表し、 Y^1 がHを表すか、または A^{20} が単結合を表し、 Y^2 がHを表すかのいずれかである式Iの化合物の調製のために、式IIのモノ保護(単一のアミノ基における)化合物が用いられるか、または反応が2当量未満の式XIの化合物を用いて行われうること理解するであろう。当業者はまた、 A^{19} および A^{20} 、ならびに/あるいは、 Ar^1 および Ar^2 が異なる式Iの化合物の調製のために、式XIの2つの異なる化合物が連続反応段階において用いられることが必要であることを理解するであろう;

10

20

(xii) A^{19} および A^{20} がどちらも $-C(O)N(H)-$ を表す式Iの化合物に関して、式IIの化合物、または(例えば、アミノ基の1個における)その保護誘導体と、

(A)式XIIの化合物



、または

(B)式XIIIの化合物



(式中、どちらの場合でも、 Y^a は、先に定義されたとおりの Ar^1 または Ar^2 (適宜/必要に応じて)を表す)の存在下での、CO(または適切なCO源(例えば、 $Mo(CO)_6$ または $Co_2(CO)_8$)である試薬)のいずれかとの反応。例えば、上記(A)の場合、当業者に知られている反応条件下(例えば、室温で)、適切な溶媒(例えば、THF、ジオキサンまたはジエチルエーテル)の存在下で。(B)の場合、適切な条件は当業者に知られ、例えば、反応は、適切な触媒系(例えば、パラジウム触媒)の存在下で、好ましくは加圧下および/またはマイクロ波照射条件下で行われう。当業者は、このように形成される化合物が、沈殿または結晶化(例えば、n-ヘキサンから)によって単離され、再結晶技術(例えば、THF、ヘキサン(例えば、n-ヘキサン)、メタノール、ジオキサン、水、またはそれらの混合物などの適切な溶媒から)によって精製されうことを理解するであろう。当業者は、 Y^1 および Y^2 の一方がHを表す式Iの化合物の調製のために、式IIのモノ保護(単一のアミノ基における)化合物が用いられるか、または反応が2当量未満の式XIIもしくはXIII(適宜)の化合物を用いて行われうことを理解するであろう。当業者はまた、 L^1-Y^1 が $-N(R^w)-C(O)N(R^w)-Ar^1$ を表し、 L^2-Y^2 が $-N(R^z)-C(O)N(R^z)-Ar^2$ を表し、 L^1-Y^1 と L^2-Y^2 とが異なっている式Iの化合物の調製のために、式XIIまたはXIII(適宜)の2つの異なる化合物が、連続反応段階に用いられることが必要であることも理解するであろう;

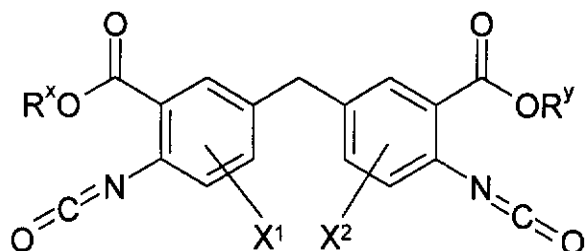
30

40

(xiii) A^{19} および A^{20} がどちらも $-C(O)N(H)-$ を表す式Iの化合物に関して、方法の段階(xi)について先に記載されたものなどの当業者に知られている反応条件下で、式XIVの化合物

【0073】

【化4】



XIV

【0074】

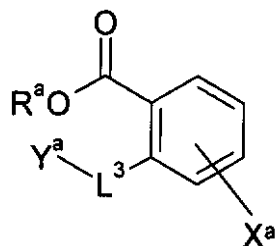
10

(式中、 R^x 、 R^y 、 X^1 および X^2 は先に定義されたとおりである)と、上記に定義したとおりの式XIIIの化合物との反応;あるいは

(xiv)特に、 R^x および R^y 、 X^1 および X^2 ならびに Y^1 および Y^2 が同じである式Iの化合物に関して、例えば、室温またはそれを超える温度で(例えば、50 から70 で)酸性条件下(例えば、HCl水溶液の存在下)、式XVの化合物(または、 R^x と R^y 、 X^1 と X^2 ならびに/あるいは Y^1 と Y^2 が異なる式Iの化合物の調製のための式XVの2つの異なる化合物)

【0075】

【化5】



XV

20

【0076】

(式中、 R^a は、 R^x または R^y (必要に応じて/適宜、およびここで、これらの置換基は好ましくは水素以外であり、好ましくは同じである)を表し、 L^3 は、 L^1 または L^2 (必要に応じて/適宜、およびここで、これらの置換基は好ましくは同じである)を表し、 X^a は、 X^1 または X^2 (必要に応じて/適宜、かつここで、これらの置換基は好ましくは同じである)を表し、 Y^a は先に定義されたとおりである)と、ホルムアルデヒド(例えば、パラホルムアルデヒドまたは3%水溶液などのホルムアルデヒドの水溶液の形態で)との反応。好ましくは、ホルムアルデヒドは、約50 で式XVの化合物の酸性溶液に加えられ(例えば、ゆっくりと)、反応温度は添加が終了した後約70 に上昇させる。酸性条件が用いられる場合、式Iの化合物の沈殿は、中和によって(例えば、アンモニアなどの塩基の添加によって)もたらされる

30

を含む方法が提供される。

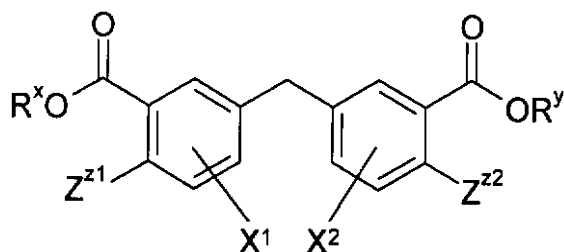
【0077】

式IIの化合物(またはその保護、例えば、モノ保護誘導体)は、適切な還元剤の存在下、当業者に知られている標準反応条件下で、式XVI

40

【0078】

【化6】



XVI

50

【 0 0 7 9 】

(式中、 Z^{z1} および Z^{z2} は、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ を独立して表すか、または Z^{z1} または Z^{z2} の一方は、保護 $-NH_2$ 基を表しうる(例えば、式IIの化合物の適切なモノ保護誘導体が必要とされる場合))の化合物の還元、例えば、接触水素化(例えば、水素源におけるパラジウム触媒の存在下での)または適切な還元剤(例えば、トリアルキルシラン、例えば、トリエチルシラン)を用いることによる還元によって調製されうる。

【 0 0 8 0 】

式IIの化合物(またはその保護誘導体)はまた、式Iの化合物の調製(上記の方法の段階(vi))について先に記載されたものなどの条件下で、上記に定義されたとおりの式VIの化合物と、アンモニアと、または好ましくは、その保護誘導体(例えば、ベンジルアミンまたは $Ph_2C=NH$)との反応によっても調製されうる。

10

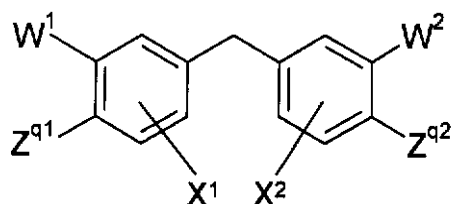
【 0 0 8 1 】

式IIの化合物または式VIの化合物は、

(I) 式XVII

【 0 0 8 2 】

【 化 7 】



XVII

20

【 0 0 8 3 】

(式中、 Z^{q1} および Z^{q2} は、 Z^x および Z^y (式VIの化合物の調製の場合に)または $-NH_2$ (または好ましくはその保護誘導体; 式IIの化合物の調製の場合に)をそれぞれ表し、 W^1 および W^2 の一方は水素を表し、他方は水素または $-C(O)OR^x$ もしくは $-C(O)OR^y$ (適宜)を表し、 X^1 、 X^2 、 R^x 、 R^y 、 Z^x および Z^y は先に定義されたとおりである)の化合物と、適切な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下でホスゲンまたはトリホスゲンなどの適切な試薬との反応、その後の、式XVIIIの化合物

30



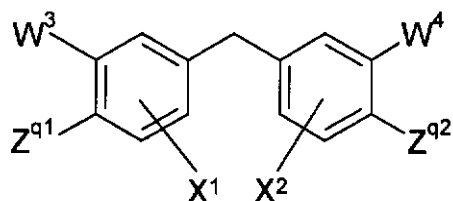
(式中、 R^{xy} は、 R^x または R^y (適宜)を表す)の存在下での反応(したがって、加水分解またはアルコール分解の反応段階を受ける);

(II) R^x および/または R^y が水素を表す式IIまたはVIの化合物のために、例えば、 $P(O)Cl_3$ およびDMFなどの適切な試薬の存在下で、先に定義されたとおりの式XVIIの化合物のホルミル化、その後の、標準条件下での酸化;

(III) 例えば、式Iの化合物の調製(上記の方法の段階(xii)(B))について先に記載されたものなどの、当業者に知られている反応条件下で、式XIX

【 0 0 8 4 】

【 化 8 】



XIX

40

【 0 0 8 5 】

(式中、 W^3 および W^4 の一方は、上記の Z^x および Z^y で定義されたものなどの適切な離脱基を表し、他方も、このような離脱基または $-C(O)OR^x$ もしくは $-C(O)OR^y$ (適宜)を表し、 X^1 、

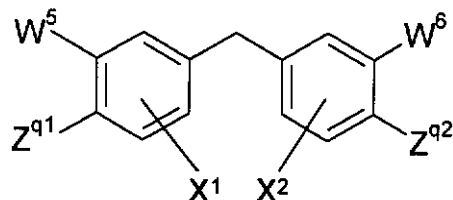
50

X^2 、 R^x 、 R^y 、 Z^{q1} および Z^{q2} は先に定義されたとおりである)の化合物と、CO(または、適切なCO供給源(例えば、 $Mo(CO)_6$ または $Co_2(CO)_8$)である試薬)との反応、その後の、先に定義されたとおりの式XVIIIの化合物の存在下での反応、例えば、カルボニル化段階は、適切な貴金属(例えば、パラジウム)触媒の存在下で行われる;

(IV)当業者に知られている反応条件下、式XX

【0086】

【化9】



XX

10

【0087】

(式中、 W^5 および W^6 の一方は、適切なアルカリ金属基(例えば、ナトリウム、カリウムまたは、特に、リチウム)、 $-Mg-$ ハライドまたは亜鉛系基などの適切な基を表し、 W^5 および W^6 の他方も、このような基を表すこともできるか、または $-C(O)OR^x$ もしくは $-C(O)OR^y$ (適宜)を表すことができ、 X^1 、 X^2 、 R^x および R^y は先に定義されたとおりである)の化合物と、例えば、 CO_2 (調製される式IIまたはVIの化合物における R^x および/または R^y が水素を表す場合)または式XXI



(式中、 L^z は、適切な離脱基、例えば、クロロもしくはブromoまたは $C_1 \sim 14$ (例えば、 $C_1 \sim 6$ (例えば、 $C_1 \sim 3$)アルコキシ基)を表し、 R^{xy} は先に定義されたとおりであり、ただし、これは水素を表さない)の化合物との反応

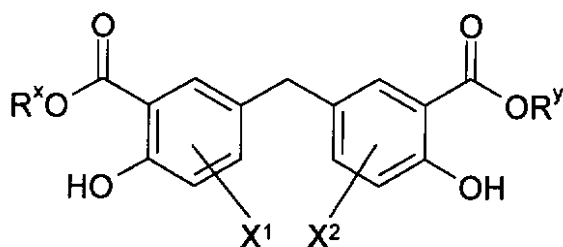
によって調製されうる。当業者は、式XXの化合物の調製後に直接(すなわち、同じ反応ポット中で)この反応段階を実施できることを理解するであろう。

【0088】

Z^x および Z^y がどちらもスルホネート基を表す式VIの化合物は、式XXII

【0089】

【化10】



XXII

30

【0090】

(式中、 R^x および R^y は先に定義されたとおりであり(好ましくは、水素を表さず)、 X^1 および X^2 は先に定義されたとおりである)の化合物と、スルホネート基へのヒドロキシル基の転換のための適切な試薬(例えば、塩化トシル、塩化メシル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物など)との、当業者に知られている条件下、例えば、適切な塩基および溶媒(例えば、方法の段階(i)について上に記載されたもの、例えば、トルエン中 K_3PO_4 の水溶液)の存在下、好ましくは室温またはそれ未満で(例えば、約10 °Cで)の反応によって調製されうる。

【0091】

式XIVの化合物は、 R^z および R^w が水素を表す式IIの対応する化合物と、ホスゲンまたはトリホスゲンとの、例えば、適切な塩基(例えば、式Iの化合物の調製(方法の段階(i))に

40

50

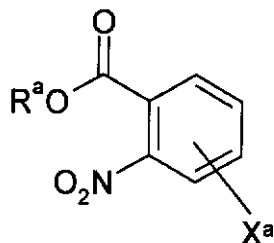
ついて先に定義されたもの)(例えば、トリエチルアミン)の存在下での反応によって調製されうる。式XIVの化合物がそれに応じて合成される場合、これは、式Iの化合物の合成においてさらに用いられる場合、単離および/または精製される必要はない(上記の方法の段階(xiii)参照)。

【0092】

L^3 が先に定義されたとおりである(必要に応じて/適宜)、式XVの化合物は、式XXIII

【0093】

【化11】



XXIII

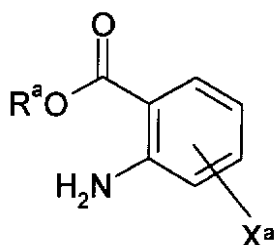
10

【0094】

の化合物の還元、したがって、式XXIIIA

【0095】

【化12】



XXIIIA

20

【0096】

(式中、 R^a および X^a は先に定義されたとおりである)の対応する化合物を形成し、その後の、本明細書に記載されたものなどの反応条件下で、先に定義されたとおりの式III、XIまたはXII(適宜)の化合物の存在下での反応によって調製されうる。

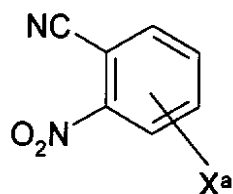
30

【0097】

式XXIIIの化合物は、式XXIV

【0098】

【化13】



XXIV

40

【0099】

(式中、 X^a は先に定義されたとおりである)の化合物の加水分解、その後、必要に応じて、 R^{xy} が水素を表さない式XIの化合物の存在下でのアルコール分解によって調製されうる。

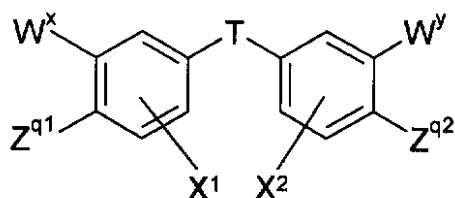
【0100】

式XVIIまたはXIXの化合物は、当業者に知られている標準的な反応条件下で、式XXV

【0101】

50

【化 1 4】



XXV

【 0 1 0 2】

(式中、 W^x は、 W^1 または W^3 (適宜)を表し、 W^y は、 W^2 または W^4 (適宜)を表し、Tは、 $-C(O)-$ または $-CH(OH)-$ を表し、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 X^1 、 X^2 、 Z^{q1} および Z^{q2} は先に定義されたとおりである)の化合物の還元、例えば、適切な還元剤、例えば、 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ もしくはトリアルキルシラン(例えば、トリエチルシラン)の存在下での還元または水素化(例えば、Pd/Cの存在下)による還元によって調製されうる。

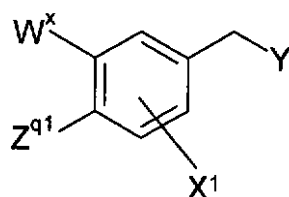
10

【 0 1 0 3】

あるいは、式XXVIIまたはXIXの化合物は、式XXVI

【 0 1 0 4】

【化 1 5】



XXVI

20

【 0 1 0 5】

(式中、Yは、 $-OH$ 、プロモ、クロロまたはヨードなどの適切な基を表し、 W^x 、 Z^{q1} および X^1 は先に定義されたとおりである)の化合物と、Mが水素を表す以下に定義されたとおりの式XXVIIIの化合物との、例えば、Tが $-C(O)-$ を表す式XXVの化合物の調製について以下で記載されるものなどの標準的な条件下で(例えば、ルイス酸またはブレンステッド酸の存在下で)の反応によって調製されうる。あるいは、このような化合物は、Yがプロモまたはクロロを表す式XXVIの化合物と、Mが $-BF_3K$ (または同様のもの)を表す以外の式XXVIIIの化合物に対応する化合物との、例えば、Molanderら、J.Org.Chem.71、9198頁(2006年)に記載された手順に従った反応から調製されうる。

30

【 0 1 0 6】

式XXの化合物はいくつかの方法で調製されうる。例えば、 W^5 および/または W^6 が、リチウムなどのアルカリ金属を表す式XXの化合物は、式XVIIの対応する化合物[特に、 Z^{q1} および/または Z^{q2} がクロロもしくはスルホネート基または、特に、保護- NH_2 基(ここで、保護基は、好ましくはリチオ化指向基、例えば、ピバロイルアミド基などのアミド基である)を表すもの]から、有機リチウム塩基、例えば、 $n-BuLi$ 、 $s-BuLi$ 、 $t-BuLi$ 、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(この有機リチウム塩基は、任意選択で、適切な添加剤、溶媒または共溶媒(例えば、リチウム共配位剤または極性非プロトン性溶媒、例えば、エーテル(例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル)もしくはアミン(例えば、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)、(-)スパルテインまたは1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU))など)の存在下にある)との、不活性雰囲気下、周囲温度未満(例えば、 $0 \sim -78$)での反応によって調製されうる。あるいは、式XXのこのような化合物は、上に記載されたものなどの反応条件下、 t -または n -ブチルリチウムなどの有機リチウム塩基の存在下でハロゲン-リチウム反応による、 W^3 および/または W^4 がクロロ、プロモ、またはヨードを表す式XIXの化合物の反応によって調製されうる。 W^5 および/または W^6 が $-Mg$ -ハライドを表す式XXの化合物は、 W^3 および/または W^4 がハロ(例えば、プロモ)を表す式XIXの対応する化合

40

50

物から、例えば、任意選択で、当業者に知られている標準的なグリニャール条件下、触媒(例えば、 FeCl_3)の存在下で調製されうる。当業者はまた、グリニャール試薬のマグネシウムまたはリチオ化種のリチウムが、異なる金属へ交換されて(すなわち、金属交換反応が行われて)、例えば、 W^5 および/または W^6 が亜鉛系基(例えば、 ZnCl_2 を用いる)を表す式Xの化合物を形成しうることも理解するであろう。

【0107】

R^x および R^y が水素を表す式II、VI、XVIおよびXXIIの化合物は、 R^x および R^y が水素を表さない式Iの対応する化合物から、例えば、式Iの化合物の調製について先に記載されたもの(上記の方法(ix))などの標準的な加水分解条件下で調製されうる。

【0108】

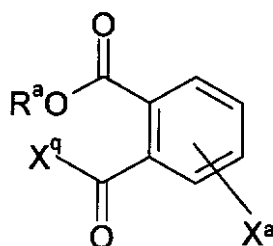
R^x および R^y が水素を表さない式II、VI、XVIおよびXXIIの化合物は、 R^x および R^y が水素を表す式Iの対応する化合物から、例えば、先に定義されたとおりの式Xのアルコールの存在下で式Iの化合物の調製について先に記載されたもの(上記方法(x))などの標準的なエステル化条件下で調製されうる。

【0109】

式XXIIIAの化合物、またはその保護誘導体は、式XXVIA

【0110】

【化16】



XXVIA

【0111】

(式中、 X^q は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{N}_3$ を表し、 R^a は先に定義されたとおりである)

の化合物の、標準的な反応条件下で、例えば、

(i) X^q が $-\text{OH}$ を表す場合、シュミット反応条件、またはその変形下、 HN_3 (これは、 NaN_3 を H_2SO_4 などの強酸と接触させることにより形成されうる)の存在下で。変形には、アルコール(例えば、tert-ブタノール;それにより式XXVIAのt-Boc保護誘導体を形成する)の存在下でジフェニルホスホリルアジド($(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$)を用いた反応も含まれ、カルバメート中間体の形成を生じうる;

(ii) X^q が $-\text{NH}_2$ を表す場合、ホフマン転移反応条件下で、例えば、 NaOBr (これは、 NaOH と Br_2 を接触させることにより形成されうる)の存在下で、これはカルバメート中間体の形成を生じうる;

(iii) X^q が $-\text{N}_3$ (この化合物自体は、標準的なジアゾ化反応条件下で、例えば、 NaNO_2 および H_2SO_4 または HCl などの強酸の存在下で対応するアシルヒドラジドから調製されうる)を表す場合、クルチウス転移反応条件下で、これは中間体イソシアネート(またはアルコールで処理される場合はカルバメート)の形成を生じることができ、

これらのすべての後に、必要に応じて(例えば、遊離アミンの形成が望ましい場合)、例えば、低級アルキルカルバメート(例えば、メチルまたはエチルカルバメート)が中間体として形成される場合、水および塩基(例えば、上記の方法の段階(i)について先に記載されたもの)の存在下で、もしくは、例えば、tert-ブチルカルバメートが中間体として形成される場合、酸性条件下で、または、ベンジルカルバメート中間体が形成される場合、水素化反応条件(例えば、Pdなどの貴金属触媒の存在下で接触水素化反応条件)下で、加水分解が続く

反応によって調製されうる。

【0112】

10

20

30

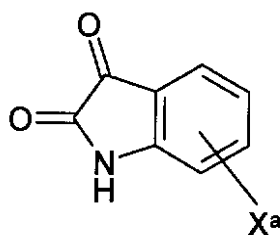
40

50

あるいは、 R^a が水素を表す式XXIIIAの化合物は、好ましくはアルカリ溶液の存在下である、 H_2O_2 の存在下で、例えば、Sheibley, F.E. および McNulty, J.S., J.Org.Chem., 1956年; 21、171～173頁に記載されたものなどの酸化反応条件下で、式XXVIB

【0113】

【化17】



XXVIB

10

【0114】

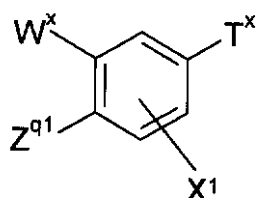
(式中、 X^a は先に定義されたとおりである)の化合物の反応によって調製されうる。

【0115】

Tが-C(O)-を表す式XXVの化合物は、当業者に知られている反応条件下で、式XXVII

【0116】

【化18】



XXVII

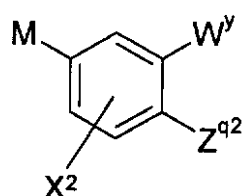
20

【0117】

(式中、 T^x は-C(O)Clまたは-C=N-NH(t-ブチル)(または同様のもの)を表し、 W^x 、 Z^{q1} および X^1 は先に定義されたとおりである)の化合物と、式XXVIII

【0118】

【化19】



XXVIII

30

【0119】

(式中、Mは、水素あるいは適切なアルカリ金属基(例えば、ナトリウム、カリウムまたは、特に、リチウム)、-Mg-ハライドもしくは亜鉛系基、またはプロモ基を表し、 X^2 、 Z^{q2} および W^y は先に定義されたとおりである)の化合物との反応によって調製されうる。例えば、 T^x が-C(O)Clを表す式XXVIIの化合物と、Mが水素を表す式XXVIIIの化合物との反応の場合に、適切なルイス酸の存在下で。Mが適切なアルカリ金属基、-Mg-ハライドまたは亜鉛系基を表す場合、式IIまたはVIの化合物の調製(上記の方法の段階(IV))および式XIIIの化合物の調製について先に記載されたものなどの反応条件下で。 T^x が-C=N-NH(t-ブチル)(または同様のもの)を表す式XXVIIの化合物と、Mがプロモを表す式XXVIIIの化合物との反応の場合、Takemiyaら、J.Am.Chem.Soc.128、14800頁(2006年)に記載されたものなどの反応条件下で。

40

【0120】

50

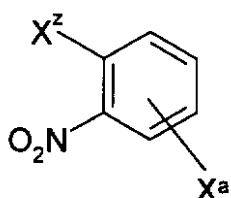
Tが-CH(OH)-を表す式XXVの化合物のために、Tが-C(O)-を表す式XXVの化合物の調製について先に記載されたものなどの反応条件下で、式XXVIIの化合物に対応する化合物(T^xが-C(O)Hを表す場合を除く)と、上記に定義されたとおりの式XXVIIIの化合物との反応。

【0121】

式XXIVの化合物は、標準的な条件下、例えば、X^zがフルオロを表す場合、標準的な求核芳香族置換反応条件下、適切なシアニドイオン源(例えば、KCN)の存在下でまたは、X^zがブromoを表す場合、パラジウム触媒シアン化反応条件下で、式XXIX

【0122】

【化20】



XXIX

10

【0123】

(式中、X^zは、フルオロまたはブromoを表し、X^aは先に定義されたとおりである)の化合物の反応によって調製されうる。

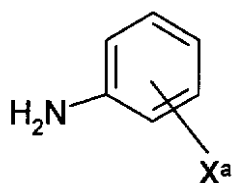
【0124】

式XXVIBの化合物は、式XXX

20

【0125】

【化21】



XXX

【0126】

(式中、X^aは先に定義されたとおりである)の化合物と、抱水クロラル、ヒドロキシルアミン塩酸塩、硫酸ナトリウムおよび塩酸との反応、その後、例えば、本明細書で参照されるSheibleyらの学術論文に記載されるように、濃硫酸の存在下での反応によって調製されうる。

30

【0127】

式III、IV、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XVIII、XXI、XXVI、XXVIA、XVII、XXVIII、XXIXおよびXXXの化合物(ならびに他の化合物、例えば、式XV、XXIIIおよびXXIVの一部の化合物)は、市販され、文献中に知られ、または本明細書に記載される方法との類推によって、または標準技術に従って、適切な試薬および反応条件を用いて入手可能な出発物質から従来の合成手順によって得られうる。この点で、当業者は、とりわけ、B.M.TrostおよびI.Flemingによる「Comprehensive Organic Synthesis」、Pergamon Press、1991年を参照しうる。

40

【0128】

本発明の最終化合物または関連中間体における置換基X¹、X²、R^x、R^y、R^w、R^z、Y¹およびY²は、当業者によく知られている方法によって、上に記載された方法後またはその間に、1回以上修飾されうる。このような方法の例には、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化またはニトロ化が含まれる。このような反応は、対称または不斉の本発明の最終化合物、または中間体の形成をもたらす。プリカーサー基は、反応順序の間いつでも、異なるこのような基、または式1で定義される基に変化させられうる。例えば、R^xおよび/またはR^yが最初に水素を表さない(したがって、少なくとも1個のエステル官能基を与える)場合、当業者は、合成の間の任意の段階

50

(例えば、最終段階)で、関連 R^x および/または R^y 含有基が加水分解されて、カルボン酸官能基(すなわち、 R^x および/または R^y が水素を表す基)を形成しうることを理解するであろう。この点で、当業者は、A.R.Katritzky、O.Meth-CohnおよびC.W.Reesによる「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」、Pergamon Press、1995年も参照しうる。

【0129】

本発明の化合物は、従来の技術(例えば、再結晶)を用いて、それらの反応混合物から単離されうる。

【0130】

以上および以下に記載される方法において、中間化合物の官能基は保護基で保護されることが必要でありうることは当業者により理解されるであろう。

10

【0131】

官能基の保護および脱保護は、上述のスキームにおいて反応前または後に起こりうる。

【0132】

保護基は、当業者によく知られている技術に従って、以下に記載されるように除去されうる。例えば、本明細書に記載される保護化合物/中間体は、標準的な脱保護技術を用いて、非保護化合物に化学的に変換されうる。

【0133】

「保護基」によって、保護することが望ましい実際の基に対する前駆体である適切な代替りの基も含まれる。例えば、「標準」アミノ保護基の代わりに、ニトロまたはアジド基がアミノ保護基として有効に働くために用いられうるが、これらの基は、その後、例えば、本明細書に記載される標準的な還元条件下で、アミノ基に変換されうる(保護基として作用する目的を果たして)。

20

【0134】

関係している化学の種類によって保護基の必要性、および種類ならびに合成を完成させるための順序が決定される。

【0135】

保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、T.W.Greene & P.G.M.Wutz、Wiley-Interscience(1999年)に十分に記載されている。

【0136】

30

医療および薬学的用途

本発明の化合物は、医薬品として適応される。本発明のさらなる態様によれば、医薬品としての使用のための、条件(c)を有しない以外は先に定義されたとおりの、本発明の化合物が提供される。

【0137】

本発明の化合物は、そのようなものとして薬理活性を有しうるが、このような活性を保有しえない、本発明の化合物の特定の薬学的に許容される(例えば、「保護された」)誘導体が存在しまたは調製されうるが、非経口または経口投与されて、その後、体内で代謝されて本発明の化合物を形成しうる。したがって、このような化合物(これらは一部の薬理活性を有しうるが、ただし、このような活性は、それらが代謝される「活性」化合物のものよりかなり低い)は、本発明の化合物の「プロドラッグ」として記載されうる。

40

【0138】

「本発明の化合物のプロドラッグ」によって、経口または非経口投与に続けて、所定の時間(例えば、約1時間)以内に、実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物も含まれる。本発明の化合物のプロドラッグすべては、本発明の範囲内に含まれる。

【0139】

さらに、本発明の特定の化合物(エステル基を形成するために、 R^x および R^y のいずれも水素以外である式Iの化合物を含むが、これに限定されない)は、そのようなものとして薬理活性をまったく有しえないかまたは最小限に有しうるが、非経口または経口投与されて、その後、身体内で代謝されて、そのようなものとして薬理活性を有する本発明の化合

50

物(R^xおよび/またはR^yが水素を表す式Iの対応する化合物を含むが、これに限定されない)を形成しうる。このような化合物(一部の薬理活性を有しうる化合物も含むが、その活性はそれらが代謝される本発明の「活性」化合物のものよりかなり低い)は、「プロドラッグ」と記載されることもある。

【0140】

したがって、本発明の化合物は、薬理活性を有し、および/または経口または非経口投与後に体内で代謝されて薬理活性を有する化合物を形成するので有用である。

【0141】

本発明の化合物は、例えば、下記の試験で示されうるように、ロイコトリエン(LT)C₄シンターゼを阻害することができ、したがって、例えば、LTC₄、LTD₄またはLTE₄の形成が阻害または減少されることが必要である、またはCys-LT受容体(例えば、Cys-LT₁またはCys-LT₂)の活性が阻害または減弱化されることが必要であるそれらの状態の治療に有用でありうる。本発明の化合物は、MGST-I、MGST-IIおよび/またはMGST-IIIなどのミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ(MGST)を阻害することもでき、それにより、LTD₄、LTE₄または、特に、LTC₄の形成を阻害しまたは減少させる。

10

【0142】

本発明の化合物は、例えば、Mol.Pharmacol.、41、873~879頁(1992年)に記載されたものなどの試験で示されうるように、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の活性を阻害することもできる。したがって、本発明の化合物は、LTB₄の形成を阻害しまたは減少させるのにも有用でもありうる。

20

【0143】

したがって、本発明の化合物は、ロイコトリエン(LTC₄など)の産生(すなわち、合成および/または生合成)の阻害によって利益をうることができる疾患、例えば、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用であることが予想される。

【0144】

「炎症」という用語は、身体外傷、感染、慢性疾患、先に言及されたものなどにより誘発されうる限局性または全身性の防衛的応答、ならびに/あるいは外部刺激に対する化学的および/または生理学的反応(例えば、アレルギー反応の一部としての)を特徴とする任意の状態を含むことが当業者によって理解されるであろう。有害な物質および損傷組織の両方を破壊、希釈または隔離するために働きうる任意のこのような反応は、例えば、熱、膨れ、疼痛、発赤、血管の拡張および/または血流増加、白血球により侵された領域の湿潤、機能喪失ならびに/あるいは炎症状態に関連していることが知られている任意の他の症状によって明らかとなりうる。

30

【0145】

したがって、「炎症」という用語は、任意のそれ自体炎症性の疾患、障害または状態、それに関連した炎症成分を有する任意の状態、ならびに/あるいは、とりわけ、急性、慢性、潰瘍性、特異的、アレルギー性および壊死性炎症を含む症状としての炎症を特徴とする任意の状態、ならびに当業者に知られている他の形態の炎症を含むことも理解されるであろう。したがって、この用語には、本発明の目的のために、炎症性疼痛、一般的疼痛および/または発熱も含まれる。

40

【0146】

状態がそれに関連した炎症成分を有し、または状態が症状として炎症を特徴とする場合、当業者は、本発明の化合物がその状態に関連した炎症症状および/または炎症の治療に有用でありうることを理解するであろう。

【0147】

したがって、本発明の化合物は、アレルギー性疾患、喘息、小児喘鳴音、慢性閉塞性肺疾患、気管支肺異形成、嚢胞性線維症、間質性肺疾患(例えば、サルコイドーシス、肺線維症、強皮症肺疾患、および肺炎における通常の間質性)、耳鼻および咽喉疾患(例えば、鼻炎、鼻ポリープ症、および中耳炎)、眼疾患(例えば、結膜炎および巨大乳頭性結膜炎)、皮膚疾患(例えば、乾癬、皮膚炎、および湿疹)、リウマチ疾患(例えば、関節リウマチ

50

、関節症、乾癬関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症)、血管炎(例えば、ヘノッホシェーンライン紫斑病、レフレル症候群および川崎病)、心臓血管疾患(例えば、アテローム性動脈硬化症)、胃腸疾患(例えば、胃腸系における好酸性疾患、炎症性腸疾患、過敏性腸管症候群、大腸炎、腹腔および胃出血)、泌尿器疾患(例えば、糸球体腎症、間質性膀胱炎、腎炎、腎症、ネフローゼ症候群、肝腎症候群、および腎毒性)、中枢神経系の疾患(例えば、脳虚血、脊髄損傷、片頭痛、多発性硬化症および睡眠呼吸障害)、内分泌腺疾患(例えば、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病関連炎症)、蕁麻疹、過敏症、血管性浮腫、クワシオルコルにおける浮腫、月経困難症、熱傷誘導酸化的損傷、多発外傷、疼痛、毒性油症候群、エンドトキシンショック、敗血症、細菌感染(例えば、ヘリコバクターピロリ(*Helicobacter pylori*)、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、またはシゲラディゼンテリエ(*Shigella dysenteriae*))、真菌感染(例えば、外陰部腔カンジダ症)、ウイルス感染(例えば、肝炎、髄膜炎、パラインフルエンザおよびRSウイルス)、鎌状赤血球貧血、好酸球増加症候群、および悪性腫瘍[例えば、ホジキンリンパ腫、白血病(例えば、好酸球性白血病および慢性骨髄性白血病)、肥満細胞症、真性赤血球増加症、および卵巣癌]の治療に有用でありうる。特に、本発明の化合物は、アレルギー性疾患、喘息、鼻炎、結膜炎、COPD、嚢胞性線維症、皮膚炎、蕁麻疹、好酸性胃腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、骨関節炎および疼痛を治療するのに有用でありうる。

10

【0148】

本発明の化合物は、上述の状態の治療的および/または予防的処置の両方に適応される。

20

【0149】

本発明のさらなる態様によれば、LTC₄シンターゼに関連している、および/またはその阻害によって調節されうる疾患の治療の方法、ならびに/あるいは、LTC₄の合成の阻害が望まれおよび/または必要とされる疾患(例えば、呼吸器疾患および/または炎症)の治療の方法であって、このような状態を患っている、またはこのような状態に感受性のある患者に、先に定義されたとおりであるが条件(a)から(c)を有しない、治療有効量の本発明の化合物の投与を含む方法が提供される。

【0150】

「患者」には、哺乳動物(ヒトを含む)患者が含まれる。

【0151】

「有効量」という用語は、治療される患者に治療効果を与える、化合物の量を指す。効果は客観的(すなわち、ある試験または製造業者によって測定できる)であっても主観的(すなわち、対象が効果の適応を与えるか、効果を感じる)であってもよい。

30

【0152】

本発明の化合物は、通常、薬学的に許容される剤形で、経口、静脈内、皮下、頬側、直腸、皮膚、鼻、気管、気管支、舌下、任意の他の非経口経路によって、または吸入を介して投与される。

【0153】

本発明の化合物は、単独で投与されてもよいが、好ましくは、経口投与のための錠剤、カプセルまたはエリキシル剤、直腸投与のための坐薬、非経口または筋内投与のための滅菌溶液または懸濁液などを含む、知られている薬学的配合物によって投与される。

40

【0154】

このような配合物は、標準的および/または許容される薬務に従って調製されうる。

【0155】

したがって、本発明のさらなる態様によれば、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、条件(c)を有しない以外は先に定義されたとおりの本発明の化合物を含む薬学的配合物が提供される。

【0156】

好ましい薬学的配合物には、活性成分が少なくとも重量で1%(例えば、少なくとも10%、好ましくは少なくとも30%、最も好ましくは少なくとも50%)で存在するものが含まれる。

50

すなわち、活性成分対他の医薬組成物の成分(すなわち、アジュバント、希釈剤および担体の添加)の比は、重量で少なくとも1:99(例えば、少なくとも10:90、好ましくは少なくとも30:70、最も好ましくは少なくとも50:50)である。

【0157】

本発明では、先に定義されたとおりの薬学的配合物の調製のための方法であって、先に定義されたとおりの本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と会合させる段階を含む方法がさらに提供される。

【0158】

本発明の化合物は、呼吸器疾患の治療に有用である他の治療薬(例えば、トロンボキサン受容体(TP)アンタゴニストまたは、好ましくは、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(LTRA)、グルココルチコイド、抗ヒスタミン、ベータ-アドレナリン薬、抗コリン薬およびPDE₄阻害剤ならびに/あるいは呼吸器疾患の治療に有用である他の治療薬)ならびに/あるいは、炎症および炎症成分を有する疾患の治療に有用である他の治療薬(例えば、NSAID、コキシブ、コルチコステロイド、鎮痛薬、5-リボキシゲナーゼの阻害剤、FLAP(5-リボキシゲナーゼ活性化プロテイン)の阻害剤、免疫抑制剤およびスルファサラジン、および関連化合物ならびに/あるいは炎症の治療に有用である他の治療薬)と組み合わせてもよい。

10

【0159】

本発明のさらなる態様によれば、

20

(A)条件(a)から(c)を有しない以外は先に定義されたとおりの本発明の化合物と、

(B)呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬と

を含む組合せ製品であって、

成分(A)および(B)のそれぞれが、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して配合される組合せ製品が提供される。

【0160】

このような組合せ製品は、他の治療薬とともに本発明の化合物の投与を与え、したがって、別個の配合物(ここで、それらの配合物の少なくとも1つは本発明の化合物を含み、少なくとも1つは他の治療薬を含む)として提示されうるか、または組合せ調製物として提示(すなわち、配合)されうる(すなわち、本発明の化合物および他の治療薬を含む単一の配合物として提示されうる)。

30

【0161】

したがって、

(1)条件(a)から(c)を有しない以外は先に定義されたとおりの本発明の化合物、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬、ならびに薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む薬学的配合物;ならびに

(2)成分:

(a)薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、条件(a)から(c)を有しない以外は先に定義されたとおりの本発明の化合物を含む薬学的配合物と、

(b)薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬を含む薬学的配合物と

40

を含み、

成分(a)および(b)が、他とともに投与するのに適した形態でそれぞれ提供されるキットオブパーツ

がさらに提供される。

【0162】

本発明では、先に定義されたとおりの組合せ製品の調製のための方法であって、先に定義されたとおりの本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である他の治療薬および、少なくとも1種の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と会合させる段階を含む方法がさらに提供される。

50

【0163】

「会合させる」とは、2つの成分を互いとともに投与のために適切にならしめることを意味する。

【0164】

したがって、先に定義されたとおりのキットオブパーツの調製のための方法に関連して、2つの成分を互いと「会合」させることによって、キットオブパーツの2つの成分が、

(i) 別個の配合物として与えられ(すなわち、互いに独立して)、これらはその後、併用療法において互いとともに使用のために一緒にされてもよい;または

(ii) 併用療法において互いとともに使用のために「組合せパック」の別個の成分として一緒に包装および提示されてもよい

10

ことを含む。

【0165】

本発明の化合物は、様々な用量で投与されうる。経口、肺および局所投薬量は、1日当たり体重の約0.01mg/kg(mg/kg/日)から約100mg/kg/日、好ましくは約0.01から約10mg/kg/日、より好ましくは約0.1から約5.0mg/kg/日の範囲でありうる。例えば、経口投与のために、組成物は通常約0.01mgから約500mg、好ましくは約1mgから約100mgの活性成分を含有する。静脈内に、最も好ましい用量は、定速輸液の間に約0.001から約10mg/kg/時間の範囲である。有利には、化合物は1日1回の用量で投与されてもよく、あるいは総1日投与量は1日に2回、3回または4回の分割用量で投与されてもよい。

20

【0166】

いずれにしても、医師、または当業者は、投与経路、治療される状態の種類および重症度、ならびに治療される特定の患者の人種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能および反応とともに変わる可能性が高い、個々の患者に最も適切である実際の投与量を決定することができる。上述の投与量は、平均的な症例の典型的なものであり、当然、より高いまたはより低い用量範囲が利益がある個々の場合もある可能性があり、このようなものは本発明の範囲内にある。

【0167】

本発明の化合物は、LTC₄シンターゼの有効な阻害剤であるという利点を有しうる。

【0168】

本発明の化合物は、上述の適応またはそれ以外における使用のためであろうとなかろうと、従来技術で知られている化合物より効果があり、毒性が少なく、長く作用し、強力であり、副作用が少なく、容易に吸収され、および/または良好な薬物動態学的プロファイル(例えば、より高い経口生物利用能および/またはより低いクリアランス)を有し、および/またはそれを超える他の有用な薬理学的、物理的、もしくは化学的特性を有しうるという利点も有しうる。

30

【0169】

生物試験

アッセイにおいて、LTC₄シンターゼは、基質LTA₄メチルエステルがLTC₄メチルエステルに変換される反応を触媒する。組換えヒトLTC₄シンターゼは、*Picchia pastoralis*で発現させ、その精製酵素は25mMのTris-緩衝液pH7.8に溶解させ、-20℃で保存する。アッセイは、5mMのグルタチオン(GSH)を補った、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)pH7.4で行う。反応は、アセトニトリル/MeOH/酢酸(50/50/1)を添加して終了する。アッセイを96-ウェルプレート中室温で行う。形成されたLTC₄メチルエステルの分析は、逆相HPLC(Onyx Monolithic C 18 columnを用いるWaters 2795)で行う。移動相は、1%酢酸を有してアセトニトリル/MeOH/H₂O(32.5/30/37.5)からなり、pHをNH₃でpH5.6に調整し、吸光度はWaters 2487 UV-検出器で280nmにおいて測定する。

40

【0170】

以下をそれぞれのウェルに時間順に加える:

1. 50 μl アッセイ緩衝液、5mMのGSHを有するPBS。

2. DMSO中0.5 μlの阻害剤。

50

3. PBS中2 μ l の LTC₄ シンターゼ。この溶液中の総タンパク濃度は、0.025mg/ml である。
室温で10分間プレートのインキュベーション。

4. 0.5 μ l の LTA₄ メチルエステル。室温で1分間プレートのインキュベーション。

5. 50 μ l の 停止溶液。

80 μ l の インキュベーション混合物を HPLC で分析する。

【実施例】

【0171】

本発明を以下の実施例によって説明するが、ここで、以下の略語を用いることができる：

BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	10
DMF	ジメチルホルムアミド	
EtOAc	酢酸エチル	
MeOH	メタノール	
NMR	核磁気共鳴	
rt	室温	
rx	還流	
THF	テトラヒドロフラン	

【0172】

実施例中の化合物の合成において特定される化学物質は、例えば、Sigma-Aldrich Fine Chemicals、Maybridge または Acros Organics から市販されていた。

20

【0173】

出発物質 I-V:

5,5'-メチレンビス(サリチル酸)(4,4'-ジヒドロキシジフェニルメタン-3,3'-ジカルボン酸; CAS番号: 122-25-8) (I)

出発物質 5,5'-メチレンビス(サリチル酸) (I) は、市販されている (例えば、Acros Organics から)。

【0174】

ジメチル 5,5'-メチレンビス(2-ヒドロキシベンゾエート) の調製 (II):

濃 H₂SO₄ (2mL) を MeOH (20mL) 中 I (7.2g) の攪拌懸濁液に室温で滴下した。室温で10時間攪拌後、混合物を室温に冷却させ、その後 EtOAc (20mL) を添加した。洗浄液が弱塩基性になるまで混合物を NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、1.3g (16.4%) 収量で表題化合物 (II) を得た。

30

【0175】

ジメチル 5,5'-メチレンビス(2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート) (III) の調製:

トルエン (10mL) 中 II (0.79g、2.50ミリモル) の懸濁液を K₃PO₄ (10mL 水中 3g 水溶液) と混合し、0℃ に冷却し、その後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.7g、6.0ミリモル) を、激しく攪拌するとともに反応温度を 10℃ 未満に維持しながら滴下した。混合物を室温で 2時間攪拌し、層を分離し、有機相を水で洗浄して、濃縮した。残渣をクロマトグラフィーで精製し、0.786g (54%) 収量で表題化合物 (III) を得た。

40

【0176】

ジメチル 5,5'-メチレンビス(2-アミノベンゾエート) の調製 (IV):

60.5g のメチル 2-アミノベンゾエート、HCl (飽和水溶液、144mL) および水 (500mL) の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド (3% 水溶液、155mL) を 50℃ で 20分間かけてゆっくりと添加した。この溶液を 80℃ で 6時間、攪拌しながら加熱した。室温に冷却後、溶液をアンモニアで中和し、形成した沈殿をろ別し、水で洗浄し、乾燥させ、EtOH から再結晶させて、42.1g (86%) で黄色がかった粉末として生成物 (IV) を得た。

【0177】

5,5'-メチレンビス(2-アミノ-3-クロロ安息香酸) の調製 (V):

2-アミノ-3-クロロ安息香酸 (1.06g、6.20ミリモル)、水 (20mL)、および HCl (37% 水溶液

50

、4mL)の攪拌混合物に、3%水性ホルムアルデヒド(93.10mg、3.10ミリモル)を50 で添加した。この混合物を70 で加熱し、4時間攪拌した。冷却後、白色沈殿物をろ別し、水およびMeOHで洗浄し、白色固体として表題化合物(952mg、86%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz)、7.59~7.55(2H,m)、7.38~7.34(2H,m)、3.69(2H,s)。¹³C 168.6、144.9、133.8、129.9、127.9、118.8、111.4、37.8。

【0178】

ジメチル5,5'-メチレンビス(2-アミノベンゾエート)(IV)を得るために、5,5'-メチレンビス(2-アミノ安息香酸)(VI)(これは、例えば、Maybridgeから市販されているかまたは、他に、文献、例えば、Bioorg..Med.Chem.、2006年、14、2209頁)に記載されたように、調製されうる)は、当業者に知られている標準的な条件(これは、保護基の使用を含みうる)下でエステル化しうる。

10

【0179】

例証化合物1~47を生成する一般法

IIIをジアリールアミンカップリングしてジメチル5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)ベンゾエート)VIIを生成し、その後、加水分解して、5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)安息香酸)VIIIを生成する一般法A:

トルエン(1.34mL)中化合物III(0.196g、1当量)、アリールアミン(1.2当量)、Cs₂CO₃(308mg、1.4当量)、Pd(OAc)₂(7.6mg、0.05当量)、およびBINAP(32mg、0.075当量)の混合物を100 で10時間攪拌した。この混合物をろ過し、濃縮して、残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物VIIを得た(表1中「エステル」の収率を参照)。VII(1当量)、NaOH(2M水溶液、2.8mL)およびジオキサン(5.6mL)の混合物を120 で5時間攪拌し、室温に冷却し、HCl(10%水溶液、pH約2~5)で酸性化し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、化合物VIIIを得た(表1中酸の収率を参照)。

20

【0180】

IVをジアリールアミンカップリングして、ジメチル5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)ベンゾエート)VIIを生成し、その後、加水分解して、5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)安息香酸)VIIIを生成する一般法B:

オープン乾燥した容器に、化合物IV(0.157g、0.5ミリモル)、アリールボロン酸(2ミリモル)、Cu(OAc)₂(184mg、1ミリモル)、ピリジン(82μl、1ミリモル)、トリエチルアミン(140μl、1ミリモル)、ジクロロメタン(15mL)および4 モレキュラーシーブを入れた。この混合物を室温で4日間攪拌し、Celite(登録商標)を通してろ過し、クロマトグラフィーで精製し、ジおよびモノアリール化化合物を得た。その後の加水分解は、方法Aに記載された手順に従って行った。

30

【0181】

IVをジアリールアミンカップリングして、ジメチル5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)ベンゾエート)VIIを生成し、その後、加水分解して、5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)安息香酸)VIIIを生成する一般法C:

化合物IV(0.314g、1ミリモル)、銅(I)トリス(トリフェニルホスフィン)プロミド(372mg、0.4ミリモル)、Cs₂CO₃(977mg、3ミリモル)、およびトルエン(15mL)の混合物をアルゴン下、110 で5分間加熱した。ヨウ化アリール(2ミリモル)を、シリンジを介して添加し、混合物を110 で1~2日間攪拌した。冷却後、混合物をシリカゲルの小パッドを通してろ過し、濃縮して、クロマトグラフィーで精製し、少量の生成物としてジアリール化化合物および多量の生成物としてモノアリール化化合物を得た。その後の加水分解は、方法Aに記載された手順に従って行った。

40

【0182】

IVをジアリールアミンカップリングして、ジメチル5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)ベンゾエート)VIIを生成し、その後、加水分解して、5,5'-メチレンビス(2-(アリールアミノ)安息香酸)VIIIを生成する一般法D:

オープン乾燥した容器に、化合物IV(0.314g、1.0ミリモル)、Pd₂(dba)₃(23mg、0.025ミリモル)、Cs₂CO₃(0.762g、2.34ミリモル)、(rac)-BINAP(23.4mg、0.037ミリモル)、臭化

50

アリール(1.67ミリモル)およびトルエン(3mL)をアルゴン雰囲気下で入れた。この混合物を100 で2~4日間加熱した。必要に応じて、変換を増加させるために、化合物IVを除く、反応剤の第2の添加を行った。混合物を冷却し、ろ過し、クロマトグラフィーで精製して、ジおよびモノアリール化合物を得た。その後の加水分解は、方法Aに記載された手順に従って行った。

【0183】

VIIをジアルキル化して、ジメチル5,5'-メチレンビス(2-(アリール(アルキル)アミノ)ベンゾエート)IXを生成し、その後、加水分解して、5,5'-メチレンビス(2-(アリール(アルキル)アミノ)安息香酸)Xを生成する一般法E:

化合物VII(0.18ミリモル)をNaH(24mg、0.8ミリモル、鉱油中80%)およびDMF(2mL)の混合物に添加した。この混合物を室温で20分間攪拌した。ハロゲン化アルキル(0.8ミリモル)を添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を水(12mL)で希釈し、HCl(水溶液、1M)で約pH6に酸性化した。抽出処理(水、EtOAc)およびクロマトグラフィーによる精製により所望の化合物IXを得た。その後の加水分解は、方法Aに記載された手順に従って行った。クロマトグラフィーにより精製して化合物Xを得た。

10

【0184】

VIIをモノアルキル化して、2-[アルキル-(アリール)-アミノ]-5-[4-(アリールアミノ)-3-メトキシカルボニル-ベンジル]-安息香酸メチルエステルXIを生成し、その後、加水分解して、2-[アルキル-(アリール)-アミノ]-5-[3-カルボキシ-4-(アリールアミノ)-ベンジル]-安息香酸XIIを生成する一般法F:

20

DMF(60ml)中VII(0.63g、1.2ミリモル)の攪拌溶液に、ヨウ化n-ブチル(0.40mL、3.5ミリモル)およびNaH(47mg、1.2ミリモル、鉱油中60%懸濁液)を添加し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。水を添加し、その後、抽出処理(EtOAc、水、ブライン)をし、クロマトグラフィーで精製して、所望の化合物XIを得た(表1に示されたエステルの収率を参照)。XI(0.58g、0.97ミリモル)、NaOH(0.28g、6.9ミリモル)、MeOH(25mL)および水(2mL)の混合物を還流で3時間攪拌し、室温に冷却し、真空で濃縮し、ブライン(20mL)で希釈し、HCl(1M、pH約2~5)で酸性化し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物XIIを得た(表1中酸の収率を参照)。

【0185】

【表 1 A】

表1.一般法A～Fを用いる実施例1～42の化合物

番号	化学名	化学名	基質	収率(%)	
				エステル	酸
1	ジメチル 5,5'-メチレンビス(2-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ベンゾエート)	A	3-クロロ-2-メチルアニリン	55	-
2	5,5'-メチレンビス(2-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)安息香酸)	A	3-クロロ-2-メチルアニリン	55	93
3	5,5'-メチレンビス(2-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸)	B	3,5-ジフルオロフェニルボロン酸	65	75
4	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	3,5-ジフルオロフェニルボロン酸	33	65
5	5,5'-メチレンビス(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)安息香酸)	B	3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸	28	75
6	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	C	3-クロロ-4-フルオロ-1-ヨードベンゼン	27	53
7	5,5'-メチレンビス(2-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)安息香酸)	C	4-ブromo-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン	11	65
8	2-アミノ-5-(4-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-3-カルボキシベンジル)安息香酸	C	4-ブromo-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン	41	41
9	5,5'-メチレンビス(2-(2-カルボキシフェニルアミノ)安息香酸)	C	メチル 2-ヨードベンゾエート	8	58
10	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(2-カルボキシフェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	C	メチル 2-ヨードベンゾエート	26	55
11	5,5'-メチレンビス(2-(4-フルオロフェニルアミノ)安息香酸)	B	4-フルオロフェニルボロン酸	15	76
12	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(4-フルオロフェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	4-フルオロフェニルボロン酸	45	68
13	5,5'-メチレンビス(2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸)	B	3,4-ジフルオロフェニルボロン酸	39	83

【表 1 B】

14	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	3,4-ジフルオロ-フェニルボロン酸	43	58
15	5,5'-メチレンビス(2-(3-メトキシフェニル-アミノ)安息香酸)	C	1-ヨード-3-メトキシベンゼン	24	57
16	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3-メトキシ-フェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	C	1-ヨード-3-メトキシベンゼン	42	80
17	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(2-フルオロ-フェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	2-フルオロフェニルボロン酸	10	27
18	5,5'-メチレンビス(2-(3-フルオロフェニル-アミノ)安息香酸)	B	3-フルオロフェニルボロン酸	12	67
19	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	3-フルオロフェニルボロン酸	29	82
20	5,5'-メチレンビス(2-(3-クロロフェニル-アミノ)安息香酸)	B	3-クロロフェニルボロン酸	25	84
21	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3-クロロフェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	3-クロロフェニルボロン酸	41	65
22	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(<i>o</i> -トリル-アミノ)-ベンジル)安息香酸	B	<i>o</i> -トリルボロン酸	11	62
23	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	C	1-クロロ-3-ヨード-2-メチル-ベンゼン	35	68
24	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(4-メトキシ-フェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	C	1-ヨード-4-メトキシベンゼン	46	59
25	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(2-メトキシ-フェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	C	1-ヨード-2-メトキシベンゼン	24	62
26	5,5'-メチレンビス(2-(2-メトキシフェニル-アミノ)安息香酸)	C	1-ヨード-2-メトキシベンゼン	10	39
27	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(4-イソプロポキシ-フェニルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	4-イソプロポキシ-フェニルボロン酸	70	33
28	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(ナフタレン-2-イルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	ナフタレン-2-イルボロン酸	31	39

【表 1 C】

29	5,5'-メチレンビス(2-(ナフタレン-2-イル-アミノ)安息香酸)	B	ナフタレン-2-イルボロン酸	9	80
30	5,5'-メチレンビス(2-(フェニルアミノ)-安息香酸)	B	フェニルボロン酸	32	78
31	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(ナフタレン-1-イルアミノ)ベンジル)安息香酸	B	ナフタレン-1-イルボロン酸	22	41
32	5,5'-メチレンビス(2-(4-(トリフルオロ-メチル)フェニルアミノ)安息香酸)	D	1-ブロモ-4-(トリ-フルオロメチル)-ベンゼン	61	78
33	5,5'-メチレンビス(2-(4-t-ブチル-フェニルアミノ)安息香酸)	D	1-ブロモ-4-t-ブチルベンゼン	16	31
34	5,5'-メチレンビス(2-(3,4-ジクロロ-フェニルアミノ)安息香酸)	B	3,4-ジクロロ-フェニルボロン酸	47	70
35	5,5'-メチレンビス(2-(2,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)安息香酸)	D	1-ブロモ-2,4-ジフルオロ-ベンゼン	75	86
36	5,5'-メチレンビス(2-((3,4-ジフルオロ-フェニル)メチルアミノ)安息香酸)	E	ジメチル 5,5'-メチレンビス-(2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ベンゾエート)	64	60
37	5,5'-メチレンビス(2-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチルアミノ)安息香酸)	E	ジメチル 5,5'-メチレンビス-(2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)ベンゾエート)	63	80
38	5,5'-メチレンビス(2-(4-クロロフェニルアミノ)安息香酸)	D	1-ブロモ-4-クロロベンゼン	25	48
39	5,5'-メチレンビス(2-(p-トリルアミノ)-安息香酸)	D	1-ブロモ-4-メチルベンゼン	20	80
40	5,5'-メチレンビス(2-(3-フルオロ-4-(トリ-フルオロメトキシ)フェニルアミノ)安息香酸)	D*	4-ブロモ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン	63	75
41	2-[ブチル-(3,4-ジフルオロフェニル)-アミノ]-5-[3-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-ベンジル]-安息香酸	F	5,5'-メチレンビス(2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)安息香酸)	86	12

【表 1 D】

42	5-{3-カルボキシ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)-(4-メチルベンジル)アミノ]-ベンジル}-2-[(3,4-ジフルオロフェニル)-(4-メチルベンジル)-アミノ]-安息香酸	E	5,5'-メチレンビス(2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸)メチルエステル	79	21 [#]
----	--	---	--	----	-----------------

* パラジウム源としてPd(OAc)₂を用いた(5モル%)。

一般法Fの手順によって加水分解した。

【 0 1 8 9 】

【表 2 A】

表2.実施例1～42の化合物の分光分析データ

実施例 番号	¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,200MHz)、δ:
1	2.32(s,6H);3.79(s,2H);3.89(s,6H);6.80(d,J=8.6Hz,2H);7.02～7.24(m,8H); 7.79(d,J=2.1Hz,2H);9.21(br s,2H)。
2	2.24(s,6H);3.79(s,2H);6.83(d,J=8.6Hz,2H);7.17～7.32(m,8H); 7.76(d,J=2.1Hz,2H);9.45(br s,2H);12.9～13.3(br s,2H)。
3	3.89(s,2H);6.64～6.79(m,2H);6.79～6.97(m,4H);7.30～7.44(m,4H);7.80(s,2H); 9.51(s,2H);13.0～13.5(br s,2H)。
4	3.75(s,2H);6.61～6.78(m,2H);6.78～6.94(m,2H);7.11(dd,J=8.5および 2.2Hz,1H);7.27～7.40(m,2H);7.54(d,J=2.2Hz,1H);7.73(d,J=1.8Hz,1H); 8.1～8.9(br s,2H);9.47(s,1H);12.5～13.5(br s,2H)。
5	3.82(s,2H);7.09～7.37(m,8H);7.42(dd,J=6.8および2.5Hz,2H); 7.76(非分割d,2H);9.3～9.6(br s,2H);12.7～13.4(br s,2H)。
6	3.71(s,2H);6.67(d,J=7.9Hz,1H);7.09(dd,J=8.3および2.2Hz,1H); 7.12～7.40(m,4H);7.41(dd,J=6.5および2.5Hz,1H);7.52(d,J=2.2Hz,1H); 7.70(d,J=2.2Hz,1H);8.1～8.9(br,2H);9.2～9.6(br s,1H);12.5～13.5(br s,2H)。
7	3.85(s,2H);7.10(d,J=8.8Hz,2H);7.25～7.38(m,4H);7.45(dd,J=8.5および 8.8Hz,2H);7.60(dd,J=10.7および2.1Hz,2H);7.78(d,J=2.1Hz,2H);9.55(s,2H); 12.8～13.8(br s,2H)。
8	3.72(s,2H);6.65(d,J=8.4Hz,1H);7.06(dd,J=8.4および1.8Hz,1H); 7.07(d,J=8.4Hz,1H);7.25(dd,J=8.4および1.8Hz,1H);7.30(d,J=8.4Hz,1H); 7.41(dd,J=9.0および8.4Hz,1H);7.50(d,J=1.8Hz,1H);7.57(dd,J=10.8および 1.8Hz,1H);7.70(d,J=1.8Hz,1H);8.1～8.8(br s,2H);9.50(s,1H); 12.6～13.5(br s,2H)。
9	3.90(s,2H);6.80～7.02(m,2H);7.23～7.61(m,8H);7.79(s,2H); 7.89(d,J=7.7Hz,2H);10.3～11.1(br s,2H);12.4～13.4(br s,4H)。
10	3.76(s,2H);6.69(d,J=8.4Hz,1H);6.83～6.97(m,1H);7.11(dd,J=8.4および 1.8Hz,1H);7.27(dd,J=8.4および1.8Hz,1H);7.34～7.49(m,3H); 7.56(d,J=1.8Hz,1H);7.71(d,J=1.8Hz,1H);7.89(d,J=8.0Hz,1H); 7.5～9.8(br s,3H);10.2～11.2(br s,1H);11.3～14.3(br s,2H)。
11	3.78(s,2H);7.04(d,J=8.8Hz,2H);7.09～7.32(m,10H);7.73(d,J=1.9Hz,2H); 9.41(s,2H);12.9～13.1(br s,2H)。
12	3.69(s,2H);6.62～6.72(m,1H);6.98～7.30(m,7H);7.51(d,J=2.1Hz,1H); 7.69(d,J=2.1Hz,1H);8.1～8.9(br s,2H);9.42(s,1H);12.2～13.4(br s,2H)。
13	3.82(s,2H);6.98～7.10(m,2H);7.18(d,J=8.5Hz,2H);7.23～7.45(m,6H); 7.76(d,J=1.9Hz,2H);9.44(s,2H);13.0～13.3(br s,2H)。
14	3.72(s,2H);6.67(d,J=8.5Hz,1H);6.96～7.05(m,1H);7.09(dd,J=8.5および 2.1Hz,1H);7.16(d,J=8.5Hz,1H);7.21～7.43(m,3H);7.52(d,J=2.1Hz,1H); 7.71(d,J=1.8Hz,1H);8.2～8.7(br s,2H);9.42(s,1H);12.8～13.3(br s,2H)。

10

20

30

40

【表 2 B】

15	3.73(s,6H);3.81(s,2H);6.55~6.64(m,2H);6.73~6.82(m,4H); 7.20(d,J=8.1Hz,2H);7.24~7.30(m,4H);7.73~7.78(m,2H);9.3~9.7(br s,2H); 12.5~13.6(br s,2H)。
16	3.71(s,2H);3.73(s,3H);6.55~6.63(m,1H);6.68(d,J=8.5Hz,1H); 6.72~6.81(m,2H);7.09(dd,J=8.5および2.1Hz,1H);7.19(d,J=8.0Hz,1H); 7.22~7.27(m,2H);7.53(d,J=2.1Hz,1H);7.70(s,1H);7.9~9.1(br s,2H); 9.47(br s,1H);11.9~13.8(br s,2H)。
17	3.72(s,2H);6.67(d,J=8.8Hz,1H);7.00~7.35(m,6H);7.46(dd,J=8.6および 1.8Hz,1H);7.53(d,J=1.8Hz,1H);7.72(d,J=1.8Hz,1H);8.2~8.8(br s,2H); 9.53(s,1H);13.0~13.3(br s,2H)。
18	3.85(s,2H);6.72~6.85(m,2H);6.97~7.11(m,4H);7.24~7.40(m,6H);7.78(s,2H); 9.55(s,2H);12.6~13.5(br s,2H)。
19	3.73(s,2H);6.68(d,J=8.4Hz,1H);6.72~6.84(m,1H);6.97~7.14(m,3H); 7.22~7.38(m,3H);7.53(d,J=2.2Hz,1H);7.72(非分割d,1H);7.9~8.9(br s,2H); 9.50(s,1H);12.0~13.5(br s,2H)。
20	3.85(s,2H);6.97~7.07(m,2H);7.11~7.21(m,2H);7.21~7.38(m,8H); 7.78(d,J=1.8Hz,2H);9.49(s,2H);12.9~13.4(br s,2H)。
21	3.73(s,2H);6.68(d,J=8.5Hz,1H);6.96~7.05(m,1H);7.10(dd,J=8.5および 2.1Hz,1H);7.10~7.19(m,1H);7.20~7.36(m,4H);7.53(d,J=2.1Hz,1H); 7.72(非分割d,1H);8.1~8.8(br s,2H);9.47(s,1H);12.0~13.7(br s,2H)。
22	2.19(s,3H);3.69(s,2H);6.67(d,J=8.4Hz,1H);6.88(d,J=8.4Hz,1H); 6.96~7.33(m,6H);7.51(d,J=2.1Hz,1H);7.69(d,J=2.1Hz,1H);8.1~8.8(br s,2H); 9.39(s,1H);12.7~13.3(br s,2H)。
23	2.26(s,3H);3.70(s,2H);6.67(d,J=8.5Hz,1H);6.82(d,J=8.5Hz,1H);7.08(dd,J=8.5 および2.1Hz,1H);7.15~7.32(m,4H);7.52(d,J=2.1Hz,1H);7.71(d,J=2.1Hz,1H); 7.9~8.9(br s,2H);9.46(s,1H);12.0~13.5(br s,2H)。
24	3.67(s,2H);3.74(s,3H);6.67(d,J=7.9Hz,1H);6.84~6.99(m,3H); 7.03~7.24(m,4H);7.51(非分割d,1H);7.66(非分割d,1H);7.9~8.9(br s,2H); 9.30(br s,1H);11.5~13.7(br s,2H)。
25	3.70(s,2H);3.81(s,3H);6.67(d,J=8.5Hz,1H);6.84~7.15(m,4H); 7.16~7.24(m,2H);7.34(非分割dd,J=7.8Hz,1H);7.53(非分割d,1H); 7.70(非分割d,1H);8.0~8.8(br s,2H);9.53(br s,1H);12.0~14.0(br s,2H)。
26	3.79(s,2H);3.81(s,6H);6.83~7.09(m,5H);7.12~7.28(m,4H); 7.36(d,J=7.5Hz,2H);7.54~7.65(m,1H);7.74(非分割d,2H);9.3~9.7(br s,2H); 12.0~14.0(br s,2H)。
27	1.26(d,J=6.0Hz,6H);3.67(s,2H);4.55(七重線,J=6.0Hz,1H);6.67(d,J=8.6Hz,1H); 6.84~6.97(m,3H);7.03~7.17(m,4H);7.53(d,J=2.3Hz,1H);7.69(d,J=2.3Hz,1H); 8.0~9.0(br s,2H);9.0~9.5(s,1H);12.4~13.3(br s,1H)。

10

20

30

40

【表 2 C】

28	3.73(s,2H);6.69(d,J=8.4Hz,1H);7.11(dd,J=8.4および2.0Hz,1H); 7.23~7.50(m,5H);7.55(d,J=1.8Hz,1H);7.64~7.90(m,5H);8.2~8.8(br s,2H); 9.70(s,1H);12.6~13.4(br s,2H)。
29	3.86(s,2H);7.29~7.49(m,10H);7.67~7.91(m,10H);9.73(s,2H);13.17(s,2H)。
30	3.80(s,2H);7.03(t,J=7.4Hz,2H);7.15~7.39(m,12H);7.75(非分割d,2H); 9.51(s,2H);12.9~13.2(br s,2H)。
31	3.70(s,2H);6.68(d,J=8.6Hz,1H);6.93(d,J=8.6Hz,1H);7.09(dd,J=8.6および 2.0Hz,1H);7.18(dd,J=8.6および2.0Hz,1H);7.43~7.60(m,5H); 7.68~7.78(m,2H);7.90~8.02(m,2H);8.1~8.8(br s,2H);9.8~10.1(br s,2H)。
32	9.6(2H,s)7.81(2H,d,J=1.5Hz)7.55~7.64(4H,m)7.37~7.46(4H,m) 7.28~7.37(4H,m)3.90(2H,s)。
33	13.0(2H,br s)9.46(2H,s)7.73(2H,d,J=1.8Hz)7.29~7.39(4H,m) 7.24(2H,dd,J=8.8および1.8Hz)7.08~7.19(6H,m)3.77(2H,s)1.27(18H,s)。
34	12.7~13.5(2H,br s)9.46(2H,s)7.78(2H,d,J=1.8Hz)7.49(2H,d,J=8.7Hz) 7.44(2H,d,J=2.5Hz)7.35(2H,dd,J=8.7および1.8Hz)7.27(2H,d,J=8.7Hz) 7.19(2H,dd,J=8.7および2.5Hz)3.86(2H,s)。
35	10.5~9.5(2H,br s)7.75(2H,d,J=1.9Hz)7.54~7.13(6H,m)7.10~6.95(2H,m) 6.86(2H,d,J=8.5Hz)3.76(2H,s)。
36	12.6~13.1(2H,br s)7.72(2H,d,J=1.6Hz)7.55(2H,dd,J=8.0および 1.6Hz)7.27(2H,d,J=8.0Hz)7.03~7.20(2H,m)6.39~6.54(2H,m) 6.08~6.22(2H,m)4.09(2H,s)3.14(6H,s)。
37	3.16(s,6H);3.93(s,2H);6.85(t,J=8.9Hz,2H);7.11~7.41(m,8H); 7.48(d,J=2.1Hz,2H);12.5~12.7(br s,2H)。
38	12.9~13.3(2H,br s)9.49(2H,s)7.76(2H,d,J=2.0Hz)7.16~7.38(12H,m) 3.82(2H,s)。
39	12.9~13.1(2H,br s)9.42(2H,s)7.72(2H,d,J=2.0Hz)7.05~7.27(12H,m) 3.77(2H,s)2.27(6H,s)。
40	9.5(2H,br s)7.77(2H,s)7.44~7.24(8H,m)7.06(2H,d,J=9.3Hz)3.86(2H,s)。
41	9.75~9.30(1H,bs)7.88~7.79(1H,m)7.65(1H,d,J=2.0Hz)7.52~7.00(8H,m) 6.44~6.30(1H,m)6.16~6.04(1 H,m)3.96(2H,s)3.48(2H,t,J=7.5Hz) 1.60~1.41(2H,m)1.36~1.21(2H,m)0.85(3H,t,J=7.2Hz)。
42	7.95(2H,d,J=2.0Hz)7.36(2H,dd,J=8.0 2.0Hz)7.19(2H,d,J=8.0Hz) 7.09~6.93(10H,m)6.79~6.65(2H,m)6.64~6.53(2H,m)4.63(4H,s) 4.03(2H,s)2.26(6H,s)

10

20

30

40

【0192】

不斉ジアリール置換化合物の調製のための一般手順

モノアリール化エステル化合物を方法Cに従って合成した。第2のアリール化段階は、方法Bに従って行い、所望の不斉ジアリール置換化合物を得て、次いで、これらの化合物を加水分解させた。

【0193】

【表 3】

表3.一般法C、その後に一般法Bを用いる実施例43～47の不斉ジアリール置換化合物

番号	化学名	第 1 アリール化剤	第 2 アリール化 または アルキル化剤	収率(%)	
				エス テル	酸
43	2-(4-プロモ-2-フルオロ フェニルアミノ)-5-(3- カルボキシ-4-(4-カルボキシ フェニル-アミノ)ベンジル) 安息香酸	4-プロモ-2- フルオロ-1- ヨードベンゼン	4-(エトキシ- カルボニル)- フェニル ボロン 酸	10	67
44	2-(4-プロモ-2-フルオロ フェニルアミノ)-5-(3- カルボキシ-4-(3,5-ジフルオロ フェニル-アミノ)ベンジル) 安息香酸	4-プロモ-2- フルオロ-1- ヨードベンゼン	3,5-ジフルオロ- フェニル- ボロン酸	63	81
45	2-(4-プロモ-2-フルオロ フェニルアミノ)-5-(3- カルボキシ-4-(3-クロロ-4- フルオロフェニルアミノ) ベンジル)安息香酸	4-プロモ-2- フルオロ-1- ヨードベンゼン	3-クロロ-4- フルオロフェニ ル ボロン酸	70	46
46	5-(3-カルボキシ-4-(3,5- ジフルオロフェニル-アミノ) ベンジル)-2-(3-クロロ-4- フルオロ-フェニルアミノ) 安息香酸	2-クロロ-1- フルオロ-4- ヨードベンゼン	3,5-ジフルオロ- フェニル- ボロン酸	52	84
47#	5-[3-カルボキシ-4-(4- シクロヘキシル-フェニル アミノ)-ベンジル]-2-(3,4- ジクロロ-フェニルアミノ)- 安息香酸	3,4-ジクロロ- フェニルボロン 酸	4-シクロヘキシル ボロン酸	68	62

モノアリール化エステル化合物は、方法Bに従って合成した。

【 0 1 9 4 】

【表 4】

表4.実施例43～47の化合物の分光分析データ

実施例 番号	^1H NMR(DMSO- d_6 , 200MHz), δ :
43	3.87(s, 2H); 7.11(d, J=8.5Hz, 1H); 7.17~7.27(m, 2H); 7.28~7.51(m, 5H); 7.61(dd, J=10.5 および 2.1Hz, 1H); 7.76~7.90(m, 4H); 9.56(s, 1H); 9.67(s, 1H); 12.3~12.8(br s, 1H); 13.0~13.5(br s, 2H)。
44	3.87(s, 2H); 6.64~6.79(m, 1H); 6.79~6.96(m, 2H); 7.11(d, J=8.4Hz, 1H); 7.28~7.53(m, 6H); 7.61(dd, J=10.7 および 1.8Hz, 1H); 7.80(d, J=2.0Hz, 1H); 9.49(s, 1H); 9.55(s, 1H); 13.1~13.4(br s, 2H)。
45	3.83(s, 2H); 7.05~7.52(m, 9H); 7.60(dd, J=10.6 および 2.1Hz, 1H); 7.76(d, J=2.3Hz, 1H); 7.78(d, J=1.9Hz, 1H); 9.40(s, 1H); 9.54(s, 1H); 13.0~13.4(br s, 2H)。
46	3.86(s, 2H); 6.63~6.79(m, 1H); 6.79~6.95(m, 2H); 7.10~7.47(m, 7H); 7.75~7.81(非分割 d, 21~1); 9.41(s, 1H); 9.49(s, 1H); 13.0~13.4(br s, 2H)。
47	13.4~12.5(2H, br s)、9.45(2H, br s)、7.79~7.70(2H, m)、 7.48(1H, d, J=8.8Hz)、7.43(1H, d, J=2.5Hz)、7.37~7.05(9H, m)、3.81(2H, s)、 2.41(1H, s, DMSO と重複)、1.88~1.60(5H, m)、1.52~1.09(5H, m)。

10

20

【0195】

例証化合物48～66を生成する一般法

実施例48～58、61～64の調製のための一般法G:

5,5'-メチレンビス(2-アミノ安息香酸)(VI) (250mg、0.873ミリモル)、アリアルイソシアネート(2.10ミリモル)、およびTHF(20mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を集め(必要に応じて、n-ヘキサンで沈殿)、THF/n-ヘキサンから再結晶して、固体として表題生成物を得た。

30

【0196】

実施例59～60の調製のためのモノカルバミド化の一般法H:

VI(250mg、0.873ミリモル)、アリアルイソシアネート(0.291ミリモル)、およびTHF(20mL)(または実施例11～12におけるジオキサン(40mL)の混合物を、室温で一晩攪拌した。生成物をn-ヘキサンで沈殿させ、HCl(水溶液)で洗浄し、MeOHまたはジオキサン/水から再結晶後固体として表題化合物を得た。

【0197】

実施例65～66の調製のための一般法I:

V(100mg、0.282ミリモル)、アリアルイソシアネート(0.676ミリモル)、 Et_3N (77mg、0.762ミリモル)およびTHF(10mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を集め、HCl(水溶液、2M)を用いて超音波で分解した。固体をろ別し、HCl(水溶液、2M)、水およびTHFで洗浄し、固体として表題生成物を得た。

40

【0198】

【表 5 A】

表5.実施例48～66の化合物

番号	化学名	カルバモイル化剤	方法	収率(%)
48	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(3-クロロフェニル)-ウレイド)安息香酸)	3-クロロフェニル イソシアネート	G	67
49	5,5'-メチレンビス(2-(3-フェニルウレイド)安息香酸)	フェニルイソシアネート	G	70
50	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(3-シアノフェニル)-ウレイド)安息香酸)	3-シアノフェニル イソシアネート	G	75
51	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(3-アセチルフェニル)-ウレイド)安息香酸)	3-アセチルフェニル イソシアネート	G	80
52	5,5'-メチレンビス(2-(3-m-トリルウレイド)安息香酸)	m-トリル イソシアネート	G	72
53	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(4-ニトロフェニル)-ウレイド)安息香酸)	4-ニトロフェニル イソシアネート	G	89
54	5,5'-メチレンビス(2-(3-o-トリルウレイド)安息香酸)	o-トリルイソシアネート	G	50
55	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(3-メトキシフェニル)-ウレイド)安息香酸)	3-メトキシフェニル イソシアネート	G	66
56	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(4-クロロフェニル)-ウレイド)安息香酸)	4-クロロフェニル イソシアネート	G	60
57	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(2-フルオロフェニル)-ウレイド)安息香酸)	2-フルオロフェニル イソシアネート	G	45
58	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(4-プロモフェニル)-ウレイド)安息香酸)	4-プロモフェニル イソシアネート	G	14
59	2-アミノ-5-(4-(3-(4-プロモフェニル)ウレイド)-3-カルボキシ-ベンジル)安息香酸	4-プロモフェニル イソシアネート	H	12
60	2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3-(4-ニトロフェニル)ウレイド)-ベンジル)安息香酸	4-ニトロフェニル イソシアネート	H	73
61	5,5'-メチレンビス(2-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-ウレイド)安息香酸)	2-トリフルオロメチル フェニルイソシアネート	G	54
62	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-ウレイド)安息香酸)	2,6-ジクロロフェニル イソシアネート	G	35
63	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(4-ブトキシフェニル)-ウレイド)安息香酸)	4-ブトキシフェニル イソシアネート	G	30

【表 5 B】

64	5,5'-メチレンビス-(2-(3-(2-フェノキシフェニル)-ウレイド)安息香酸)	2-フェノキシフェニル イソシアネート	G	16
65	5,5'-メチレンビス(3-クロロ-2-(3-(4-ニトロフェニル)-ウレイド)安息香酸)	4-ニトロフェニル イソシアネート	I	78
66	5,5'-メチレンビス(3-クロロ-2-(3-(3-クロロフェニル)-ウレイド)安息香酸)	3-クロロフェニル イソシアネート	I	81

10

【 0 2 0 0 】

【表 6 A】

表6.実施例48～66の化合物の物理的特性

実施例 番号	^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz)、 δ : ^{13}C NMR(DMSO- d_6 ,100MHz)、 δ :
48	^1H :13.42(2H,br s)、10.31(2H,s)、9.96(2H,s)、8.28(2H,d)、 7.85~7.76(2H,m)、7.74~7.72(2H,m)、7.48~7.42(2H,m)、 7.39~7.34(2H,m)、7.29(2H,t)、7.04~6.98(2H,m)、3.93(2H,s)。 ^{13}C :169.2、152.0、141.3、140.0、134.1、133.8、133.0、130.6、130.2、 121.5、120.2、117.8、116.8、115.7、38.9。
49	^1H :13.36(2H,br s)、10.22(2H,s)、9.73(2H,s)、8.28(2H,d)、 7.82~7.77(2H,m)、7.53~7.46(4H,m)、7.44~7.39(2H,m)、7.27(4H,t)、 6.97(2H,t)、3.92(2H,s)。 ^{13}C :168.9、152.0、140.1、139.5、133.8、133.4、 130.4、128.4、121.8、120.0、118.5、115.4、38.9。
50	^1H :13.46(2H,br s)、10.37(2H,s)、10.12(2H,s)、8.29(2H,d)、 8.01~7.98(2H,m)、7.79~7.83(2H,m)、7.75~7.69(2H,m)、 7.52~7.39(6H,m)、3.94(2H,s)。 ^{13}C :169.0、151.9、140.5、139.6、134.0、 133.8、130.5、129.9、125.2、122.9、120.9、120.0、118.6、115.6、111.3、 38.9。
51	^1H :13.42、10.32(2H,s)、10.00(2H,s)、8.32(2H,d)、8.12~8.09(2H,m)、 7.82~7.76(4H,m)、7.61~7.56(2H,m)、7.46~7.40(4H,m)、3.94(2H,s)、 2.56(6H,s)。 ^{13}C :197.3、169.0、152.0、134.0、133.8、133.5、130.5、 128.9、122.9、121.8、120.0、117.6、115.4、38.9、26.7。
52	^1H :13.33(2H,br s)、10.20(2H,s)、9.66(2H,s)、8.28(2H,d)、 7.81~7.76(2H,m)、7.44~7.39(2H,m)、7.38~7.34(2H,m)、 7.31~7.25(2H,m)、7.15、(2H,t)、6.81~6.77(2H,m)、3.92(2H,s)、 2.27(6H,s)。 ^{13}C :168.9、152.0、140.1、139.4、137.5、133.8、133.3、 128.2、122.5、120.0、119.0、115.7、115.4、38.9、21.2。
53	^1H :13.50(2H,br s)、10.48(2H,s)、10.45(2H,s)、8.28(2H,d)、8.19 4H,d)、 7.85~7.80(2H,m)、7.75(4H,d)、7.50~7.43(2H,m)、3.95(2H,s)。 ^{13}C :168.9、 151.5、146.2、140.9、139.3、134.1、133.9、130.5、124.8、120.2、117.6、 116.0、38.9。
54	^1H :13.28(2H,br s)、10.17(2H,s)、8.92(2H,s)、8.26(2H,d)、 7.80~7.73(2H,m)、7.41~7.30(4H,m)、7.30~7.11(4H,m)、7.05(2H,t)、 3.90(2H,s)、2.23(6H,s)。 ^{13}C :168.9、152.8、140.2、136.4、133.8、133.2、 131.6、130.4、130.1、125.8、124.9、124.4、120.0、115.5、38.9、17.9。
55	^1H :13.36(2H,br s)、10.22(2H,s)、9.74(2H,s)、8.27(2H,d)、 7.82~7.69(2H,m)、7.46~7.38(2H,m)、7.23~7.18(2H,m)、7.17(2H,t)、 7.08~7.01(2H,m)、6.59~6.52(2H,m)、3.92(2H,s)、3.72(6H,s)。 ^{13}C :169.0、 159.3、151.9、140.7、140.0、133.9、133.4、130.4、129.2、120.0、115.4、 110.7、107.3、104.1、54.7、38.9。

10

20

30

40

【表 6 B】

56	¹ H;13.40(2H,br s)、10.27(2H,s)、9.88(2H,s)、8.27(2H,d)、7.82~7.78(2H,m)、7.56~7.49(4H,m)、7.44~7.39(2H,m)、7.34~7.29(4H,m)、3.92(2H,s)。 ¹³ C;169.0、151.9、139.9、138.5、133.9、133.5、130.4、128.3、125.3、120.0、119.9、115.4、38.9。
57	3.92(s,2H);7.37~7.55(m,10H);7.80(d,J=1.8Hz,2H);8.27(d,J=8.8Hz,2H);9.92(s,2H);10.30(s,2H);13.0~13.8(br s,2H)。
58	3.76(s,2H);6.68(d,J=8.4Hz,1H);7.10(dd,J=8.4 および 1.9Hz,1H);7.33~7.57(m,5H);7.53(d,J=1.9Hz,1H);7.74(d,J=1.9Hz,1H);8.1~9.1(br s,2H);8.24(d,J=8.6Hz,1H);9.90(s,1H);10.28(s,1H);12.3~14.1(br s,2H)。
59	¹ H;13.31(2H,br s)、10.16(2H,s)、9.53(2H,s)、8.18(2H,d)、7.90~7.83(2H,m)、7.79~7.75(2H,m)、7.40~7.36(2H,m)、7.26~7.19(2H,m)、7.17~7.04(4H,m)、3.92(2H,s)。 ¹³ C;168.5、154.5、152.2、139.4、133.8、133.6、130.4、126.7、126.6、124.1、123.8、123.7、123.3、120.7、116.5、115.2、115.0、93.8、38.9。
60	¹ H;10.49(1H,s)、10.42(1H,s)、8.25(1H,d)、8.21~8.17(2H,m)、7.80~7.72(3H,m)、7.57~7.54(1H,m)、7.43~7.38(1H,m)、7.15~7.09(1H,m)、6.74(1H,s)、3.78(2H,s)。 ¹³ C;169.1、169.0、151.5、149.5、146.3、140.9、139.1、135.0、134.2、133.8、130.5、130.4、126.7、124.8、120.1、117.6、116.6、115.8、109.3、38.9。
61	¹ H;13.28(2H,br s)、10.20(2H,s)、9.17(2H,s)、8.20(2H,d)、7.78~7.55(8H,m)、7.45~7.35(4H,m)、3.90(2H,s)。
62	¹ H;13.4(2H,br s)、10.42(2H,s)、9.40(2H,br s)、8.34(2H,d)、7.79~7.75(2H,m)、7.58~7.51(4H,m)、7.42~7.31(4H,m)、3.89(2H,s)。 ¹³ C;169.1、152.1、140.3、134.2、134.1、133.4、132.7、130.5、128.7、128.4、119.1、114.7、38.9。
63	¹ H;13.33、(2H,br s)、10.17(2H,s)、9.50(2H,s)、8.28(2H,d)、7.80~7.75(2H,m)、7.44~7.33(6H,m)、6.89~6.82(4H,m)、3.95~3.87(6H,m)、1.71~1.62(4H,m)、1.48~1.39(4H,m)、0.93(6H,t)。 ¹³ C;169.0、153.8、152.2、140.4、134.0、133.1、132.3、120.5、120.3、115.1、114.3、114.2、67.1、38.9、30.7、18.7、13.6。
64	¹ H;13.16(2H,br s)、9.98(2H,s)、9.25(2H,s)、8.07(2H,d)、7.99~7.92(2H,m)、7.74~7.69(2H,m)、7.41~7.32(6H,m)、7.15~7.06(4H,m)、7.05~6.98(6H,m)、6.87~6.81(2H,m)、3.90(2H,s)。 ¹³ C;168.3、156.6、152.5、147.0、139.2、133.8、130.5、130.4、129.9、129.4、123.6、123.5、123.4、122.7、121.4、118.5、118.2、117.1、38.9。
65	¹ H;13.21(2H,br s)、9.93(2H,s)、8.75(2H,br s)、8.22~8.15(4H,m)、7.71~7.65(8H,m)、4.05(2H,s)。 ¹³ C;166.9、151.7、146.0、140.8、138.6、132.4、132.1、130.1、129.4、128.8、124.9、117.1、38.3。
66	¹ H;13.15(2H,br s)、9.40(2H,s)、8.52(2H,s)、7.73~7.64(6H,m)、7.33~7.19(4H,m)、7.04~6.80(2H,m)、4.03(2H,s)。 ¹³ C;167.0、151.9、140.9、138.2、132.9、132.4、132.3、130.2、129.7、129.0、128.7、121.3、117.1、116.2、38.2。

10

20

30

40

例証化合物67～97を生成する一般法

実施例67～81および83～85の調製のための一般法

中間体VI(250mg、0.873ミリモル)を、炭酸ナトリウム(466mg、2.18ミリモル、5mLの水)の50℃溶液中に複数回に分けて添加した。アリールスルホニルクロリド(2.18ミリモル)を複数回に分けて溶液に添加し、得られた混合物を70℃で30分間、次いで、85℃でさらなる30分間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を希HClで酸性化し、生成物を集め、希HCl、次いで、水で洗浄し、固体として表題化合物を得た。適切な溶媒から再結晶させて、表7に示されたとおりの実施例の純化合物を得た。

【0203】

実施例82の調製のための方法

10

実施例81の化合物(0.13g、0.2ミリモル;下記参照)をCH₂Cl₂(10mL)に溶解させ、MeOH(1mL)およびPd/C(0.045g、10%)を添加した。この混合物を水素雰囲気下に置き、室温で1.5時間攪拌した。ろ過および濃縮して、粗生成物を得て、これをエタノール/水中再結晶により精製して、85mg(72%)収量で純表題化合物を得た。

【0204】

【表 7 A】

表7.実施例67～85の化合物

番号	化学名	アリールスルホニルクロリド	収率(%)
67	5,5'-メチレンビス(2-(4-アセトアミド ・3-クロロフェニルスルホンアミド) 安息香酸)	4-アセトアミド・3-クロロ ベンゼン・1-スルホニル クロリド	45
68	5,5'-メチレンビス(2-(4-ニトロ フェニルスルホンアミド)安息香酸)	4-ニトロベンゼン・1- スルホニルクロリド	78
69	5,5'-メチレンビス(2-(2-(トリフルオロ メチル)フェニルスルホンアミド) 安息香酸)	2-(トリフルオロメチル) ベンゼン・1-スルホニル クロリド	67
70	5,5'-メチレンビス(2-(4-シアノ フェニルスルホンアミド)安息香酸)	4-シアノベンゼン・1- スルホニルクロリド	56
71	5,5'-メチレンビス(2-(3-カルボキシ フェニルスルホンアミド)安息香酸)	3-(クロロスルホニル)・安息香 酸	80
72	5,5'-メチレンビス(2-(2-クロロ-4- シアノフェニルスルホンアミド) 安息香酸)	2-クロロ-4-シアノベンゼン・1- スルホニルクロリド	77
73	5,5'-メチレンビス(2-(4-(トリフルオロ メトキシ)フェニルスルホンアミド) 安息香酸)	4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼン・1-スルホニル クロリド	51
74	5,5'-メチレンビス(2-(3,5-ビス (トリフルオロメチル)・フェニル スルホンアミド)安息香酸)	3,5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゼン・1-スルホニル クロリド	86
75	5,5'-メチレンビス(2-(4-アセトアミド フェニル・スルホンアミド)安息香酸)	4-アセトアミドベンゼン・1- スルホニルクロリド	81
76	5,5'-メチレンビス(2-(4-ブチル フェニル・スルホンアミド)安息香酸)	4-ブチルベンゼン・1- スルホニルクロリド	84
77	5,5'-メチレンビス(2-(3,4-ジクロロ- フェニルスルホンアミド)安息香酸)	3,4-ジクロロベンゼン・1- スルホニルクロリド	76
78	5,5'-メチレンビス[2-(3,4-ジメトキシ- ベンゼンスルホニルアミノ)・安息香酸]	3,4-ジメトキシ-ベンゼン スルホニルクロリド	51
79	5,5'-メチレンビス[2-(ナフタレン・2- スルホニルアミノ)・安息香酸]	ナフタレン・2-スルホニル クロリド	15
80	5,5'-メチレンビス[2-(3-カルボキシ-4- クロロ-ベンゼンスルホニルアミノ)・ 安息香酸]	3-カルボキシ-4-クロロ- ベンゼンスルホニルクロリド	47
81	5,5'-メチレンビス[2-(2-ニトロ- ベンゼンスルホニルアミノ)・安息香酸]	2-ニトロ-ベンゼンスルホニル クロリド	51
82	5,5'-メチレンビス[2-(2-アミノ- ベンゼンスルホニルアミノ)・安息香酸]	実施例 81 から還元水素化	72

【表 7 B】

83	5,5'-メチレンビス(2-(4-ブトキシフェニル・スルホンアミド)安息香酸)	4-ブトキシフェニル・スルホニルクロリド	18
84	5,5'-メチレンビス(2-(フェニルスルホンアミド)安息香酸)	フェニルスルホニルクロリド	70
85	5,5'-メチレンビス(2-(4-フルオロフェニルスルホンアミド)安息香酸)	4-フルオロフェニル・スルホニルクロリド	67

【 0 2 0 6 】

【表 8 A】

表8.実施例67～85の化合物の物理的特性

実施例 番号	¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,400MHz)、 δ ¹³ C NMR(DMSO-d ₆ ,100MHz)、 δ
67	¹ H;10.95(2H,br s)9.67(2H,s)8.07(2H,d,J=8.6Hz)7.82~7.81(2H,m)、 7.73~7.70(4H,m)7.43~7.34(4H,m)3.88(2H,s)2.14(6H,s)。 ¹³ C;169.2、169.0 、 139.4、137.3、136.0、134.5、131.2、127.7、126.1、124.7、124.4、119.3、 117.6、38.5、23.6。
68	¹ H;8.32(4H,m)8.02(4H,m)7.69~7.67(2H,m)7.37~7.28(4H,m)3.84(2H,s)。 ¹³ C;168.9、149.6、145.1、138.1、135.5、134.1、131.1、128.1、124.4、 119.4、118.7、38.6。
69	¹ H;11.32(2H,br s)8.24~8.19(2H,m)8.20~7.19(2H,m)7.90~7.82(4H,m) 7.74~7.72(2H,m)7.42~7.33(4H,m)3.86(2H,s)。 ¹³ C;169.2、137.1、136.6、 135.4、134.6、134.0、133.2、131.4、131.2、128.8、128.7、117.6、116.2、 38.4。
70	¹ H;11.04(2H,br s)8.05~8.00(4H,m)7.98~7.92(4H,m)7.71~7.68(2H,m) 7.39~7.36(4H,m)3.89(2H,s)。 ¹³ C;168.9、142.6、136.6、136.3、134.4、 133.3、131.1、127.4、119.7、118.1、117.2、115.6、38.5。
71	¹ H;10.95(2H,s)8.28~8.23(2H,m)8.18~8.10(2H,m)7.98~7.93(2H,m) 7.69~7.61(4H,m)7.43~7.33(4H,m)3.86(2H,s)。 ¹³ C;169.0、165.4、138.9、 137.0、136.1、134.5、133.7、131.8、131.1、130.5、129.9、127.0、119.5、 117.7、38.5。
72	¹ H;11.67(2H,br s)8.31~8.24(4H,m)8.06~8.01(2H,m)7.75~7.73(2H,m) 7.33~7.28(4H,m)3.84(2H,s)。 ¹³ C;169.2、139.6、136.5、135.6、135.3、 134.7、132.1、131.7、131.3、131.1、117.3、117.2、116.5、116.0、38.3。
73	¹ H;7.93~7.88(4H,m)7.72~7.69(2H,m)7.54~7.48(4H,m) 7.41~7.32(4H,m)3.86(2H,s)。 ¹³ C;169.0、151.0、137.6、137.5、135.7、 134.3、131.1、129.3、121.2、119.0、117.7、38.5。
74	¹ H;10.79(2H,br s)8.45~8.40(2H,m)8.23~8.20(4H,m)7.70~7.68(2H,m) 7.39~7.34(4H,m)3.91(2H,s)。
75	¹ H;10.85(2H,s)10.32(2H,s)7.74~7.67(10H,m)7.42~7.31(4H,m) 3.84(2H,s)2.06(6H,s)。 ¹³ C;169.2、168.8、143.4、137.8、135.4、134.5、 131.7、131.0、127.9、118.6、118.4、116.6、38.5、24.0。
76	¹ H;7.68~7.62(6H,m)、7.40~7.25(8H,m)3.80(2H,s)2.63~2.55(4H,m) 1.55~1.45(4H,m)1.30~1.18(4H,m)0.84(6H,t,J=7.4Hz)。 ¹³ C;169.2、148.0、 138.4、135.1、133.9、130.9、128.9、127.1、126.5、125.2、118.3、38.6、 34.4、32.4、21.6、13.6。
77	¹ H;10.99(2H,br s)、7.97~7.94(2H,m)7.82~7.78(2H,m)7.74~7.68(4H,m) 7.39~7.36(4H,m)3.90(2H,s)。 ¹³ C;168.8、138.9、136.6、136.4、136.3、 134.3、132.1、131.5、131.1、128.4、126.6、120.0、118.4、38.6。
78	¹ H;3.67(s,6H)3.78(s,6H)3.86(s,2H)7.04(d,J=8.5Hz,2H)7.15(d,J=2.1Hz,2H) 7.31~7.50(m,6H)7.71(d,J=1.8Hz,2H)10.75~10.85(br s,2H)

10

20

30

40

【表 8 B】

79	^1H :3.76(s,2H)7.27(d,J=8.6Hz,2H)7.44(d,J=8.6Hz,2H)7.57~7.77(m,8H) 7.93~8.17(m,6H)8.52(s,2H)10.8~11.2(br s,2H)
80	^1H :3.86(s,2H)7.29~7.40(m,4H);7.66~7.76(m,4H);7.85(dd,J=8.4 および 2.1Hz,2H);8.13(d,J=2.1Hz,2H)
81	^1H :3.85(s,2H)7.35(dd,J=8.6 および 1.8Hz,2H)7.47(d,J=8.6Hz,2H) 7.69~7.91(m,6H)7.99(dd,J=7.6 および 1.3Hz,2H)8.11(dd,J=7.4 および 1.5Hz,2H)11.3~11.6(br s,2H)
82	^1H :3.81(s,2H)5.8~6.2(br s,4H)6.51~6.62(m,2H)6.78(d,J=8.2Hz,2H) 7.18~7.36(m,6H)7.53(d,J=8.2Hz,2H)7.89(s,2H)11.0~11.6(br s,2H)
83	^1H :0.93(t,J=7.3Hz,6H)1.35~1.50(m,4H)1.65~1.80(m,4H)3.81(s,2H) 3.90~3.97(m,4H)6.80~6.91(m,4H)7.20~7.24(m,2H)7.56~7.61(m,2H) 7.66~7.71(m,2H)7.72~7.79(m,4H)10.27(s,2H)
84	^1H :8.64~8.54(2H,m)7.58~7.20(14H,m)3.81(2H,s)
85	^1H :3.87(s,2H)7.33~7.44(m,8H)7.68~7.71(m,2H)7.81~7.88(m,4H) 11.0(br s,2H)

10

20

【 0 2 0 8 】

実施例86～95を与えるベンジル化の方法

化合物IV(160mg、0.5ミリモル)を適切な溶媒(アセトニトリル、ジクロロメタンまたはエタノール)中に溶解させた。ベンズアルデヒド(2ミリモル)および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (850mg、4ミリモル)を添加し、得られた混合物を室温で40～60時間攪拌した。抽出処理(CH_2Cl_2 、水)をし、合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、粗製物を得て、これをクロマトグラフィーで精製し、次いで一般法(例えば、一般法Aに記載されたような)によって加水分解し、表9に示されるとおりの純化合物を得た。

【 0 2 0 9 】

30

【表 9】

表9.実施例86～95の化合物

番号	化学名	ベンズアルデヒド	収率(%)	
			エステル	酸
86	5-(3-カルボキシ-4-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-ベンジル)-2-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-安息香酸	4-フルオロ-ベンズアルデヒド	72	72
87	5-(3-カルボキシ-4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ベンジル)-2-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-安息香酸	3-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド	70	53
88	5-(3-カルボキシ-4-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ベンジル)-2-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-安息香酸	4-メトキシ-ベンズアルデヒド	65	75
89	5-(3-カルボキシ-4-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ベンジル)-2-(4-メチル-ベンジルアミノ)-安息香酸	4-メチル-ベンズアルデヒド	75	63
90	5-(3-カルボキシ-4-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ベンジル)-2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-安息香酸	4-クロロ-ベンズアルデヒド	59	74
91	2-ベンジルアミノ 5-(3-カルボキシ-4-(ベンジルアミノ)-ベンジル)-安息香酸	ベンズアルデヒド	46	71
92	2-(4-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ 5-(3-カルボキシ-4-(4-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ)-ベンジル)-安息香酸	4-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド	65	85
93	2-(3-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ)-5-(3-カルボキシ-4-(3-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ)-ベンジル)-安息香酸	3-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド	65	62
94	5-(3-カルボキシ-4-(2,3-ジクロロ-ベンジルアミノ)-ベンジル)-2-(2,3-ジクロロ-ベンジルアミノ)-安息香酸	2,3-ジクロロ-ベンズアルデヒド	62	71
95	5-(3-カルボキシ-4-(3,5-ジクロロ-ベンジルアミノ)-ベンジル)-2-(3,5-ジクロロ-ベンジルアミノ)-安息香酸	3,5-ジクロロ-ベンズアルデヒド	58	77

【表 10】

表10.実施例86～95の化合物の物理的特性

実施例 番号	^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz)、 δ
86	7.60(2H,d,J=2.1Hz)7.41~7.29(4H,m)7.21~7.07(6H,m)6.60(2H,d,J=8.7Hz) 4.40(4H,s)3.64(2H,s)
87	7.69~7.50(10H,m)7.12(2H,dd,J=8.7 および 2.1Hz)6.55(2H,d,J=8.7Hz) 4.54(4H,s)3.64(2H,s)
88	7.60(2H,d,J=2.0Hz)7.30~7.20(4H,m)7.13(2H,dd,J=8.67 および 2.0Hz) 6.94~6.83(4H,m)6.62(2H,d,J=8.7Hz)4.30(4H,s)3.72(6H,s)3.64(2H,s)
89	7.59(2H,d,J=2.1Hz)7.24~7.07(10H,m)6.59(2H,d,J=8.7Hz)4.35(4H,s) 3.64(2H,s)2.26(6H,s)
90	7.60(2H,d,J=2.1Hz)7.42~7.28(8H,m)7.12(2H,dd,J=8.7 および 2.1Hz) 6.54(2H,d,J=8.7Hz)4.43(4H,s)3.63(2H,s)
91	7.60(2H,d,J=2.1Hz)7.38~7.18(10H,m)7.12(2H,dd,J=8.6 および 2.1Hz) 6.59(2H,d,J=8.6Hz)4.44(4H,s)3.63(2H,s)
92	7.59(2H,d,J=2.0Hz)7.48~7.20(14H,m)7.13(2H,dd,J=8.6 および 2.0Hz) 7.01~6.92(4H,m)6.62(2H,d,J=8.6Hz)5.06(4H,s)4.32(4H,s)3.64(2H,s)
93	7.66(2H,d,J=2.0Hz)7.42~7.12(12H,m)7.07(2H,dd,J=8.6 および 2.0Hz) 6.97~6.78(6H,m)6.56(2H,d,J=8.6Hz)5.06(4H,s)4.42(4H,s)3.64(2H,s)
94	8.4~8.1(2H,br s)7.63(2H,d,J=1.5Hz)7.53(2H,dd,J=6.7 および 2.7Hz) 7.35~7.23(4H,m)7.13(2H,dd,J=8.5 および 1.5Hz)6.47(2H,d,J=8.5Hz) 4.54(4H,s)3.65(2H,s)
95	8.7~7.8(2H,br s)7.62(2H,d,J=1.9Hz)7.48~7.42(2H,m)7.34(4H,d,J=1.6Hz) 7.13(2H,dd,J=8.6 および 1.9Hz)6.52(2H,d,J=8.6Hz)4.47(4H,s)3.65(2H,s)

10

20

30

【0211】

実施例96および97の調製のための方法

段階1: THF中中間体VI (523mg、1.83ミリモル)の溶液に、4-ニトロベンゼンイソシアネート (100mg、0.610ミリモル)を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。n-ヘキサンを添加し、沈殿生成物を集め、希HCl(水溶液)で洗浄して、黄色固体として2-アミノ-5-(3-カルボキシ-4-(3-(4-ニトロフェニル)ウレイド)ベンジル)安息香酸(上記実施例60)(185mg、67%)を得た。

【0212】

段階2: 実施例60の前述の化合物(250mg、0.555ミリモル)を、上記のようにアリアルスルホニルクロリド(0.666ミリモル)および炭酸ナトリウム(235mg、2.22ミリモル、5mLの水中)で処理した。粗生成物をクロマトグラフィーで精製して、表11に記載される純化合物を得た。

40

【0213】

【表 1 1】

表11.実施例96～97の化合物

番号	化学名	アリールスルホニルクロリド	収率(%)
96	5-(3-カルボキシ-4-(3,4-ジクロロフェニルスルホンアミド)ベンジル)-2-(3-(4-ニトロフェニル)ウレイド)安息香酸	3,4-ジクロロフェニルスルホニルクロリド	50
97	5-(3-カルボキシ-4-(3-(4-ニトロフェニル)ウレイド)ベンジル)-2-(4-ニトロフェニルスルホンアミド)安息香酸	4-ニトロフェニルスルホニルクロリド	60

10

【 0 2 1 4】

【表 1 2】

表12.実施例96～97の化合物の物理的特性

実施例番号	¹ H NMR(DMSO-d ₆ ,400MHz)、 δ ¹³ C NMR(DMSO-d ₆ ,100MHz)、 δ
96	¹ H 10.48(1H,s)10.43(1H,s)8.29~8.24(1H,m)8.22~8.16(2H,m) 7.99~7.97(1H,m)、7.85~7.69(6H,m)7.47~7.38(3H,m)3.93(2H,s)。 ¹³ C 168.9、151.5、146.2、140.9、139.4、136.8、136.2、134.3、133.9、 133.7、132.1、131.6、131.0、130.6、128.4、126.6、124.8、120.2、120.0、 118.5、117.6、115.9、38.7。
97	¹ H 10.48(1H,s)10.42(1H,s)8.36~8.31(2H,m)8.27~8.23(1H,m) 8.22~8.17(2H,m)8.07~8.02(2H,m)7.79~7.72(4H,m)7.42~7.39(3H,m) 3.91(2H,s)。 ¹³ C 168.9、151.5、149.7、146.2、140.9、139.4、136.6、134.3、134.0、 133.7、131.1、130.6、128.2、124.8、124.5、120.2、119.6、117.6、115.9、 38.7。

20

30

【 0 2 1 5】

(実施例98)

実施例の表題化合物を上記の生物試験で試験し、10 μ Mまたはそれ未満の濃度でLTC₄の50%阻害を示すことが見いだされた。例えば、以下の実施例の代表的な化合物は、以下のIC₅₀値を示した。

実施例6: 5700nM

実施例8: 740nM

実施例9: 3400nM

実施例12:2800nM

実施例27:6410nM

実施例55:1800nM

実施例57:4000nM

実施例58:870nM

実施例59:4300nM

実施例62:5800nM

実施例67:2800nM

40

50

実施例69:1300nM

実施例74:700nM

実施例89:3400nM

実施例93:2300nM

【手続補正書】

【提出日】平成21年11月5日(2009.11.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

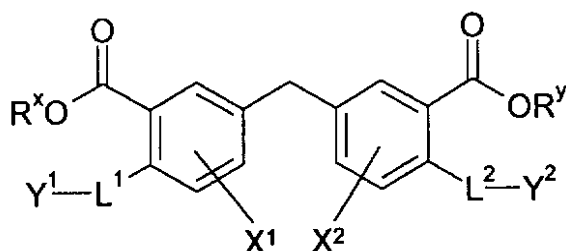
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物

【化1】



I

[式中、

Y¹は、Hまたは-Ar¹を表し、

Y²は、Hまたは-Ar²を表し、

Y¹およびY²の少なくとも一方はH以外であり、

X¹およびX²は、ハロゲン、-R³ᵃ、-CN、-C(O)R³ᵇ、-C(O)OR³ᶜ、-C(O)N(R⁴ᵃ)R⁵ᵃ、-N(R⁴ᵇ)R⁵ᵇ、
-N(R³ᵈ)C(O)R⁴ᶜ、-N(R³ᵉ)C(O)N(R⁴ᵈ)R⁵ᵈ、-N(R³ᶠ)C(O)OR⁴ᵉ、-N₃、-NO₂、-N(R³ᵍ)S(O)₂
N(R⁴ᶠ)R⁵ᶠ、-OR³ᵃ、-OC(O)N(R⁴ᵍ)R⁵ᵍ、-OS(O)₂R³ᵇ、-S(O)ₘR³ᵇ、-N(R³ᵏ)S(O)₂R³ᵐ、-OC(O)
R³ᵃ、-OC(O)OR³ᵇ、-S(O)₂N(R⁴ᵃ)R⁵ᵃおよび-OS(O)₂N(R⁴ᵇ)R⁵ᵇから選択される1個または複
数の任意選択の置換基を独立して表し、

mは、0、1または2を表し、

R³ᵇからR³ᵃ、R³ᵇ、R³ᶜ、R³ᵈ、R⁴ᵃからR⁴ᵇ、R⁵ᵃ、R⁵ᵇ、R⁵ᵈおよびR⁵ᶠからR⁵ᵇは、Hも
しくはR³ᵃを独立して表し、または

R⁴ᵃおよびR⁵ᵃ、R⁴ᵇおよびR⁵ᵇ、R⁴ᵈおよびR⁵ᵈ、R⁴ᶠおよびR⁵ᶠ、R⁴ᵍおよびR⁵ᵍ、R⁴ᵃおよび
R⁵ᵃまたはR⁴ᵇおよびR⁵ᵇの対のいずれかは、一緒に連結されて、3-から6-員環を形成し
てもよく、この環は、これらの置換基が必ず結合している窒素原子に加えてさらなるヘテ
ロ原子(例えば、窒素または酸素)を任意選択で含み、この環は、F、Cl、=OまたはR³ᵃによ
って任意選択で置換されており、

R³ᵇ、R³ᵃおよびR³ᵇは、R³ᵃを独立して表し、

R³ᵃは、F、Cl、-CN、-N₃、=O、-OR⁶ᵃ、-N(R⁶ᵇ)R⁷ᵇ、-S(O)ₙR⁶ᶜ、-S(O)₂N(R⁶ᵈ)R⁷ᵈまた
は-OS(O)₂N(R⁶ᵉ)R⁷ᵉから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換され
たC₁-₆アルキルを表し、

nは、0、1または2を表し、

R⁶ᵃ、R⁶ᵇ、R⁶ᶜ、R⁶ᵈおよびR⁶ᵉは、H、またはF、Cl、=O、-OR⁸ᵃ、-N(R⁹ᵃ)R¹⁰ᵃもしくは
-S(O)₂-M¹から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されたC₁-₆ア
ルキルを独立して表し、

R⁷ᵇ、R⁷ᵈおよびR⁷ᵉは、H、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CF₃、またはF、Cl、=O、-OR¹¹ᵃ、-N(R¹²ᵃ)
R¹³ᵃもしくは-S(O)₂-M²から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置

換された $C_1 \sim 6$ アルキルを独立して表し、あるいは

R^{6b} および R^{7b} 、 R^{6d} および R^{7d} または R^{6e} および R^{7e} は、一緒に連結されて、3-から6-員環を形成してもよく、この環は、これらの置換基が必ず結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子(窒素または酸素など)を任意選択で含み、この環は、F、Cl、=Oまたは、=Oおよびフルオロから選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換された $C_1 \sim 3$ アルキルによって任意選択で置換されており、

M^1 および M^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ または $-N(R^{14a})R^{15a}$ を独立して表し、

R^{8a} および R^{11a} は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ または $-CHF_2$ を独立して表し、

R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および R^{15a} は、H、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ を独立して表し、

Ar^1 および Ar^2 は、アリール基またはヘテロアリール基を独立して表し、これらの基の両方はAから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

Aは、

I) どちらもBから選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

II) どちらも G^1 および/もしくは Z^1 から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基、または

III) G^1 基

を表し、

G^1 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ または $-A^1-R^{16a}$ を表し、

ここで、 A^1 は、単結合、または $-C(O)A^2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^3-$ 、 $-N(R^{17a})A^4-$ もしくは $-OA^5-$ から選択されるスペーサ基を表し、ここで

A^2 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{17b})-$ または $-C(O)-$ を表し、

A^3 は、単結合、 $-O-$ または $-N(R^{17c})-$ を表し、

A^4 および A^5 は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2N(R^{17e})-$ を独立して表し、

Z^1 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{16b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{17f})R^{16c}$ 、 $=NCN$ または $=C(H)NO_2$ を表し、

Bは、

I) どちらも G^2 から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

II) どちらも G^2 および/もしくは Z^2 から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基、または

III) G^2 基

を表し、

G^2 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ または $-A^6-R^{18a}$ を表し、

ここで、 A^6 は、単結合、または $-C(O)A^7-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^8-$ 、 $-N(R^{19a})A^9-$ もしくは $-OA^{10}$ から選択されるスペーサ基を表し、ここで

A^7 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{19b})-$ または $-C(O)-$ を表し、

A^8 は、単結合、 $-O-$ または $-N(R^{19c})-$ を表し、

A^9 および A^{10} は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{19d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2N(R^{19e})-$ を独立して表し、

Z^2 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{18b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{19f})R^{18c}$ 、 $=NCN$ または $=C(H)NO_2$ を表し、

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{19c} 、 R^{19d} 、 R^{19e} および R^{19f} は、

i) 水素、

ii) どちらも G^3 から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されているアリール基もしくはヘテロアリール基、

iii) どちらも G^3 および/もしくは Z^3 から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 8$ アルキルもしくはヘテロシクロアルキル基

から独立して選択され、または

R^{16a} から R^{16c} および R^{17a} から R^{17f} 、ならびに/あるいは R^{18a} から R^{18c} および R^{19a} から R^{19f}

^fの任意の対は、一緒に連結されて、それらもしくは他の関連原子と、1から3個のヘテロ原子および/もしくは1から3個の二重結合を任意選択で含むさらなる3-から8-員環を形成することができ、この環はG³および/またはZ³から選択される1個もしくは複数の置換基によって任意選択で置換されており、

G³は、ハロ、シアノ、-N₃、-NO₂、-ONO₂または-A¹¹-R^{20a}を表し、

ここで、A¹¹は、単結合、または-C(O)A¹²-、-S-、-S(O)₂A¹³-、-N(R^{21a})A¹⁴-もしくは-OA¹⁵-から選択されるスパーサ基を表し、ここで

A¹²は、単結合、-O-、-N(R^{21b})-または-C(O)-を表し、

A¹³は、単結合、-O-または-N(R^{21c})-を表し、

A¹⁴およびA¹⁵は、単結合、-C(O)-、-C(O)N(R^{21d})-、-C(O)O-、-S(O)₂-または-S(O)₂N(R^{21e})-を独立して表し、

Z³は、=O、=S、=NOR^{20b}、=NS(O)₂N(R^{21f})R^{20c}、=NCNまたは=C(H)NO₂を表し、

R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、R^{21a}、R^{21b}、R^{21c}、R^{21d}、R^{21e}およびR^{21f}は、

i) 水素、

ii) どちらもハロ、C₁ - ₄アルキル、-N(R^{22a})R^{23a}、-OR^{22b}および=Oから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されているC₁ - ₆アルキルまたはヘテロシクロアルキル基、ならびに

iii) どちらもハロ、(=O、フルオロおよびクロロから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)C₁ - ₄アルキル、-N(R^{22c})R^{23b}および-OR^{22d}から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されているアリールまたはヘテロアリール基から独立して選択され、あるいは

R^{20a}からR^{20c}およびR^{21a}からR^{21f}の任意の対は、一緒に連結されて、それらもしくは他の関連原子と、1から3個のヘテロ原子および/または1もしくは2個の二重結合を任意選択で含むさらなる3-から8-員環を形成することができ、この環は、ハロ、C₁ - ₄アルキル、-N(R^{22e})R^{23c}、-OR^{22f}および=Oから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されており、

L¹は-N(R^w)A¹⁹-を表し、

L²は-N(R^z)A²⁰-を表し、

A¹⁹は、単結合、-C(O)N(R^w)-、-S(O)₂-または-CH₂-を表し、

A²⁰は、単結合、-C(O)N(R^z)-、-S(O)₂-または-CH₂-を表し、

ただし、A¹⁹が-S(O)₂-を表す場合、Y¹はAr¹を表し、A²⁰が-S(O)₂-を表す場合、Y²はAr²を表し、

R^x、R^y、R^wおよびR^zは、H、C₁ - ₁₄アルキル(ハロ、-CN、-N(R^{24a})R^{25a}、-OR^{24b}、=O、アリールおよびヘテロアリール(この後者の2つの基は、ハロ、(フルオロ、クロロおよび=Oから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)C₁ - ₄アルキル、-N(R^{24c})R^{25b}および-OR^{24d}から選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている)を独立して表し、

R^{22a}、R^{22b}、R^{22c}、R^{22d}、R^{22e}、R^{22f}、R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{24a}、R^{24b}、R^{24c}、R^{24d}、R^{25a}およびR^{25b}は、水素およびC₁ - ₄アルキルから独立して選択され、この後者の基は、フルオロ、クロロもしくは=Oから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている]

またはその薬学的に許容される塩

[ただし、X¹およびX²が存在せず、

(a)R^xおよびR^yが、Hまたはメチルを独立して表し、L¹およびL²がどちらも-N(H)-CH₂-を表す場合、Ar¹およびAr²はどちらも非置換フェニルを表すことはなく、

(b)R^xおよびR^yが、H、もしくは非置換フェニルによって任意選択で置換されたメチルを独立して表すか、またはR^xおよびR^yの一方がHを表し、他方がメチルを表し、L¹およびL²がどちらも-N(H)-S(O)₂-を表す場合、Ar¹およびAr²はどちらも4-メチルフェニルを表すことはなく、

(c)R^xおよびR^yがどちらもHを表し、L¹およびL²がどちらも-N(H)-S(O)₂-を表す場合、Ar

¹およびAr²はどちらも1-ヒドロキシナフチルを表すことはない]。

【請求項 2】

A¹が、G¹、または1個もしくは複数のG¹置換基によって任意選択で置換されたC₁ - ₄アルキルを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

G¹が、ハロ、シアノ、-NO₂または-A¹-R^{16a}を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

G¹が、ハロまたは-A¹-R^{16a}を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 5】

A¹が、-C(O)A²または-OA⁵を表す、請求項3に記載の化合物。

【請求項 6】

A²が、-O-または単結合を表す、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A⁵が単結合を表す、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{16a}が、H、または1個もしくは複数のフルオロ置換基によって任意選択で置換されたC₁ - ₆アルキルを表す、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{16a}が、C₁ - ₄アルキルまたはアリールもしくはヘテロアリール基を表し、この後者の2つが1個または複数のG³基によって場合によって置換されており、G³がハロまたはA¹¹-R^{20a}を表す、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

X¹およびX²がハロを独立して表すか、または一方もしくは両方が存在しない、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^xおよびR^yがHを独立して表す、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^wおよびR^zがHまたはC₁ - ₂アルキルを独立して表す、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

Ar¹およびAr²が、場合によって置換されたフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾジオキサニルの基を表す、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

Ar¹およびAr²が、場合によって置換されたチエニル、チアゾリル、ピリジル、フェニルまたはナフチルを独立して表す、請求項13に記載の化合物。

【請求項 15】

任意選択の置換基が、ハロ；シアノ；-NO₂；1個または複数のハロ基によって任意選択で置換されたC₁ - ₆アルキル；C₁ - ₃アルキルおよび=Oから選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されたヘテロシクロアルキル；-OR²⁶；-C(O)OR²⁶、-C(O)R²⁶および-N(R²⁶)R²⁷から選択され、R²⁶およびR²⁷は、H、あるいは1個もしくは複数のハロ基によって任意選択で置換されたC₁ - ₆アルキルまたは1個もしくは複数のハロもしくはC₁ - ₃アルキル基(この後者は、1個または複数のハロ原子によって任意選択で置換されている)によって任意選択で置換されたアリールを独立して表す、請求項13または14に記載の化合物。

【請求項 16】

Ar¹およびAr²が置換されている場合、それらは1個または2個の置換基で置換されている、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

Ar¹およびAr²が同じである、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

A¹⁹が単結合または-C(O)N(R^w)-を表し、A²⁰が-C(O)N(R^z)-を表す、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^wおよびR^zがどちらもHである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

A¹⁹およびA²⁰がどちらも単結合を表す、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

医薬品としての使用のための、条件(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、条件(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的配合物。

【請求項 23】

ロイコトリエンC₄の合成の障害が望まれるかつ/または必要とされる疾患の治療における使用のための、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

ロイコトリエンC₄の合成の障害が望まれるかつ/または必要とされる疾患の治療のための薬剤の製造のための、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 25】

疾患が、呼吸器疾患、炎症であり、かつ/または炎症成分を有する、請求項23に記載の化合物または請求項24に記載の使用。

【請求項 26】

疾患が、アレルギー性疾患、喘息、小児喘鳴音、慢性閉塞性肺疾患、気管支肺異形成、嚢胞性線維症、間質性肺疾患、耳鼻または咽喉疾患、眼疾患、皮膚疾患、リウマチ疾患、血管炎、心臓血管疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、中枢神経系の疾患、内分泌腺疾患、蕁麻疹、過敏症、血管性浮腫、クワシオルコルにおける浮腫、月経困難症、熱傷誘導酸化的損傷、多発外傷、疼痛、毒性油症候群、エンドトキシンショック、敗血症、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染、鎌状赤血球貧血、好酸球増加症候群、または悪性腫瘍である、請求項25に記載の化合物または使用。

【請求項 27】

疾患が、アレルギー性疾患、喘息、鼻炎、結膜炎、COPD、嚢胞性線維症、皮膚炎、蕁麻疹、好酸性胃腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、骨関節炎または疼痛である、請求項26に記載の使用。

【請求項 28】

ロイコトリエンC₄の合成の障害が望まれるかつ/または必要とされる疾患の治療の方法であって、このような状態を患っている、またはこのような状態に感受性のある患者への、条件(a)から(c)は有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの治療有効量の式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与を含む方法。

【請求項 29】

(A)条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、

(B)呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬とを含む組合せ製品であって、

成分(A)および(B)のそれぞれが、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して配合される組合せ製品。

【請求項 3 0】

条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬、ならびに薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む薬学的配合物を含む、請求項29に記載の組合せ製品。

【請求項 3 1】

成分:

(a)薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的配合物と、

(b)薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合して、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である別の治療薬を含む薬学的配合物と

を含むキットオブパーツを含み、

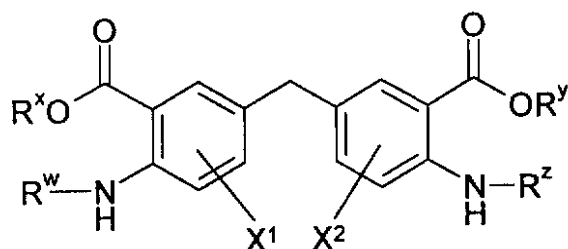
成分(a)および(b)が、他とともに投与するのに適した形態でそれぞれ提供される、請求項29に記載の組合せ製品。

【請求項 3 2】

請求項1に定義されたとおりの式Iの化合物の調製のための方法であって、

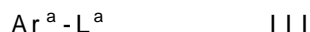
(i)A¹⁹およびA²⁰が単結合を表す式Iの化合物に関して、式IIの化合物

【化 2】



II

またはその保護された誘導体(式中、R^xおよびR^yは請求項1に定義されたとおりであり、X¹、X²、R^wおよびR^zは請求項1に定義されたとおりである)と、式IIIの化合物



(式中、Ar^aは、Ar¹またはAr²(適宜)を表し、L^aは、適切な離脱基を表す)との反応;

(ii)R^wおよび/またはR^zが水素を表さない式Iの化合物に関して、R^wおよび/またはR^z(適宜)が水素を表す式Iの対応する化合物と、式IVの化合物



(式中、R^{wz}は、請求項1に定義されたとおりのR^wまたはR^z(適宜)のいずれかを表し、ただし、それ/それらは水素を表さず、L^bは、適切な離脱基を表す)との反応;

(iii)飽和アルキル基のみを含む式Iの化合物に関して、不飽和を含む式Iの対応する化合物の還元;

(iv)アミン基を含む式Iの化合物に関して、アミン基に還元されうる基を含む式Iの対応する化合物の還元;

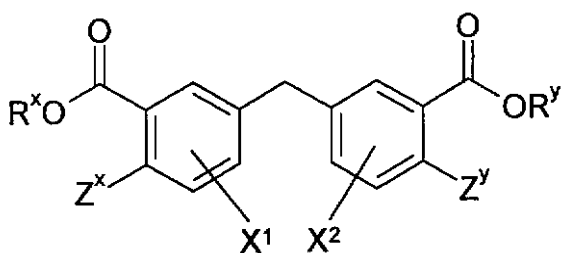
(v)A¹⁹およびA²⁰が、単結合または-CH₂-を独立して表し、R^wおよび/またはR^zが任意選択で置換されたC₁~₁₄アルキルを表す式Iの化合物に関して、R^wおよび/またはR^zがHを表す式Iの化合物の、式Vの化合物



(式中、R^{wz1}はR^wおよび/またはR^zについて請求項1に定義されたとおりの置換基によって任意選択で置換されたC₁~₁₃アルキルを表す)を用いた還元アミノ化;

(vi) 式VIの化合物

【化3】



VI

(式中、 Z^x および Z^y は、適切な離脱基を独立して表し、 R^x 、 R^y 、 X^1 および X^2 は、請求項1に定義されたとおりである)と、式VIIの化合物



(式中、 Y^a は請求項1に定義されたとおりの Ar^1 または Ar^2 (適宜)を表し、 A^{21} は、 A^{19} または A^{20} (適宜)を表す)との反応;

(vii) A^{19} および/または A^{20} が $-CH_2-$ を表す式Iの化合物に関して、式VIIIの化合物



(式中、 Ar^a は、請求項1に定義されたとおりである)の存在下での、上記に定義されたとおりの式IIの化合物の還元アミノ化;

(viii) A^{19} および/または A^{20} が $-CH_2-$ を表す式Iの化合物に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物と、式IXの化合物



(式中、 Ar^a は請求項1に定義されたとおりである)との反応;

(ix) R^x および R^y が水素を表す式Iの化合物に関して、 R^x および R^y が水素を表さない式Iの対応する化合物または他のそのカルボン酸もしくはエステル保護誘導体の加水分解;

(x) R^x および R^y が水素を表さない式Iの化合物に関して、式Xの化合物



(式中、 R^b は、 R^x または R^y (適宜)を表し、ただし、これは水素を表さない)の存在下での、 R^x および R^y が水素を表す式Iの対応する化合物のエステル化(または R^x および R^y が水素、もしくは調製される式Iの化合物における同値の対応する R^x および R^y 基を表さない式Iの化合物のエステル交換);

(xi) A^{19} および A^{20} が $-S(O)_2-$ または $-CH_2-$ を表す式Iの化合物に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物と、式XIの化合物



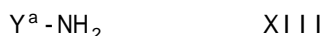
(式中、 Y^a は、上記に定義されたとおりであり、 L^c は、適切な離脱基を表し、 A^x は $-CH_2-$ または $-S(O)_2-$ のいずれかを表す)との反応;

(xii) A^{19} および A^{20} がどちらも $-C(O)N(H)-$ を表す式Iの化合物の調製に関して、上記に定義されたとおりの式IIの化合物、または(例えば、アミノ基の1つにおける)その保護誘導体と、

(A) 式XIIの化合物



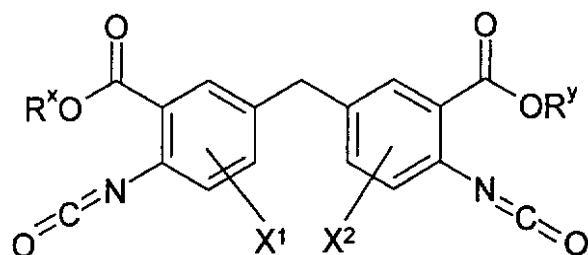
、または(B) 式XIIIの化合物



(式中、どちらの場合でも、 Y^a は、上記に定義されたとおりである)の存在下での、CO(または適切なCO源(例えば、 $Mo(CO)_6$ または $Co_2(CO)_8$)である試薬)のいずれかとの反応;

(xiii) A^{19} および A^{20} がどちらも $-C(O)N(H)-$ を表す式Iの化合物の調製に関して、式XIVの化合物

【化 4】

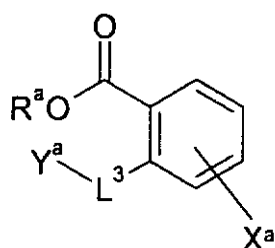


XIV

(式中、 R^x 、 R^y 、 X^1 および X^2 は請求項1に定義されたとおりである)と、上記に定義されたとおりの式XIIIの化合物との反応;あるいは

(xiv)式XVの化合物(または、 R^x および R^y 、 X^1 および X^2 ならびに/あるいは Y^1 および Y^2 が異なっている式Iの化合物の調製のための式XVの2つの異なる化合物)

【化 5】



XV

(式中、 R^a は、 R^x または R^y (適宜、およびここで、これらの置換基は好ましくは水素以外であり、好ましくは同じである)を表し、 L^3 は、 L^1 または L^2 (適宜)を表し、 X^a は、 X^1 または X^2 (適宜)を表し、 Y^a は上記に定義されたとおりである)と、ホルムアルデヒドとの反応を含む方法。

【請求項 3 3】

請求項22に定義されたとおりの薬学的配合物の調製のための方法であって、条件(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と会合させる段階を含む方法。

【請求項 3 4】

請求項29から31のいずれか一項に定義されたとおりの組合せ製品の調製のための方法であって、条件(a)から(c)を有しない以外は請求項1から20のいずれか一項に定義されたとおりの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、呼吸器疾患および/または炎症の治療に有用である他の治療薬、および少なくとも1種の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と会合させる段階を含む方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000724

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C275/30 C07C275/42 C07C273/18 A61P11/06 A61K31/17 C07C227/08 C07C227/16 C07C227/18 C07C229/58 C07C311/21		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/075907 A (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; DE BETHUNE MARIE-PIERRE T M M [BE]; DE MEYER S) 18 September 2003 (2003-09-18) * scheme 5; table 1 * page 3, line 20 - line 21; claims	1-34
A	LI ET AL: "Discovering novel chemical inhibitors of human cyclophilin A: Virtual screening, synthesis, and bioassay" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 7, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 2209-2224, XP005297995 ISSN: 0968-0896 cited in the application * Table 2; Scheme 4; compounds 15,18 * ----- -/--	1-34
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 May 2008		05/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentleer 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Ginoux, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/000724

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Y. HAMASAKI ET AL.: "(9-[4-acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy) methyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido [1, 2a] pyrimidin-4-one), AS-35..." INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 22, 2000, pages 483-490, XP002446840 USELMSFORD, NY * Abstract * paragraphs [02.6], [0004]	1-34
A	EP 0 488 602 A (ICI PLC [GB]; ICI PHARMA [FR]) 3 June 1992 (1992-06-03) page 2, line 1 - line 10; claims 1-12; examples	1-34
P, A	WO 2007/113337 A (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; DAMS GERY KAREL JULIA [BE]; VEREYCKEN INGE [BE]) 11 October 2007 (2007-10-11) cited in the application compounds 14, 15, 22, 26-28	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/000724

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03075907 A	18-09-2003	AU 2003219158 A1	22-09-2003
		BR 0308588 A	15-02-2005
		CA 2477851 A1	18-09-2003
		CN 1652759 A	10-08-2005
		HR 20040937 A2	31-10-2005
		JP 2005526062 T	02-09-2005
		MX PA04008926 A	13-12-2004
		NZ 535614 A	27-10-2006
		US 2006025594 A1	02-02-2006
		ZA 200406986 A	22-09-2005
EP 0488602 A	03-06-1992	AU 645363 B2	13-01-1994
		AU 8702991 A	04-06-1992
		CA 2055530 A1	29-05-1992
		CS 9103608 A3	17-06-1992
		FI 915507 A	29-05-1992
		IE 913866 A1	03-06-1992
		IL 99987 A	16-10-1996
		JP 4283577 A	08-10-1992
		NO 914667 A	29-05-1992
		NZ 240491 A	26-01-1994
		PT 99627 A	30-10-1992
		RU 2067976 C1	20-10-1996
		US 5225438 A	06-07-1993
WO 2007113337 A	11-10-2007	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C	275/42 (2006.01)	C 0 7 C 275/42	
C 0 7 C	303/38 (2006.01)	C 0 7 C 303/38	
C 0 7 C	311/44 (2006.01)	C 0 7 C 311/44	
C 0 7 C	311/29 (2006.01)	C 0 7 C 311/29	
C 0 7 C	311/41 (2006.01)	C 0 7 C 311/41	
C 0 7 C	311/42 (2006.01)	C 0 7 C 311/42	
A 6 1 K	31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K	31/245 (2006.01)	A 6 1 K 31/245	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P	11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P	5/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	

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

(72)発明者 ベンジャミン・ペルクマン
スウェーデン・S - 1 7 1・6 5・ソルナ・プラン・5・ベルツェリウス・ヴェーグ・3・バイオ
リボックス・アーベ
(72)発明者 ペーター・ニルソン
スウェーデン・S - 1 7 1・6 5・ソルナ・プラン・5・ベルツェリウス・ヴェーグ・3・バイオ

リボックス・アーベー

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 FA33 MA01 MA04 MA37 MA43 MA51 MA55
MA57 MA72 MA77 MA79 MA80 MA83 MA86 NA14 ZA02 ZA08
ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA55 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81
ZA89 ZA96 ZB07 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC02
4H006 AA01 AA03 AB20 RA34 RB28