

(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2008-523130

(P2008-523130A)

(43) 公表日 平成20年7月3日(2008.7.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 207/34 (2006.01)</b>	C O 7 D 207/34 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C O 6 9
<b>A 6 1 K 31/40 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/40	4 C O 8 4
<b>C 0 7 D 405/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/04	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/4025 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4025	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-545917 (P2007-545917)  
 (86) (22) 出願日 平成17年12月12日 (2005.12.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年8月10日 (2007.8.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/013297  
 (87) 国際公開番号 W02006/063763  
 (87) 国際公開日 平成18年6月22日 (2006.6.22)  
 (31) 優先権主張番号 0427381.9  
 (32) 優先日 平成16年12月14日 (2004.12.14)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 597011463  
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ  
 ユトラーセ 35  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 葆

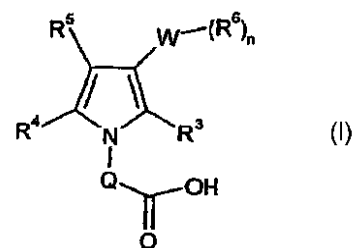
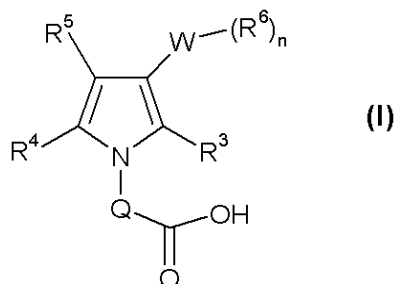
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C R T H 2 受容体アンタゴニスト活性を有するピロール誘導体

## (57) 【要約】

本発明により、C R T h 2 アンタゴニストとしての、遊離形または塩形の式 (I) の化合物(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、Q、Qおよびnは明細粗に記載の通りである)、それらの製造法および医薬としてのそれらの使用が提供される。

## 【化1】

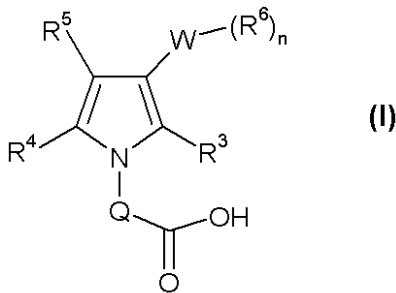


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

遊離形または薬学的に許容される塩形の、式 (I)

## 【化 1】

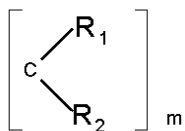


10

〔式中、

Q は

## 【化 2】



20

であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒に二価  $C_3 - C_8$  - 環状脂肪族基を形成し；

$R^3$  および  $R^4$  は独立して H および  $C_1 - C_8$  - アルキルから選択され；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、 $SO_2 R^{5a}$ 、 $SOR^{5b}$ 、 $SR^{5c}$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、カルボキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、 $SO_2 NR^{5d} R^{5e}$ 、 $-C(O)NR^{5f} R^{5g}$ 、 $C_6 - C_{15}$  芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

30

$R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および  $R^{5c}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルおよび酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$  および  $R^{5g}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に二価  $C_4 - C_{10}$  - ヘテロ環式基を形成し；

40

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、 $SO_2 R^{6a}$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、 $-SR^{6b}$ 、カルボキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、 $SO_2 NR^{6c} R^{6d}$ 、 $-C(O)NR^{6e} R^{6f}$ 、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキ

50

シアルキル、 $\text{NR}^{6g}\text{SO}_2\text{R}^{6h}$ 、 $\text{NR}^{6i}(\text{CO})\text{R}^{6j}$ 、 $\text{SOR}^{6k}$ 、 $\text{C}_6 - \text{C}_{15}$  芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^{6k}$ 、および  $\text{R}^{6b}$  は独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキルアミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、ジ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル) アミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - シアノアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  - 炭素環式基、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ハロアルキルおよび酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$\text{R}^{6c}$ 、 $\text{R}^{6d}$ 、 $\text{R}^{6e}$  および  $\text{R}^{6f}$  は独立して H、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキルアミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、ジ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル) アミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - シアノアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  - 炭素環式基、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ハロアルキルならびに、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒になって  $\text{C}_4 - \text{C}_{10}$  - ヘテロ環式基を形成し；

$\text{R}^{6g}$  および  $\text{R}^{6i}$  は独立して H、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキルアミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、ジ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル) アミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - シアノアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  - 炭素環式基、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$\text{R}^{6h}$  および  $\text{R}^{6j}$  は独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  - 炭素環式基、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ヒドロキシアルキル、アミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキルアミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、ジ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル) アミノ ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$  アルキル)、および  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - シアノアルキルから選択され；

W は  $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  炭素環式基ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環から選択され；

m は 1 - 3 から選択される整数であり；そして

n は 1 - 4 から選択される整数である。]

の化合物。

#### 【請求項 2】

記号が独立して、集合的にまたは何らかの組み合わせまたは下位の組み合わせで下記の意味を有する、遊離形または薬学的に許容される塩形の、請求項 1 記載の式 (I) の化合物；

(i)  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が、独立して H または  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキルであり；

(ii)  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が H または  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキルであり；

(iii)  $\text{R}^5$  がシアノであり；

(iv)  $\text{R}^6$  が H、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ハロアルキル、シアノ、 $\text{SO}_2\text{R}^{6a}$ 、および  $-\text{SR}^{6b}$  であり；

(v)  $\text{R}^{6a}$  および  $\text{R}^{6b}$  は独立してから選択され  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{15}$  - 炭素環式基、および  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  - ハロアルキル；

(vi) W が  $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  炭素環式基または 1 個以上の環酸素原子を有する 4 - 10 員ヘテロ環式基であり；

(vii) m が 1 であり；そして

(viii) n が 1 - 4 から選択される整数である。

#### 【請求項 3】

化合物が式 (Ia)

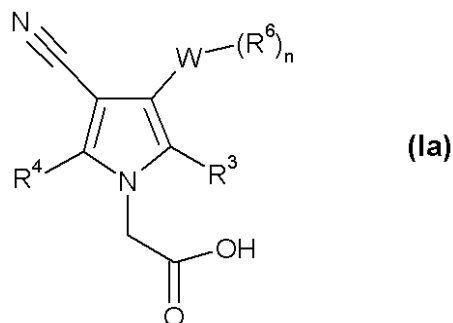
10

20

30

40

## 【化 3】



10

の化合物である、遊離形または薬学的に許容される塩形の、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が H であり；そして

R<sup>6</sup> が H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ハロアルキル、シアノ、SO<sub>2</sub>R<sup>6a</sup>、および -SR<sup>6b</sup> であり；

R<sup>6a</sup> および R<sup>6b</sup> が独立して C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - 炭素環式基、および C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロアルキルから選択され；そして

n が 2 - 3 から選択される整数である、

遊離形または薬学的に許容される塩形の、請求項 3 記載の化合物。

20

## 【請求項 5】

[3 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ[1, 3]ジオキソル - 4 - イル) - ピロール - 1 - イル - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

(3 - シアノ - 4 - フェニル - ピロール - 1 - イル) 酢酸；

(3 - ベンゾ[1, 3]ジオキソル - 4 - イル - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸；

[3 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (2, 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (2 - シアノ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - (2, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

[3 - シアノ - 4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸；

50

- [3 - シアノ - 4 - (2 - t(フルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 ;  
 [3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ -  
 ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1  
 - イル] - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - トリフルオロメチルスルファニル - フェニル) - ピロール - 1 -  
 イル] - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 [3 - (3 - クロロ - 5 - シアノ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 4 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - カルボキシメチル - 1 H - ピ  
 ロール - 3 - カルボン酸 ;  
 [3 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - ジメチルカルバモイル - ピロ  
 ール - 1 - イル] - 酢酸 [3 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シ  
 アノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 (3 - シアノ - 4 - ピリジン - 3 - イル - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 ;  
 3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 (3 - ベンゾフラン - 2 - イル - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 -  
 イル] - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 -  
 イル] - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - エタンスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロ  
 ール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 {3 - シアノ - 4 - [3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェ  
 ニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;  
 {3 - シアノ - 4 - [3 - (エチル - メチル - スルファモイル) - 5 - トリフルオロメチル -  
 フェニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;  
 {3 - シアノ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェ  
 ニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - ジエチルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル)  
 - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 (3 - シアノ - 4 - {3 - [4 - (2 - シアノ - エチル) - ピペラジン - 1 - スルホニル] - 5  
 - トリフルオロメチル - フェニル} - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 ;  
 [3 - (3 - ブチルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ -  
 ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 3 - シアノ - 4 - {3 - [(2 - シアノ - エチル) - メチル - スルファモイル] - 5 - トリフ  
 ルオロメチル - フェニル} - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 ;  
 {3 - シアノ - 4 - [3 - (モルホリン - 4 スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニ  
 ル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;  
 {3 - シアノ - 4 - [3 - (2, 2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - 5 - トリフルオ  
 ロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;  
 {3 - [3 - (ブチル - メチル - スルファモイル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] -  
 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - シクロブチルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニ  
 ル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 [3 - シアノ - 4 - (3 - シクロヘキシルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェ  
 ニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;  
 3 - シアノ - 4 - (3 - トリフルオロメタンスルホニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル  
 ] - 酢酸 ;  
 {3 - [3 - クロロ - 5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 4 - シアノ - ピロ

ール - 1 - イル} - 酢酸 ;

{ 3 - [ 3 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;

3 - ( 3 - ブチルスルファモイル - 5 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;

{ 3 - [ 3 - クロロ - 5 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;

( 3 - { 3 - クロロ - 5 - [ 4 - ( 2 - シアノ - エチル) - ピペラジン - 1 - スルホニル] - フェニル} - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 ;

[ 3 - ( 3 - クロロ - 5 - エタンスルホニル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;

( 3 - { 3 - クロロ - 5 - [( 2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - スルファモイル] - フェニル} - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 ;

{ 3 - [ 3 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;

{ 3 - シアノ - 4 - [ 3 - (プロパン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;

[ 3 - シアノ - 4 - ( 4' - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;

3 - ( 3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;

[ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - ジメチルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ;

{ 3 - シアノ - 4 - [ 3 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸 ;

[ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - メタンスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸 ; および

2 - [ 3 - ( 3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - プロピオン酸

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

医薬として使用するための、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

C R T h<sub>2</sub> 受容体が仲介する疾患の処置用薬剤の製造における、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 9】

炎症もしくはアレルギー状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置用薬剤の製造における、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 10】

抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳剤との、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物の組み合わせ剤。

【請求項 11】

遊離形または薬学的に許容される塩形の、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造法であって :

(i) 式 (II)

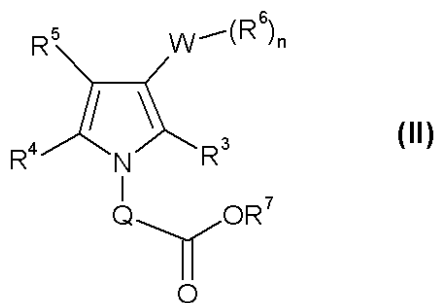
10

20

30

40

## 【化 4】



10

〔式中、 $R^7$  は  $C_1 - C_8$  - アルキルであり、そして  
残りの全ては上記で定義の通りである。〕

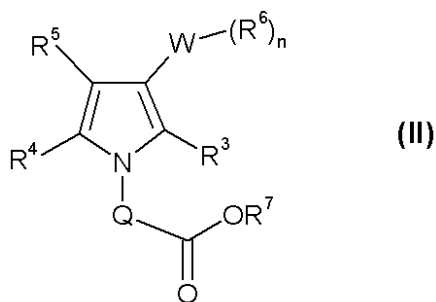
の化合物中のエステル基 -  $COOR^7$  を開裂し；そして

(ii) 得られる式 (I) の化合物を、遊離形または薬学的に許容される塩形で回収する  
工程を含む、方法。

## 【請求項 12】

遊離形または薬学的に許容される塩形の、式 (II)

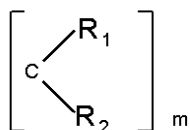
## 【化 5】



20

〔式中、  
Q は

## 【化 6】



30

であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒に二価  $C_3 - C_8$  - 環状脂肪族基を形成し；

$R^3$  および  $R^4$  は独立して H および  $C_1 - C_8$  - アルキルから選択され；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、 $SO_2R^{5a}$ 、 $SOR^{5b}$ 、 $SR^{5c}$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、カルボキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、 $SO_2NR^{5d}R^{5e}$ 、 $-C(O)NR^{5f}R^{5g}$ 、 $C_6 - C_{15}$  芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

40

$R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および  $R^{5c}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

50

$R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$  および  $R^{5g}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒になって  $C_4 - C_{10}$  - ヘテロ環式基を形成し；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、 $SO_2 R^{6a}$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、 $-SR^{6b}$ 、カルボキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、 $SO_2 NR^{6c} R^{6d}$ 、 $-C(O)NR^{6e} R^{6f}$ 、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $NR^{6g} SO_2 R^{6h}$ 、 $NR^{6i} (CO) R^{6j}$ 、 $SOR^{6k}$ 、 $C_6 - C_{15}$  芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6a}$ 、 $R^{6k}$ 、および  $R^{6b}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$  および  $R^{6f}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒になって  $C_4 - C_{10}$  - ヘテロ環式基を形成し；

$R^{6g}$  および  $R^{6i}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6h}$  および  $R^{6j}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、および  $C_1 - C_8$  - シアノアルキルから選択され；

$R^7$  は  $C_1 - C_8$  - アルキルであり；

W は  $C_3 - C_{15}$  炭素環式基ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロ環から選択され；

m は 1 - 3 の整数であり；そして

n は 1 - 4 の整数である。]

の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は有機化合物、それらの製造および医薬としてのそれらの使用に関する。

【発明の開示】

【0002】

第一の局面において、本発明は、遊離形または薬学的に許容される塩形の、式 (I)

10

20

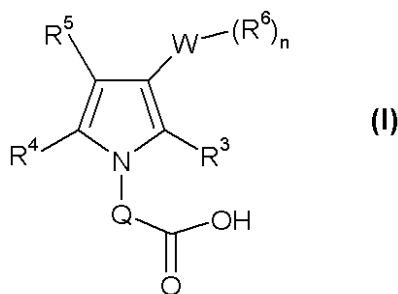
30

40

50

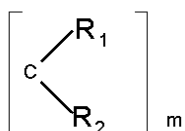


## 【化 1】



〔式中、  
Qは

## 【化 2】



であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して H、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒に二価 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - 環状脂肪族基を形成し；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は独立して H および C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルから選択され；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup>、SOR<sup>5b</sup>、SR<sup>5c</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコキシ、カルボキシ、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、アミノ、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノ、SO<sub>2</sub>NR<sup>5d</sup>R<sup>5e</sup>、-C(O)NR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>、C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> 芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、および R<sup>5c</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - シアノアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> - 炭素環式基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup> および R<sup>5g</sup> は独立して H、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - シアノアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> - 炭素環式基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキル、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に二価 C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub> - ヘテロ環式基を形成し；

## 【0003】

R<sup>6</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、SO<sub>2</sub>R<sup>6a</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコキシ、-SR<sup>6b</sup>、カルボキシ、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、アミノ、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノ、SO<sub>2</sub>NR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>、-C(O)NR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ヒドロキシアルキル、NR<sup>6g</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6h</sup>、NR<sup>6i</sup>(CO)R<sup>6j</sup>、SOR<sup>6k</sup>、C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> 芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上

10

20

30

40

50

のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6a}$ 、 $R^{6k}$ 、および  $R^{6b}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$  および  $R^{6f}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって  $C_4 - C_{10}$  - ヘテロ環式基を形成し；

$R^{6g}$  および  $R^{6i}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6h}$  および  $R^{6j}$  は独立してから選択され  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、および  $C_1 - C_8$  - シアノアルキル；

W は  $C_3 - C_{15}$  炭素環式基ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環から選択され；

m は 1 - 3 から選択される整数であり；そして

n は 1 - 4 から選択される整数である。]

の化合物を提供する。

#### 【0004】

式 (I) において、下記の意味が独立して、集合的にまたは任意の組み合わせで好ましい；

(i)  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して H または  $C_1 - C_8$  - アルキルであり；

(ii)  $R^3$  および  $R^4$  が H または  $C_1 - C_8$  - アルキルであり；

(iii)  $R^5$  がシアノであり；

(iv)  $R^6$  が H、ハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、シアノ、 $SO_2R^{6a}$ 、または  $-SR^{6b}$  であり；

(v)  $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  が独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、および  $C_1 - C_8$  - ハロアルキルから選択され；

(vi) W が  $C_3 - C_{10}$  炭素環式基または 1 個以上の環酸素原子を有する 4 - 10 員ヘテロ環式基であり；

(vii) m が 1 であり；そして

(viii) n が 1 - 4 の整数である。

#### 【0005】

好ましい遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I) の化合物は、式 (Ia)

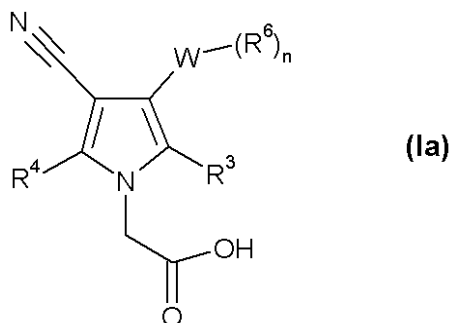
10

20

30

40

## 【化 3】



10

〔式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$  および  $n$  は上記で定義の通りである。〕  
の化合物を含む。

## 【0006】

より好ましい遊離形または薬学的に許容される塩形の式(I)の化合物は、  
 $R^3$  および  $R^4$  が H であり；  
 $R^6$  が H、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、 $SO_2R^{6a}$ 、および  $-SR^{6b}$  から選択され；  
 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  が独立して  $C_1 - C_4$  - アルキル、 $C_3 - C_{10}$  - 炭素環式基、および  $C_1 - C_4$  - ハロアルキルから選択され；  
 $W$  が  $C_6 - C_{10}$  芳香族性炭素環式基または芳香環および 1 個以上の環酸素原子を含む 6 - 10 員ヘテロ環式基であり；そして  
 $n$  が 2 - 3 の整数である  
 式(Ia)の化合物を含む。

20

## 【0007】

他の態様において、本発明は炎症もしくはアレルギー状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置用薬剤の製造のための、前記のいずれかの態様に記載の、遊離形または薬学的に許容される塩形の、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【0008】

何れかのおよび全ての本発明の態様は、本発明のさらなる態様を記載するために、何らかの他の態様を組み合わせることは理解すべきである。さらに、態様の何らかの要素は、他の態様を記載するために、何らかの態様の何らかのおよび全ての他の要素を組み合わせることを意図する。

30

## 【0009】

定義

本明細書で使用する用語は、下記の意味を有する：

ここで使用する“所望により置換された”は、言及された基が、その前に記載の 1 個または任意の組み合わせにより 1 箇所またはそれ以上を置換され得ることを意味する。

## 【0010】

“ハロゲン”または“ハロ”は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る；好ましくはそれは臭素または塩素またはフッ素である。

40

## 【0011】

“ $C_1 - C_8$  - アルキル”は、直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_8$  - アルキルであり、これは、例えば、メチル、エチル、 $n$  - プロピル、イソプロピル、 $n$  - ブチル、イソブチル、 $sec$  - ブチル、 $tert$  - ブチル、直鎖または分枝鎖 - ペンチル、直鎖または分枝鎖 - ヘキシル、直鎖または分枝鎖 - ヘプチルまたは直鎖または分枝鎖 - オクチルであり得る。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキルは  $C_1 - C_4$  - アルキルである。

## 【0012】

ここで使用する“ $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基”は、3 個から 15 個の環炭素原子を有する炭素環式基、例えば、 $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルのよう

50

な環状脂肪族；またはフェニル、フェニレン、ベンゼントリイル、ナフチル、ナフチレンまたはナフタレントリイルのような芳香族いずれかの単環式基；またはビシクロオクチル、インダニルおよびインデニルを含むビシクロノニル、ならびにナフチルを含むビシクロデシルのような二環式基を意味する。好ましくは $C_3 - C_{15}$ -炭素環式基は、 $C_3 - C_{10}$ -炭素環式基、特に $C_6 - C_{10}$ 芳香族性炭素環式基、例えば、フェニル、フェニレン、ベンゼントリイル、ナフチル、ナフチレンまたはナフタレントリイル基である。 $C_3 - C_{15}$ -炭素環式基は1-3個の置換基で置換されていてよく、または非置換でよい。好ましい置換基は、ハロ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 - C_8$ -アルキル、 $C_1 - C_8$ -ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシ、 $C_1 - C_8$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ -ハロアルコキシ、カルボキシ- $C_1 - C_8$ -アルキル、 $C_1 - C_8$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_8$ -アルキルアミノ)、 $C_1 - C_8$ -アルキルスルホニル、 $-SO_2NH_2$ 、( $C_1 - C_8$ -アルキルアミノ)スルホニル、ジ( $C_1 - C_8$ -アルキル)アミノスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルキルアミノカルボニルおよびジ( $C_1 - C_8$ -アルキル)アミノカルボニル、 $C_3 - C_{10}$ -炭素環式基ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を有する5から12員ヘテロ環式基を含む。

#### 【0013】

ここで使用する“ $C_6 - C_{15}$ -芳香族性炭素環式基”は、6個から15個の環炭素原子を有する二価芳香族基、例えば、フェニレン、ナフチレンまたはアントリレンを意味する。 $C_6 - C_{15}$ -芳香族基は1-3個の置換基で置換されていてよく、または非置換でよい。好ましい置換基はハロ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 - C_8$ -アルキル、ハロ- $C_1 - C_8$ -アルキル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシ、 $C_1 - C_8$ -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ -ハロアルコキシ、カルボキシ- $C_1 - C_8$ -アルキル、 $C_1 - C_8$ -アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_8$ -アルキルアミノ)、 $C_1 - C_8$ -アルキルスルホニル、 $-SO_2NH_2$ 、( $C_1 - C_8$ -アルキルアミノ)スルホニル、ジ( $C_1 - C_8$ -アルキル)アミノスルホニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルキルアミノカルボニルおよびジ( $C_1 - C_8$ -アルキル)アミノカルボニル、 $C_3 - C_{15}$ -炭素環式基ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を有する5から12員ヘテロ環式基を含む。

#### 【0014】

“二価 $C_3 - C_8$ -環状脂肪族”は、3個から8個の環炭素原子を有するシクロアルキレン、例えば、何れも1個以上、通常1個または2個の、 $C_1 - C_4$ -アルキル基で置換されていてよいシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレンまたはシクロオクチレンのような単環式基；またはビシクロヘプチレンまたはビシクロオクチレンのような二環式基を意味する。好ましくは“ $C_3 - C_8$ -シクロアルキレン”は $C_3 - C_5$ -シクロアルキレン、例えば、シクロプロピレン、シクロブチレンまたはシクロペンチレンである。

#### 【0015】

“ $C_1 - C_8$ -アルコキシ”は、直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_8$ -アルコキシを意味し、これは、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、直鎖または分枝鎖-ペントキシ、直鎖または分枝鎖-ヘキシルオキシ、直鎖または分枝鎖-ヘプチルオキシまたは直鎖または分枝鎖-オクチルオキシであり得る。好ましくは、 $C_1 - C_8$ -アルコキシは、 $C_1 - C_4$ -アルコキシである。

#### 【0016】

“ $C_1 - C_8$ -ハロアルキル”および“ $C_1 - C_8$ -ハロアルコキシ”は、1個以上のハロゲン原子、好ましくは1個、2個または3個のハロゲン原子、好ましくはフッ素、臭素または塩素原子で置換された上記で定義の $C_1 - C_8$ -アルキルおよび $C_1 - C_8$ -アルコキシを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$ -ハロアルキルは、1個、2個または3個のフッ素、臭素または塩素原子で置換された $C_1 - C_4$ -アルキルである。好ましくは、

C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコキシは、1個、2個または3個のフッ素、臭素または塩素原子で置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシである。“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ヒドロキシアルキル”は、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された、上記で定義のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルを意味する。

【0017】

“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - シアノアルキル”は、少なくとも1個のシアノ基で置換された、上記で定義のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルである。

【0018】

ここで使用する“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルホニル”は、-SO<sub>2</sub>-に結合した上記で定義のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルを意味する。好ましくは、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルホニルはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルスルホニルである。

10

【0019】

ここで使用する“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルスルホニル”は、-SO<sub>2</sub>-に結合した上記で定義のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ハロアルキルである。好ましくは、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキルスルホニルはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロアルキルスルホニル、とりわけトリフルオロメチルスルホニルである。

【0020】

“アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル”および“アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ”は、上記で定義の通りの、窒素原子によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルに結合したアミノ、例えば、NH<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - 、またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシに結合したアミノ、例えば、NH<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - O - を各々意味する。好ましくは、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルおよびアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシは、各々、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルおよびアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシである。

20

【0021】

“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ”および“ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノ”は、同一または異なり得る上記で定義の1個または2個のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル基で各々置換されたアミノを意味する。好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノおよびジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノは、各々C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノおよびジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノである。

【0022】

30

“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル”および“ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル)アミノC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル”は、各々上記で定義のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノまたはジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノにより置換された、上記で定義のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルを意味する。好ましくは、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルおよびジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルは、各々C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルおよびジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルである。

【0023】

“アミノ - (ヒドロキシ) - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル”は、窒素原子によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルに結合したアミノ、および同じC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルに酸素原子により結合したヒドロキシを意味する。好ましくは、アミノ - (ヒドロキシ) - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルはアミノ - (ヒドロキシ) - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルである。

40

【0024】

“カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル”および“カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ”は、炭素原子により各々前記で定義のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシに結合したカルボキシを意味する。好ましくは、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルおよびカルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシは、各々、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルおよびカルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシである。

【0025】

“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニル”、“C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル”および

50

“ $C_1 - C_8$  - ハロアルキルカルボニル”は、炭素原子によりカルボニル基に結合した各々上記で定義の $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシまたは $C_1 - C_8$  - ハロアルキルを意味する。“ $C_1 - C_8$  - アルコシカルボニル”は、アルコキシ基の酸素がカルボニル炭素に結合している、上記で定義の $C_1 - C_8$  - アルコキシを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコシカルボニルおよび $C_1 - C_8$  - ハロアルキルカルボニルは、各々、 $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$  - アルコシカルボニルおよび $C_1 - C_4$  - ハロアルキルカルボニルである。

#### 【0026】

“ $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ”および“ジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノ”は、炭素原子によりアミノ基に結合した、上記で定義の $C_1 - C_8$  - アルキルを意味する。ジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノ中の $C_1 - C_8$  - アルキル基は同一でも異なってもよい。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノは、各々、 $C_1 - C_4$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_4$  - アルキル)アミノである。

10

#### 【0027】

“ $C_1 - C_8$  - アルキルアミノカルボニル”および“ジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノカルボニル”は、窒素原子によりカルボニル基の炭素原子に結合した、各々上記で定義の $C_1 - C_8$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノを意味する。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノカルボニルおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル) - アミノカルボニルは、各々、 $C_1 - C_4$  - アルキルアミノカルボニルおよびジ( $C_1 - C_4$  - アルキル) - アミノカルボニル。

20

#### 【0028】

ここで使用する“窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む4から10員ヘテロ環式基”は、単環式または二環式、例えば、フラン、テトラヒドロフラン、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソトリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、イソチアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、オキサゾール、イソキサゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、トリアジン、オキサジン、チアゾール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンゾフラン、インドール、インダゾール、ベンゾジオキソールまたはベンゾイミダゾールであり得る。好ましいヘテロ環式基は、ピペラジン、モルホリン、イミダゾール、イソトリアゾール、ピラゾール、ピリジン、フラン、オキサゾール、オキサジアゾール、イソキサゾール、チアゾール、テトラゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキソールおよびベンゾフランを含む。4から10員ヘテロ環式基は非置換でも置換されていてもよい。好ましい置換基は、ハロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、アミノ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ(ヒドロキシ) $C_1 - C_8$  - アルキルならびに所望によりアミノカルボニルで置換された $C_1 - C_8$  - アルコキシを含む。とりわけ好ましい置換基は、ハロ、オキソ、 $C_1 - C_4$  - アルキル、 $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニル、ヒドロキシ -  $C_1 - C_4$  - アルキル、 $C_1 - C_4$  - ハロアルキル、アミノ -  $C_1 - C_4$  - アルキルおよびアミノ(ヒドロキシ) $C_1 - C_4$  - アルキルを含む。

30

40

#### 【0029】

明細書および添付の特許請求の範囲を通して、文脈から他の解釈が必要でない限り、用語“含む”または“含み”もしくは“含んでなる”などのその変形は、記載の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を含むことを意図するが、全ての他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外しないことは理解される。

#### 【0030】

式(I)で示される多くの化合物は、酸付加、特に薬学的に許容される酸付加を形成できる。式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加は、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸；硝酸；硫酸；リン酸；および有機酸、例えば、脂肪族モ

50

ノカルボン酸、例えばギ酸、酢酸、ジフェニル酢酸、トリフェニル酢酸、カプリル酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、馬尿酸、プロピオン酸および酪酸；脂肪族ヒドロキシ酸、例えば乳酸、クエン酸、グルコン酸、マンデル酸、酒石酸またはリンゴ酸；ジカルボン酸、例えばアジピン酸、アスパラギン酸、フマル酸、グルタミン酸、マレイン酸、マロン酸、セバシン酸またはコハク酸；芳香族性カルボン酸、例えば安息香酸、p-クロロ安息香酸、またはニコチン酸；芳香族性ヒドロキシ酸、例えばo-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸または3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸；およびスルホン酸、例えばエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、メタンスルホン酸、(+)-カンファー-10-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸の塩を含む。これらの塩は、式(I)の化合物から既知の塩形成法により製造できる。

10

#### 【0031】

酸性基、例えば、カルボキシル基を含む式(I)の化合物はまた塩基、特に、当分野で既知のような薬学的に許容される塩基と塩を形成できる；適当なこのような塩は金属塩、特に、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムまたは亜鉛塩；またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミンまたはヘテロ環式塩基、例えばベネタミン、ベンザチン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、N-メチルグルカミン、ピペラジン、トリエタノールアミンまたはトロメタミンとの塩を形成できる。これらの塩は式(I)の化合物から既知の塩形成法で製造できる。

20

#### 【0032】

不斉炭素原子またはキラル軸が存在する化合物において、該化合物は個々の光学活性異性体形でまたはそれらの混合物として、例えば、ラセミまたはジアステオマー混合物として存在できる。本発明は個々の光学活性RおよびS異性体、ならびにそれらの混合物、例えば、ラセミまたはジアステオマー混合物を包含する。

#### 【0033】

具体的なとりわけ好ましい式(I)の化合物は、下記実施例に記載のものを含む。

#### 【0034】

プロドラッグが薬剤の多くの望まれる性質、例えば溶解性、バイオアベイラビリティ、および製造などを改善することが知られているため、本発明の化合物はプロドラッグ形で送達できる。故に、本発明は、現在請求している化合物のプロドラッグ、その送達法およびそれを含む組成物も含むことを意図する。“プロドラッグ”は、このようなプロドラッグを哺乳動物対象に投与したとき、インビボで本発明の活性親薬剤を放出する、何らかの共有結合した担体を含むことを意図する。本発明のプロドラッグは、修飾が、親化合物に、通常は操作またはインビボのいずれかで開裂されるように、化合物に存在する慣用基を修飾することにより製造する。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が、本発明プロドラッグを哺乳動物対象に投与したとき、開裂して各々遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたは遊離スルフヒドリル基を形成する、何らかの基に結合している、本発明の化合物を含む。プロドラッグの例は、本発明の化合物のアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体を含むが、これらに限定されない。

30

40

#### 【0035】

“治療的有効量”は、本発明の化合物単独の量、または請求している化合物の組み合わせの量、またはここに記載の炎症性疾患の処置に有効な他の活性成分と組み合わせた本発明の化合物の量を含むことを意図する。

#### 【0036】

ここで使用する“処置する”または“処置”は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の処置を含み、そして下記を含む：

(a) 哺乳動物において、特に、そのような哺乳動物が疾患状態の素因があるがまだそれ

50

を有していると診断されていないとき、該疾患状態が起こるのを予防する；  
 (b) 疾患状態を阻害する、すなわち、その進行を停止させる；および／または  
 (c) 疾患状態を軽減する、すなわち、疾患状態の緩解をもたらす。

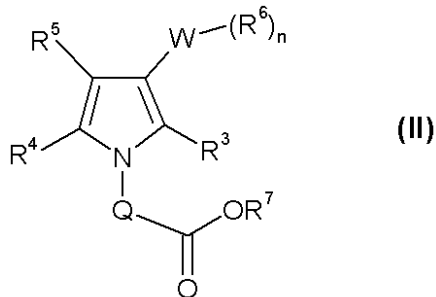
【0037】

合成

本発明の他の態様は、遊離形または薬学的に許容される塩形の、式(I)の化合物の合成法であって：

(i) 式(II)

【化4】



〔式中、 $R^7$ は $C_1 - C_8$ -アルキルであり、そして  
 残りの全ては上記で定義の通りである。〕

の化合物中のエステル基- $COOR^7$ を開裂し；そして

(ii) 得られる式(I)の化合物を、遊離形または薬学的に許容される塩形で回収する  
 工程を含む、方法を提供する。

【0038】

本方法は、エステル開裂のための既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行  
 い得る。

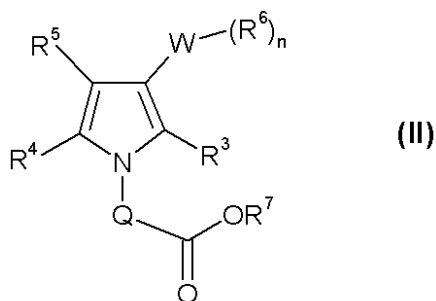
【0039】

本方法のための出発物質、およびこれらの出発物質の製造のための化合物は新規であり  
 得るか、または既知であり得る；それらは、既知の方法に従ってまたは下記実施例に準じ  
 て製造できる。

【0040】

本発明の他の態様は、遊離形または薬学的に許容される塩形の、式(II)

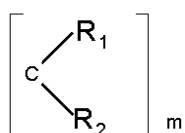
【化5】



〔式中、

Qは

【化6】



であり；

$R^1$  および  $R^2$  は、独立してH、 $C_1 - C_8$ -アルキルであるか、またはそれらが結合し

10

20

30

40

50



ている炭素原子と一緒に二価  $C_3 - C_8$  - 環状脂肪族基を形成し；  
 $R^3$  および  $R^4$  は独立して H および  $C_1 - C_8$  - アルキルから選択され；  
 $R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、 $SO_2 R^{5a}$ 、 $SOR^{5b}$ 、 $SR^{5c}$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、カルボキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、 $SO_2 NR^{5d} R^{5e}$ 、 $-C(O)NR^{5f} R^{5g}$ 、 $C_6 - C_{15}$  芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、および  $R^{5c}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$  および  $R^{5g}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に二価  $C_4 - C_{10}$  - ヘテロ環式基を形成し；

#### 【0041】

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、ニトロ、シアノ、 $SO_2 R^{6a}$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、 $-SR^{6b}$ 、カルボキシ、カルボキシ -  $C_1 - C_8$  - アルキル、アミノ、アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_8$  - アルキル) アミノ、 $SO_2 NR^{6c} R^{6d}$ 、 $-C(O)NR^{6e} R^{6f}$ 、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $NR^{6g} SO_2 R^{6h}$ 、 $NR^{6i} (CO) R^{6j}$ 、 $SOR^{6k}$ 、 $C_6 - C_{15}$  芳香族性炭素環式基、ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6a}$ 、 $R^{6k}$ 、および  $R^{6b}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$  および  $R^{6f}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基であるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に二価  $C_4 - C_{10}$  - ヘテロ環式基を形成し；

$R^{6g}$  および  $R^{6i}$  は独立して H、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、ジ ( $C_1 - C_8$  アルキル) アミノ ( $C_1 - C_8$  アルキル)、 $C_1 - C_8$  - シアノアルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキルならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員ヘテロ環式基から選択され；

$R^{6h}$  および  $R^{6j}$  は独立して  $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_3 - C_{15}$  - 炭素環式基、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する 4 から 10 員

10

20

30

40

50

ヘテロ環式基、 $C_1 - C_8$ -ヒドロキシアルキル、アミノ( $C_1 - C_8$ アルキル)、 $C_1 - C_8$ アルキルアミノ( $C_1 - C_8$ アルキル)、ジ( $C_1 - C_8$ アルキル)アミノ( $C_1 - C_8$ アルキル)、および $C_1 - C_8$ -シアノアルキルから選択され；

$R^7$ は $C_1 - C_8$ -アルキルであり；

Wは $C_6 - C_{15}$ -芳香族性炭素環式基ならびに酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個以上のヘテロ原子を有する5から10員ヘテロ環を形成し；

mは1-3から選択される整数であり；そして

nは1-4から選択される整数である。]

の化合物を提供する。

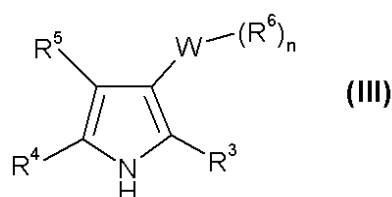
【0042】

式(II)の化合物は、既知の方法に従い、または下記実施例もしくはスキーム1に準じて式(I)の化合物を製造するために使用できる。

【0043】

式(II)の化合物は、式(III)

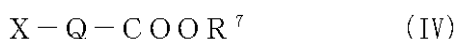
【化7】



[式中、全ての記号は上記で定義の通りである。]

の化合物と、式

【化8】



[式中、Xはハロゲンであり、そして $R^7$ は上記で定義の通りである。]

の化合物の反応により製造できる。本反応は、アミンとハロアルキルカルボン酸エステルの反応の既知の方法を使用して、または下記実施例に準じて行い得る。

【0044】

式(I)の化合物は、例えば、下記反応および技術を使用して製造できる。本反応は、用いる試薬および材料のために適当な、ならびに行う変換のために適当な溶媒中で行い得る。有機合成の分野の当業者には、分子上に存在する官能基が提案される変換に適合すべきであることは理解される。本発明の所望の化合物を得るための、合成工程の順序の変更、または他のものよりも一つの特定の方法スキームを選択する判断が必要である時がある。

【0045】

下記反応スキームに示す合成中間体および最終生成物上の種々の置換基が、当業者には理解される通り必要となるときは適当な保護基を伴うそれらの完全な形で、または、当業者に周知の方法によりそれらの最終形態に後に合成される前駆体形で存在できる。本置換基はまた合成手順を通して種々の工程で、または合成手順の完了後にも添加できる。多くの場合、一般に使用される官能基操作を、一つの間体を他の中間体に、または一つの式(I)の化合物を他の式(I)の化合物に変換するために使用できる。このような操作の例は、エステルまたはケトンのアルコールへの変換；エステルのケトンへの変換；エステル、酸およびアミドの相互変換；アルコールおよびアミンのアルキル化、アシル化およびスルホニル化；および多くの他の方法である。置換基はまたアルキル化、アシル化、ハロゲン化または酸化のような通常の反応を使用して添加できる。このような操作は当分野で既知であり、多くの参考文献がこのような操作の工程および方法を要約している。例を示すいくつかの参考文献および多くの官能基操作のための有機合成の主要な文献、ならびに有機合成の分野において一般的に使用されている他の変換は、March's Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations,

10

20

30

40

50

Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al., series editors, Pergamon (1995); Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming, series editors, Pergamon (1991); および Pavri and Trudell, J Org Chem, Vol. 62, No. 8, pp. 2649-2651 (1997) である。

【0046】

一般に、本特許明細書の範囲内で記載されている化合物は、スキーム1に記載の経路により合成できる。

【0047】

スキーム1は、ピロールの3位または4位のいずれかに結合したニトリル置換基が存在するときの一般的合成スキームを記載する。例えば、スキーム1において、シンナモニトリル誘導体2は、March, 5<sup>th</sup> ed., p. 1233に従って、無機塩基、例えば水素化ナトリウム、およびホスホネート誘導体、好ましくはジエチルシアノメチルホスホネートの存在下の、アルデヒド誘導体1の反応から製造できる。シンナモニトリル誘導体2を、次いで(アリールスルホニル)メチルイソシアニド、PavriおよびTrudell (1997), 前掲に従って、例えば、塩基の存在下(p-トルエンスルホニル)メチルイソシアニドと反応させて、ピロール誘導体3を得る。ピロール誘導体3を、強塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下、アルキルハライド、例えばメチル-2-プロモアセテートでアルキル化させて、化合物4を得る。化合物4を次いで加水分解して、化合物5を得る。

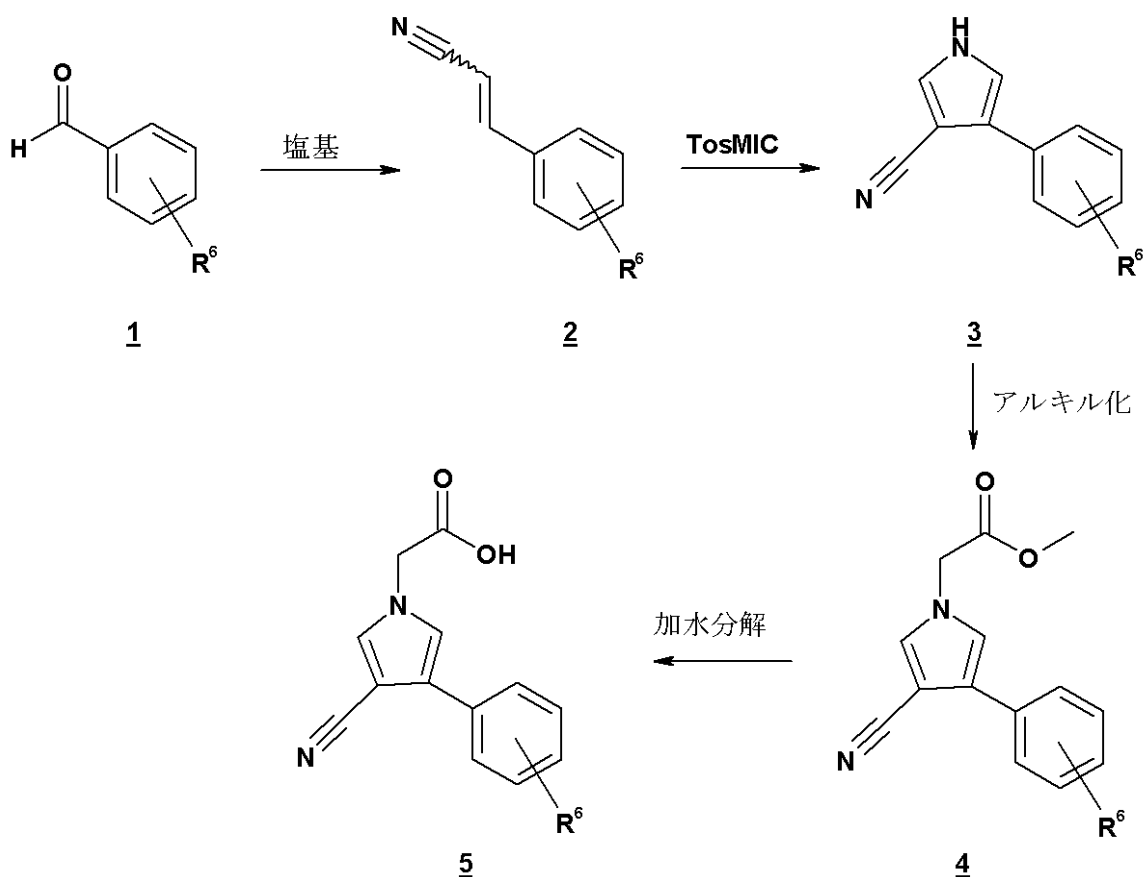
10

【0048】

【化9】

20

スキーム1



30

40

【0049】

本発明を下記実施例により説明する。

【実施例】

【0050】

一般的条件

50

LCMSは、Waters Xterra MS C18 4.6 x 100 5 $\mu$ Mカラムを備えたAgilent 1100 LCシステムで、陰イオンエレクトロスプレーイオン化しながら5 - 95% 10mM 水性炭酸水素アンモニウムのアセトニトリル溶液で2.5分、または陽イオンエレクトロスプレーイオン化しながら5 - 95%水 + 0.1% TFAのアセトニトリルで溶出して記録する。 $[M + H]^+$  および  $[M - H]^-$  はモノアイソトピック分子量を意味する。

【0051】

【表1】

略語			
AcOH	酢酸	MeCN	アセトニトリル
BH <sub>3</sub>	ボラン	MeOH	メタノール
CuCl <sub>2</sub>	塩化銅(II)	MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム
DCM	ジクロロメタン	NaH	水素化ナトリウム
DIBAL-H	ジイソブチルアルミニウムハイドライド	NaOH	水酸化ナトリウム
DMF	ジメチルホルムアミド	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム
DMSO	ジメチルスルホキシド	PS-CDI	ポリマー支持カルボジイミド
Et <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	SO <sub>2</sub>	二酸化硫黄
EtOAc	酢酸エチル	RT	室温
HCl	塩酸	t-BuOK	tert-ブトキシドカリウム
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	THF	テトラヒドロフラン
HPLC	高速液体クロマトグラフ	TosMIC	(p-トルエンスルホニル)メチルイソシアニド
LiOH	水酸化リチウム		

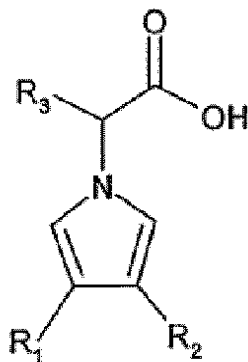
10

20

【0052】

下記実施例は、ここに記載の方法を使用して製造された。


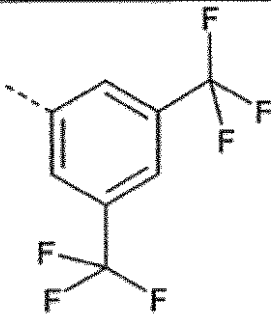

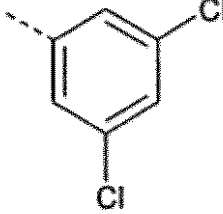
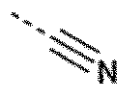
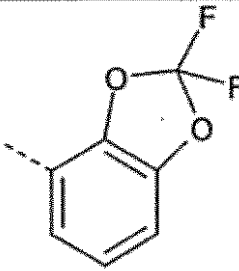

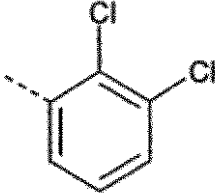

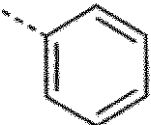
【化10】



30

R<sub>3</sub> = H、ただし実施例67はR<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>

【表 2】


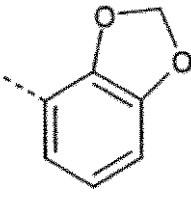

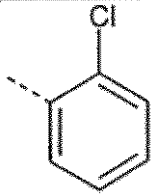

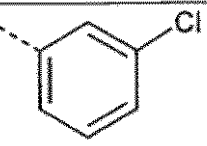

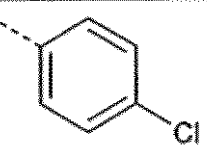

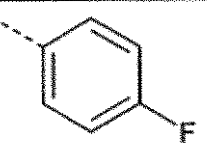

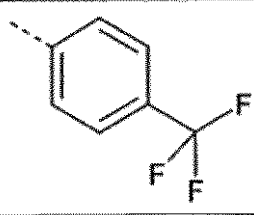
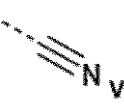
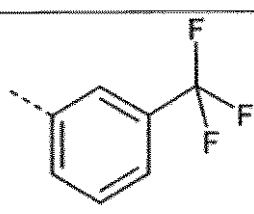
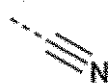
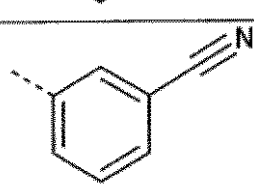

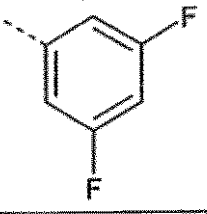
実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
1			361
2			293/295
3			305
4			293
5			227

10


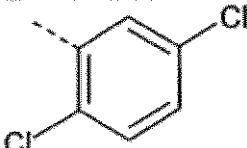

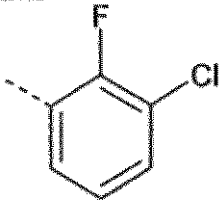

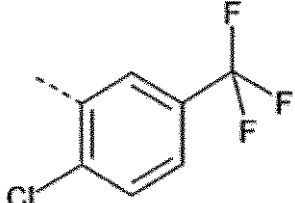

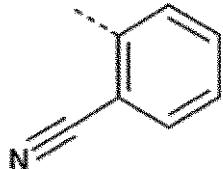

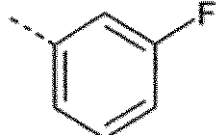

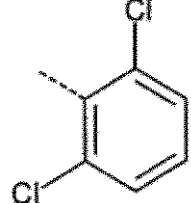

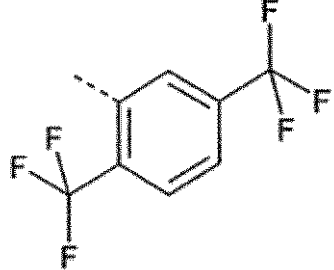
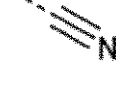
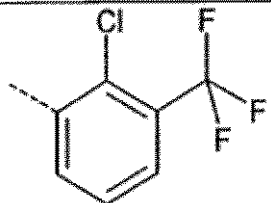
20

30

【表 3】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
6			271
7			261
8			259/261
9			259
10			245 [M+H] <sup>+</sup>
11			293
12			293
13			250
14			261

【表 4】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
15			293/295
16			277
17			327
18			250
19			243
20			293/295
21			361
22			327


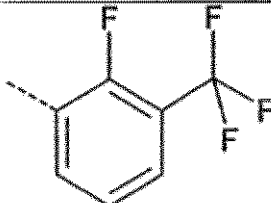

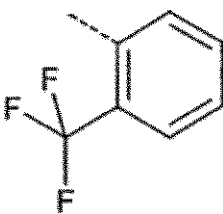

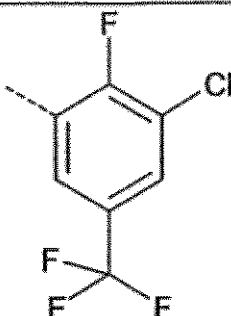

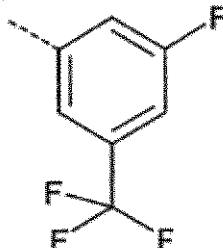

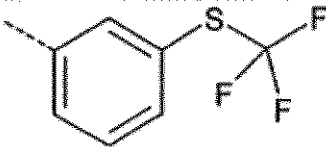

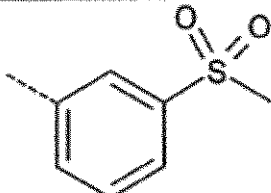
10

20

30

40


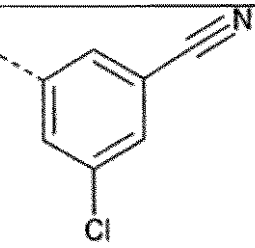
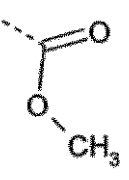
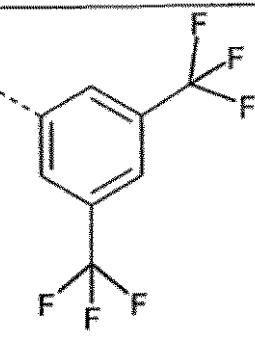
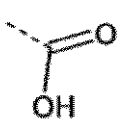
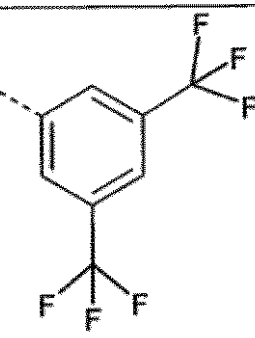
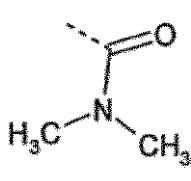
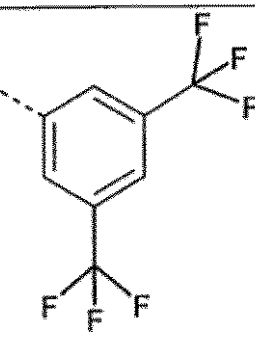
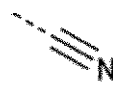
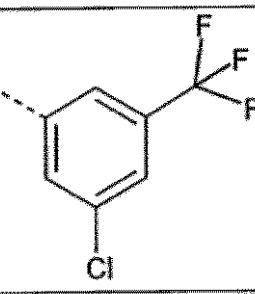
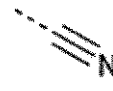
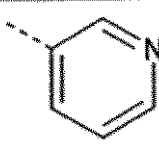
【表 5】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
23			311
24			293
25			345/347
26			311
27			325
28			303

【 0 0 5 4 】



【表 6】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
29			327 (MH+CH <sub>3</sub> CN) <sup>+</sup>
30			394
31			380
32			407
33			327/329
34			226

10

20

30

40

【表 7】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
35			285
36			265
37			419
38			318
39			385

10


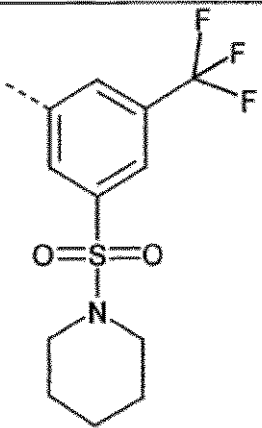

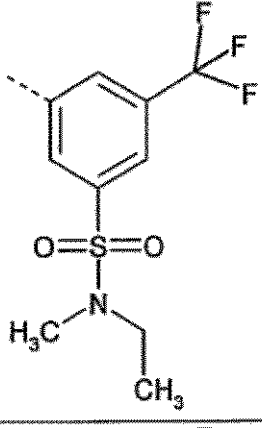

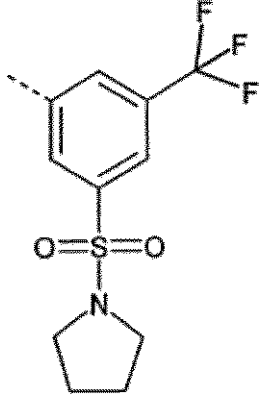

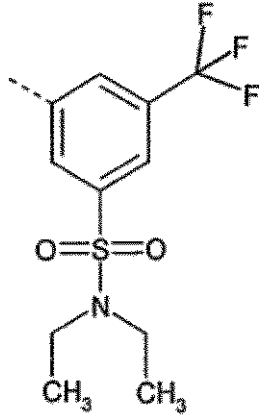
20

30

40

【 0 0 5 5 】

【表 8】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
40			440
41			414
42			426
43			428


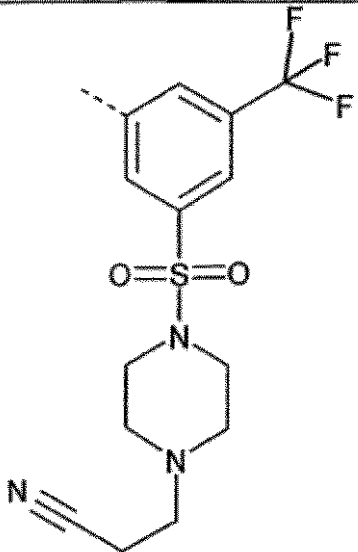
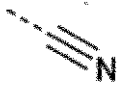
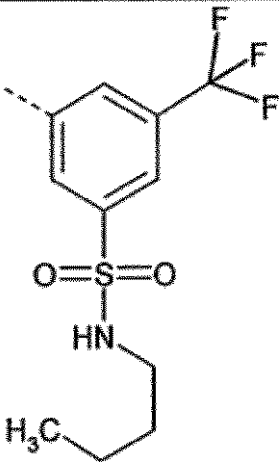

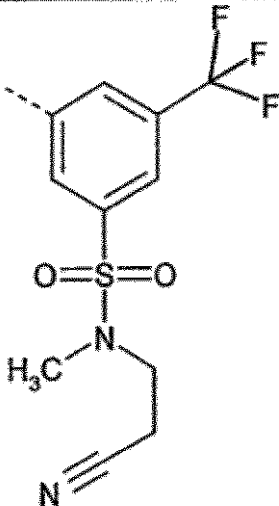
10

20

30

40

【表 9】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
44			494
45			428
46			439


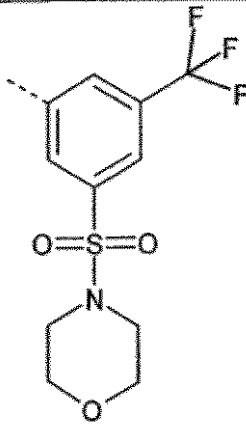

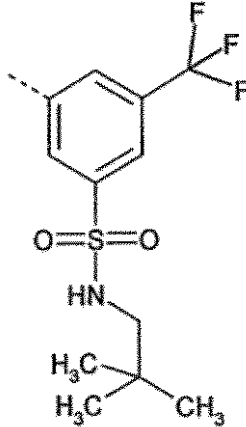
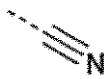
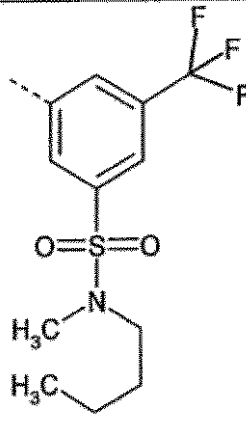

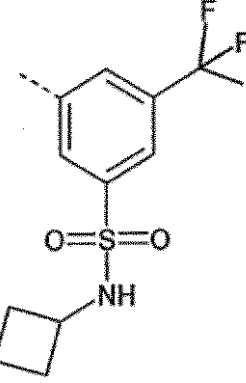
10

20

30

40

【表 10】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
47			442
48			444
49			444
50			428


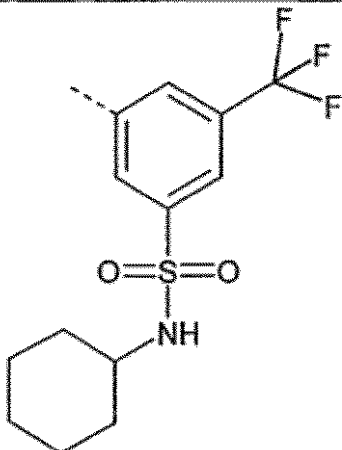

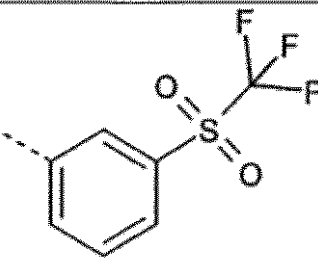

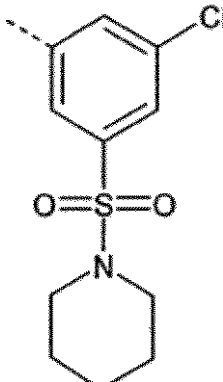
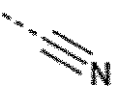
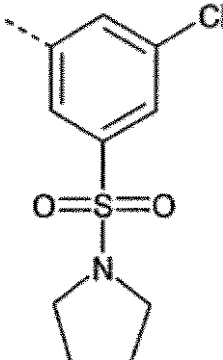
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
51			456
52			357
53			406
54			392

10

20

30

40

【表 1 2】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
55			394
56			408
57			462
58			353/355


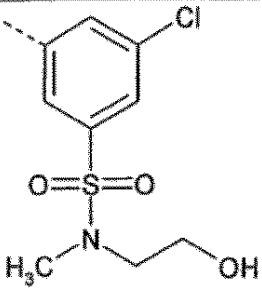

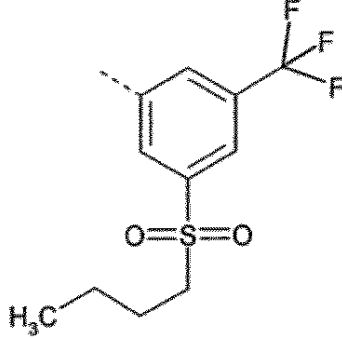
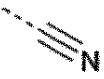
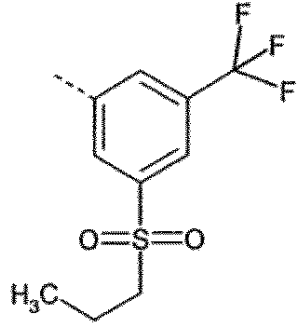

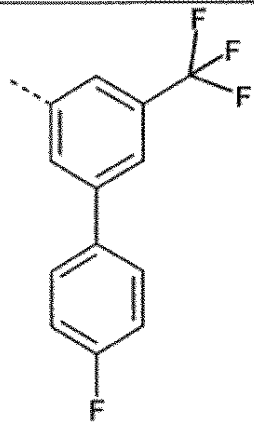

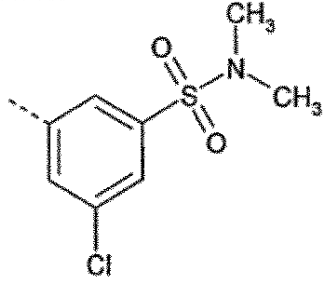
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
59			398
60			413
61			399
62			387
63			366



【表 1 4】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	[M+H] <sup>+</sup> / [M-H] <sup>-</sup>
64			400
65			399
66			371
67			375

10

20

30

40

## 【0059】

## 実施例 1

[3-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-ピロール-1-イル]-酢酸の製造

a) 氷冷した攪拌している *t*-BuOK (0.471 g、4.2 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、不活性雰囲気下 15 - 20 分にわたり、市販の 3,5-ビス(トリフルオロメチル)シンナモニトリル (0.795 g、3 mmol) および TosMIC (0.702 g、3.6 mmol)

50

の組み合わせの T H F ( 1 0 mL) 溶液を添加する。1 時間後、氷浴の添加を除き、そして赤褐色懸濁液を室温で一晩攪拌する。溶媒を減圧下除去し、残留固体を E t O A c および水に分配する。水性相を E t O A c で抽出し、有機相を合わせ、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、暗褐色ガムを得る。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( 3 : 1 イソヘキサン : E t O A c 溶出) で精製して、4 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリルを得る ; [ M + H ]<sup>+</sup> 3 0 5

#### 【 0 0 6 0 】

b) 氷冷した攪拌している N a H ( 鉱油中 6 0 % 分散 ; 1 9 . 7 mg、0 . 4 9 4 mmol) の D M F ( 3 mL) 懸濁液に、不活性雰囲気下、4 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル ( 0 . 1 0 0 g、0 . 3 2 9 mmol) の D M F を添加する。4 5 分後、メチル - 2 - プロモアセテート ( 3 7 . 4 μ L、0 . 3 9 5 mmol) を添加し、反応混合物を 1 . 5 時間攪拌し続ける。混合物を水および E t O A c に分配する。有機層を水および塩水で洗浄し、次いで M g S O<sub>4</sub> で乾燥させる。溶媒を減圧下除去して、[ 3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸メチルエステルを薄オレンジ色固体として得て、それをさらに特徴付けすることなく次工程に使用する。

#### 【 0 0 6 1 】

c) 1 M 水性 N a O H ( 8 0 μ L、0 . 0 8 mmol) を [ 3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸メチルエステル ( 3 0 mg、0 . 0 8 mmol) の 1 : 1 T H F : H<sub>2</sub> O ( 4 mL) 溶液に滴下する。2 時間後、D C M を添加し、混合物を 1 0 分攪拌する。水性層を単離し、1 M H C l で p H 1 まで酸性化し、D C M で抽出する。有機相を蒸発させて、[ 3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸をオフホワイト色固体として得る ; [ M - H ]<sup>-</sup> 3 6 1 . 3。

#### 【 0 0 6 2 】

##### 実施例 2

[ 3 - シアノ - 4 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸の製造

a) 氷冷した攪拌している N a H ( 鉱油中 6 0 % 分散 ; 0 . 2 3 g、6 mmol) の乾燥 T H F ( 2 5 mL) 懸濁液に、不活性雰囲気下ジエチル ( シアノメチル ) ホスホネート ( 0 . 9 4 mL、6 mmol) を滴下する。5 0 分、0 の後、3 , 5 - ジクロロベンズアルデヒド ( 0 . 8 7 5 g、5 mmol) の乾燥 T H F ( 5 mL) 溶液を 1 0 分にわたり 0 で添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を減圧下除去し、残渣を E t O A c および水に分配する。水性相を E t O A c で抽出し、有機相を合わせ、水、塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - アクリロニトリルをオレンジ色固体として得て、それをさらに特徴付けすることなく次工程に使用する。

#### 【 0 0 6 3 】

b) 氷冷した攪拌している t - B u O K ( 0 . 6 7 3 g、6 mmol) の T H F ( 2 0 mL) 溶液に、不活性雰囲気下、2 0 - 3 0 分にわたり 3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - アクリロニトリル ( 0 . 9 9 g、5 mmol) および T o s M I C ( 1 . 1 7 g、6 mmol) の組み合わせの T H F ( 1 0 mL) 溶液を滴下する。1 時間後、氷浴の添加を除き、および反応混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を減圧下除去し、残留固体を E t O A c および水に分配する。水性相を E t O A c で抽出し、有機相を合わせ、水、塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、褐色固体。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( イソヘキサンから 1 : 1 イソヘキサン : E t O A c の勾配) で精製して、4 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリルを得る ; [ M - H ]<sup>-</sup> 2 3 5 / 2 3 7。

#### 【 0 0 6 4 】

c) 氷冷した攪拌している N a H ( 鉱油中 6 0 % 分散 ; 2 4 . 3 mg、0 . 6 3 3 mmol) の D M F ( 3 mL) 懸濁液に、不活性雰囲気下、4 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

ール - 3 - カルボニトリル (0.100 g、0.422 mmol) の D M F (2 mL) 溶液を滴下する。45 分後、メチル - 2 - プロモアセテート (48  $\mu$ L、0.506 mmol) を 0 で添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し続ける。混合物を水および E t O A c に分配する。有機層を水および塩水で洗浄し、次いで M g S O<sub>4</sub> で乾燥させる。溶媒を減圧下除去して、[3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステルをオレンジ色固体として得て、それをさらに特徴付けすることなく次工程に使用する。

【0065】

d) 1 M 水性 L i O H (194  $\mu$ L、0.194 mmol) を 0 で、[3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル (60 mg、0.194 mmol) の 1 : 1 T H F : H<sub>2</sub>O (4 mL) 溶液に滴下する。反応混合物を 0 で 30 分、次いで室温で一晩攪拌する。D C M を添加し、水性層を単離し、1 M H C l で p H 1 まで酸性化し、D C M で抽出する。有機相を蒸発させて、[3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸を固体として得る；[M - H]<sup>-</sup> 293 / 295。

10

【0066】

#### 実施例 3 - 27

これらの実施例、すなわち、[3 - シアノ - 4 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ[1, 3]ジオキソル - 4 - イル) - ピロール - 1 - イル - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、(3 - シアノ - 4 - フェニル - ピロール - 1 - イル) 酢酸、(3 - ベンゾ[1, 3]ジオキソル - 4 - イル - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸、[3 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - (4 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 (4 - フルオロ - フェニル) - - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (3 - シアノ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (2, 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (2 - シアノ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - (2, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - (2 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、[3 - シアノ - 4 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸、および [3 - シアノ - 4 - (3 - トリフルオロメチルスルファニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸を実施例 1 および 2 の記載に準じた方法で製造する。

20

30

40

【0067】

#### 実施例 28

[3 - シアノ - 4 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸の製造

a) 氷冷した攪拌している 1 M B H<sub>3</sub> の T H F (25 mL、25 mmol) 溶液に、不活性雰囲気下、10 分にわたり 3 - メタンスルホニル安息香酸 (2 g、10 mmol) の T H F (20 mL) 溶液を滴下する。反応混合物を室温で一晩攪拌するし、次いで 0 に冷却して、その後水 (2 mL) を添加する。溶媒を減圧下除去し、残渣を D C M および N a O H に分配する。有

50

機層を単離し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過する。溶媒を減圧下で除去して、(3-メタン  
スルホニル-フェニル)-メタノールを得る； $[\text{M}-\text{H}]^-$  185。

【0068】

b) 塩化オキサリル(1.05 mL、1.2 mmol)のDCM(15 mL)溶液に、-78 でDM  
SO(1.9 mL、26.6 mmol)のDCM(15 mL)溶液を5分にわたり添加する。反応混合物を  
20分攪拌し、次いで(3-メタンスルホニル-フェニル)-メタノール(0.992 g、  
5.33 mmol)のDCM(20 mL)溶液を5分にわたり添加する。反応混合物を15分攪拌し、  
次いで $\text{Et}_3\text{N}$ (3.78 mL、27.2 mmol)を5分にわたり添加する。氷浴を除去し、水(  
30 mL)を室温で添加する。反応混合物を10分攪拌し、次いで有機層を単離し、 $\text{MgSO}_4$   
で乾燥させ、濾過する。溶媒を減圧下で除去して、3-メタンスルホニル-ベンズアル  
デヒドを薄オレンジ色固体として得る； $[\text{M}-\text{H}]^-$  183。

10

【0069】

c) 氷冷した攪拌している $\text{NaH}$ (鉱油中60%分散；0.23 g、6 mmol)の乾燥THF  
(25 mL)懸濁液に、不活性雰囲気下、ジエチル(シアノメチル)ホスホネート(0.94 mL、  
6 mmol)。50分、0 の後、3-メタンスルホニル-ベンズアルデヒド(0.918 g、  
5 mmol)の乾燥THF(5 mL)溶液を、10分にわたり0 で滴下する。反応混合物を室温  
で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を $\text{EtOAc}$ および水に分配する。水性相を  
 $\text{EtOAc}$ で抽出し、有機相を合わせ、水、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、溶媒  
を減圧下で除去して、3-(3-メタンスルホニルフェニル)-アクリロニトリルオレンジ  
色粘性固体として得る； $[\text{M}-\text{H}]^-$  206。

20

【0070】

d) 氷冷した攪拌している $t\text{-BuOK}$ (0.673 g、6 mmol)のTHF(20 mL)溶液に  
、不活性雰囲気下を20-30分にわたり、3-(3-メタンスルホニルフェニル)-アク  
リロニトリル(1 g、5 mmol)および $\text{ToxMIC}$ (1.17 g、6 mmol)の組み合わせのT  
HF(10 mL)溶液を滴下する。1時間後氷浴の添加を除き、および反応混合物を室温で  
一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を $\text{EtOAc}$ および水に分配する。水性相を $\text{Et}$   
 $\text{OAc}$ で抽出し、有機相を合わせ、水、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、溶媒を減  
圧下で除去して、褐色油状物を得る。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(イソヘ  
キサンから1:1 イソヘキサン： $\text{EtOAc}$ への勾配)で精製して、4-(3-メタン  
スルホニル-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボニトリルを得る； $[\text{M}-\text{H}]^-$  24  
5。

30

【0071】

e) 氷冷した攪拌している $\text{NaH}$ (鉱油中60%分散；48.8 mg、1.22 mmol)のDM  
F(3 mL)懸濁液に、不活性雰囲気下、4-(3-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピ  
ロール-3-カルボニトリル(0.2 g、0.814 mmol)のDMF(2 mL)溶液を滴下する。  
10分、0 および50分、室温の後、メチル-2-プロモアセテート(92  $\mu\text{L}$ 、0.9  
76 mmol)を0 で添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し続ける。混合物を水および $\text{E}$   
 $\text{tOAc}$ に分配する。有機層を水および塩水で洗浄し、次いで $\text{MgSO}_4$ で乾燥させる。  
溶媒を減圧下で除去して、黄色油状物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー(イ  
ソヘキサンから7:3 イソヘキサン： $\text{EtOAc}$ への勾配)で精製して、[3-シアノ-  
4-(3-メタンスルホニル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸メチルエステルを  
得る； $[\text{M}-\text{H}]^-$  317。

40

【0072】

f) 1M 水性 $\text{LiOH}$ (189  $\mu\text{L}$ 、0.189 mmol)を、0 で、[3-シアノ-4-(  
3-メタンスルホニル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸メチルエステル(60 mg  
、0.189 mmol)の1:1 THF： $\text{H}_2\text{O}$ (4 mL)陽的に滴下する。反応混合物を0 で  
30分、次いで室温で5時間攪拌する。DCMを添加し、水性層を単離し、1M  $\text{HCl}$   
でpH1まで酸性化し、DCMで抽出する。有機相を蒸発させて、[3-シアノ-4-(3  
-メタンスルホニル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸を白色固体として得る；  
 $[\text{M}-\text{H}]^-$  303。

50

## 【 0 0 7 3 】

## 実施例 2 9

[ 3 - ( 3 - クロロ - 5 - シアノ - フェニル ) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸の製造

a) 3 - クロロ - 5 - ( 2 - シアノ - ビニル ) - ベンゾニトリル :

市販の 3 - クロロ - 5 - ヨードベンゾニトリル ( 1 g、3.79 mmol)、テトラブチルアンモニウムアイオダイド ( 1.39 g、3.79 mmol)、酢酸パラジウム(II) ( 42.6 mg、0.19 mmol)、炭酸カリウム ( 1.57 g、11.3 mmol) を含む、DMF ( 10 mL) 中の反応混合物をアクリロニトリル ( 0.375 mL、5.69 mmol) で処理し、Personal Chemistry Emrys<sup>TM</sup> Optimizer 電子レンジで 100 で 5 時間加熱する。混合物を水 ( 100 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出する ( 3 × 50 mL)。合わせた有機層を水 ( 50 mL)、塩水 ( 50 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮する。得られる粗生成物を、イソヘキサン / EtOAc ( EtOAc が 0 - 20 % に増加) で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、化合物を得る ; [ M - H ]<sup>-</sup>

10

## 【 0 0 7 4 】

b) [ 3 - ( 3 - クロロ - 5 - シアノ - フェニル ) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸

表題化合物を、3,5 - ビス(トリフルオロメチル)シンナモニトリルを 3 - クロロ - 5 - ( 2 - シアノ - ビニル ) - ベンゾニトリルに代えることにより、実施例 1 に準じて製造する ; ( MH + CH<sub>3</sub>CN )<sup>+</sup> 327。

20

## 【 0 0 7 5 】

## 実施例 3 0

4 - ( 3,5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 - カルボキシメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチルエステルの製造

表題化合物を、3,5 - ビス(トリフルオロメチル)シンナモニトリルを 3 - ( 3,5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - アクリル酸メチルエステル (Bioorg Med Chem, Vol. 12, No. 9, pp. 2021-2034 (2004) に従い製造) に代えることにより、実施例 1 に準じて製造する。

## 【 0 0 7 6 】

## 実施例 3 1

4 - ( 3,5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 - カルボキシメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸の製造

4 - ( 3,5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 - カルボキシメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチルエステル (実施例 3 0) ( 0.08 g、0.02 mmol) の MeOH ( 2 mL) 溶液に 1 M NaOH ( 1 mL) を添加し、反応混合物を Personal Chemistry Emrys<sup>TM</sup> Optimizer 電子レンジ中マイクロ波放射を使用して 60 で 30 分加熱する。さらに RT で 2 日間攪拌後、混合物の pH を 1 M HCl を使用して pH 5 - 6 に調整し、生成物を DCM で抽出する ( 3 × 3 mL)。有機部分を合わせ、水 ( 10 mL)、塩水 ( 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮する。得られる粗生成物を EtOAc に溶解し、イソヘキサンでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得る ; [ M - H ]<sup>-</sup> 380。

40

## 【 0 0 7 7 】

## 実施例 3 2

[ 3 - ( 3,5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 - ジメチルカルバモイル - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸の製造

a) 3 - ( 3,5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - NN - ジメチル - アクリルアミド :

市販の ( E ) - 3 - ( 3,5 - ビス(トリフルオロメチル)シンナム酸 ( 1.04 g、3.65 mmol) の MeCN ( 10 mL) 溶液に、HOBt ( 0.56 g、3.65 mmol)、続いて PS - CDI ( 1.25 mmol / g 樹脂の 5.85 g、7.31 mmol) および 2 M ジメチルアミンの TH

50

F ( 1 . 8 2 mL、 3 . 6 5 mmol ) 溶液を添加する。反応混合物を、Personal Chemistry Emrys<sup>TM</sup> Optimizer 電子レンジ中マイクロ波を使用して 1 0 0 で 5 分加熱し、次いで濾過し、D C M ( 5 mL)、M e O H ( 5 mL)、D C M ( 5 mL)、再び M e O H ( 5 mL) で濾過する。濾液を真空で濃縮し、得られる粗生成物を D C M ( 2 0 mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 2 0 mL)、水 ( 2 0 mL)、塩水 ( 2 0 mL) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮して、3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N , N - ジメチル - アクリルアミドを得る ; [ M - H ]<sup>-</sup>

【 0 0 7 8 】

b) [ 3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 - ジメチルカルバモイル - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸

10

表題化合物を、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)シンナモニトリルを 3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - N , N - ジメチル - アクリルアミドに代えることにより、実施例 1 に準じて製造する。

【 0 0 7 9 】

#### 実施例 3 3 から 3 6

これらの実施例、すなわち、[ 3 - ( 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸 ( 実施例 3 3 )、

( 3 - シアノ - 4 - ピリジン - 3 - イル - ピロール - 1 - イル ) - 酢酸 ( 実施例 3 4 )、

3 - シアノ - 4 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸 ( 実施例 3 5 ) および

20

( 3 - ベンゾフラン - 2 - イル - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ) - 酢酸 ( 実施例 3 6 ) は実施例 2 に記載のものに準じた方法で製造する。

【 0 0 8 0 】

#### 実施例 3 7

[ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸の製造

a) ( 3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - メタノール

冷却 ( - 7 8 ) した 3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル ( E P 6 1 2 7 2 3 ) ( 1 g、 3 . 0 3 mmol ) のトルエン ( 2 0 mL ) 溶液を、アルゴンの不活性雰囲気下 1 . 5 M D I B A L - H ( 4 . 4 4 mL、 6 . 6 7 mmol ) で 5 分にわたり滴下して処理する。得られる薄黄色混合物を - 7 8 で 1 時間、次いで R T で一晩撹拌する。1 M H C l ( 7 mL ) を反応混合物に添加し、これは白色沈殿の形成をもたらす。混合物を水 ( 5 0 mL ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 5 0 mL ) で抽出する。有機部分を合わせ、水 ( 5 0 mL )、塩水 ( 5 0 mL ) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮する。得られるオフホワイト色結晶固体を真空下 R T で乾燥させて、表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次工程に使用する。

30

【 0 0 8 1 】

b) 3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド

アルゴンの不活性雰囲気下、予め 4 0 分撹拌している D M S O ( 1 . 1 mL、 1 5 . 6 mmol ) および D C M ( 5 mL ) 中の、冷却 ( - 7 8 ) した塩化オキサリル ( 0 . 6 1 2 mL、 7 . 0 2 mmol ) の溶液に、( - 7 8 ) した ( 3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - メタノール ( 0 . 9 4 3 g、 3 . 1 2 mL ) の D C M ( 5 mL ) 溶液を滴下する。約 - 7 0 で 8 時間撹拌後、反応混合物を E t<sub>3</sub>N ( 2 . 2 3 mL、 1 5 . 9 mmol ) で処理し、次いで一晩撹拌しながら R T に暖める。混合物を水および E t O A c に分配する。有機層を水 ( 5 0 mL ) および塩水 ( 5 0 mL ) で洗浄し、次いで M g S O<sub>4</sub> で乾燥させる。溶媒を真空下除去して、表題化合物を油状物として得て、それは放置すると固化する。

40

【 0 0 8 2 】

c) [ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸

表題化合物を、3, 5 - ジクロロベンズアルデヒドを 3 - ヨード - 5 - トリフルオロメ

50

チル - ベンズアルデヒドに代えることにより実施例 2 に準じて製造する；[M - H]<sup>-</sup> 419。

# 【0083】

## 実施例 38

[3 - シアノ - 4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸の製造

a) 3 - シアノ - 4 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

表題化合物を[3 - シアノ - 4 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(実施例 2 の中間体)に準じて、3, 5 - ジクロロベンズアルデヒドを3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド(中間体 37b)に代えることにより、製造する。

# 【0084】

b) [3 - シアノ - 4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

3 - シアノ - 4 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(0.2 g、0.46 mmol)のDMF(5 mL)溶液を、シアン化銅(0.046 g、0.51 mmol)、続いて1結晶のシアン化ナトリウム(約4 mg)で処理する。アルゴンの不活性雰囲気下、105 で2日間攪拌後、反応混合物をRTに冷却させる。精製を、アセトニトリル：水で溶出する質量管理(mass directed)分取LC - MSを使用して精製し、表題化合物を得る；[M - H]<sup>-</sup> 332。

# 【0085】

c) [3 - シアノ - 4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸

1 M 水性NaOH(66 μL、0.066 mmol)を、冷却(0 )した[3 - シアノ - 4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(22 mg、0.066 mmol)の1 : 1 THF : H<sub>2</sub>O(4 mL)溶液に滴下する。0 で5分攪拌後、反応混合物をRTで20分攪拌する。DCM(4 mL)を添加し、混合物をさらに5分攪拌する。水性層を単離し、1 M HClでpH 3 - 4に酸性化し、DCMで抽出する(2 × 3 mL)。有機相を真空で濃縮し、得られる固体をEtOAc(1 mL)に溶解し、イソヘキサンでトリチュレートして、表題化合物をオフホワイト色固体として得る；[M - H]<sup>-</sup> 318。

# 【0086】

## 実施例 39

[3 - シアノ - 4 - (3 - エタンスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸の製造

a) [3 - シアノ - 4 - (3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

表題化合物を[3 - シアノ - 4 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(中間体 28e)に準じて、3 - メタンスルホニル安息香酸を3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸に代えることにより製造する。

# 【0087】

b) [3 - (3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

[3 - シアノ - 4 - (3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(0.897 g、2.54 mmol)および鉄粉(0.709 g、12.7 mmol)を含む、乾燥エタノール(3 mL)およびAcOH(5 mL)中の懸濁液を、アルゴンの不活性雰囲気下135 で1時間加熱する。RTに冷却後、溶媒を真空で除去し、得られる粗残渣をEtOAcおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配する。水性相をEtOAcで抽出し、有機相を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム溶液、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で

乾燥させ、溶媒を真空で除去して、褐色固体を得る。粗生成物を 9 : 1 イソヘキサン : EtOAc で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、表題生成物を得る ; [M - H]<sup>-</sup> 322。

【0088】

c) [3 - シアノ - 4 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

冷却(0 )した[3 - (3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(0.396 g、1.22 mmol)の濃 HCl (10 mL) 溶液を、亜硝酸ナトリウム(0.089 g、1.29 mmol)の水(0.5 mL)溶液で処理する。0 で1時間攪拌後、反応混合物をヨウ化カリウム(0.244 g、1.47 mmol)で処理し、RTで一晩攪拌し続ける。得られる溶液を EtOAc (3 × 50 mL)で抽出し、合わせた有機部分を、pH 12 に pH が調整されるように、1 M NaOH で処理する。有機部分を水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を真空で除去して、表題生成物を得る ; [M - H]<sup>-</sup> 433。

【0089】

d) [3 - シアノ - 4 - (3 - エタンスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸

[3 - シアノ - 4 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(0.263 g、0.606 mmol)の DMSO (5 mL) 溶液を、アルゴンの不活性雰囲気下、エタンスルフィン酸ナトリウム(J Med Chem, Vol. 32, pp. 2436-2442(1989)に従い製造)(0.282 g、2.43 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.462 g、2.43 mmol)で処理する。得られる懸濁液を 120 で一晩攪拌し、冷却後、反応混合物を 2 M NaOH (0.606 mL、0.606 mmol)で処理する。RTで2日間攪拌後、2 M NaOH (0.606 mL、0.606 mmol)、続いて水を添加する。DCM を添加し、水性層を単離し、1 M HCl で pH 1 まで酸性化し、DCM で抽出する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空で濃縮する。精製を、MeCN : 水で溶出する質量管理分取 LC - MS を使用して行い、固体を得て、それを 1 : 1 EtOH : 水から再結晶して、表題化合物を得る ; [M - H]<sup>-</sup> 385。

【0090】

#### 実施例 40

{3 - シアノ - 4 - [3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸の製造

a) [3 - (3 - クロロスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

冷却(0 )した[3 - (3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(中間体 39b)(0.527 g、1.49 mmol)の AcOH (15 mL) および濃 HCl (5 mL) 中の溶液を、亜硝酸ナトリウム(0.103 g、1.49 mmol)の水(2 mL)溶液の滴下により処理する。0 で1時間攪拌後、反応混合物を SO<sub>2</sub> / AcOH / CuCl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O (50 mL) (試薬の製造は下記)の攪拌している溶液に添加する。反応混合物を RT に暖め、一晩攪拌する。次いで、反応混合物を水(200 mL)に注ぎ、EtOAc (3 × 75 mL)で抽出する。合わせた有機層を水(2 × 70 mL)、続いて塩水(200 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させる。濾過後、溶媒を真空で除去して、表題化合物を得る。

【0091】

試薬 SO<sub>2</sub> / AcOH / CuCl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O の製造 :

報告された方法(E. E. Gilbert, Synthesis, 1-10, p6(1969))に従い、激しく RT で攪拌している氷 AcOH (100 mL) を、SO<sub>2</sub> ガスのバブリングにより処理する。飽和溶液が達成されたら(100 mL あたり約 10 g)、溶液を CuCl<sub>2</sub> (4 g) の水(5 mL) 溶液で処理する。得られる混合物を静置して、緑色溶液を得る。

【0092】

10

20

30

40

50



b){3-シアノ-4-[3-(ピペリジン-1-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピロール-1-イル}-酢酸

[3-(3-クロロスルホニル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-ピロール-1-イル]-酢酸メチルエステル(0.166g、0.408mmol)のTHF(3mL)溶液を、ピペリジン(0.042mL、0.489mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.069mL、0.489mmol)で処理する。RTで4時間攪拌後、1M LiOH(0.408mL、0.408mmol)を添加し、反応混合物を2日間攪拌し続ける。水を添加し、次いで反応混合物を相分離カラムに載せ、DCMで洗浄する。混合物を1M HClでpH1まで酸性化し、DCMで抽出する。合わせた有機部分を真空中で濃縮し、MeCN:水で溶出する質量管理分取LC-MSにより精製して、表題化合物を得る；[M-H]<sup>-</sup> 440。

10

【0093】

#### 実施例41から50

これらの実施例、すなわち、

{3-シアノ-4-[3-(エチル-メチル-スルファモイル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピロール-1-イル}-酢酸(実施例41)、

{3-シアノ-4-[3-(ピロリジン-1-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピロール-1-イル}-酢酸(実施例42)、

[3-シアノ-4-(3-ジエチルスルファモイル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸(実施例43)、

(3-シアノ-4-{3-[4-(2-シアノ-エチル)-ピペラジン-1-スルホニル]-5-トリフルオロメチル-フェニル}-ピロール-1-イル)-酢酸(実施例44)、

20

[3-(3-ブチルスルファモイル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-ピロール-1-イル]-酢酸(実施例45)、

3-シアノ-4-{3-[(2-シアノ-エチル)-メチル-スルファモイル]-5-トリフルオロメチル-フェニル}-ピロール-1-イル)-酢酸(実施例46)、

{3-シアノ-4-[3-(モルホリン-4-スルホニル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピロール-1-イル}-酢酸(実施例47)、

(3-シアノ-4-[3-(2,2-ジメチル-プロピルスルファモイル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-ピロール-1-イル)-酢酸(実施例48)、

{3-[3-(ブチル-メチル-スルファモイル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-4-シアノ-ピロール-1-イル}-酢酸(実施例49)、

30

[3-シアノ-4-(3-シクロブチルスルファモイル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸(実施例50)および

[3-シアノ-4-(3-シクロヘキシルスルファモイル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸(実施例51)

を、実施例40に記載の方法に準じて製造する。

【0094】

#### 実施例52

3-シアノ-4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸の製造

40

a)[3-シアノ-4-(3-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸メチルエステル

表題化合物を[3-シアノ-4-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸メチルエステル(実施例2c)に準じて、3,5-ジクロロベンズアルデヒドを3-トリフルオロメチルスルファニル-ベンズアルデヒドに代えて製造する。

【0095】

b)[3-シアノ-4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸メチルエステル

[3-シアノ-4-(3-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル)-ピロール-1-イル]-酢酸メチルエステル(0.221g、0.65mmol)のMeCN(2mL)溶液に、水(

50

2 mL)、続いて過ヨウ素酸ナトリウム(0.417 g、1.95 mmol)および塩化ルテニウム(III)水和物(6 mg、0.0325 mmol)を添加する。反応混合物を10 - 15 で30分、次いでRTで4時間撹拌する。混合物を水およびEtOAcに分配する。有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮する。得られる粗生成物を、イソヘキサン/EtOAc(EtOAcが0 - 20%に増加)で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る；[M - H]<sup>-</sup> 371。

【0096】

c) 3 - シアノ - 4 - (3 - トリフルオロメタンスルホニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸

1 M 水性NaOH(0.2 mL、0.193 mmol)を、冷却(0 )した[3 - シアノ - 4 - (3 - トリフルオロメタンスルホニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(72 mg、0.193 mmol)の1 : 1 THF : H<sub>2</sub>O(4 mL)溶液に滴下する。RTで10分撹拌後、DCM(4 mL)を添加し、混合物を5分撹拌する。水性層を単離し、1 M HClでpH 3 - 4に酸性化し、DCMで抽出する。有機相を真空中で濃縮し、残渣をMeCN : 水で溶出する質量管理分取LC - MSで精製して、表題化合物を得る；[M - H]<sup>-</sup> 357。

【0097】

#### 実施例 5 3

{3 - [3 - クロロ - 5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル} - 酢酸の製造

a) [3 - (3 - クロロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

表題化合物を[3 - シアノ - 4 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(中間体 28e)に準じて、3 - メタンスルホニル安息香酸を3 - クロロ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド(WO 2005 / 037196)に代えることにより製造する。

【0098】

b) [3 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル

[3 - (3 - クロロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(0.16 g、0.5 mmol)のエタノール(10 mL)懸濁液を、塩化スズ(II)(0.56 g、2.5 mmol)で処理し、次いで70 で1時間撹拌する。反応混合物をRTに冷却させ、氷(約20 g)に注ぐ。溶液のpHを、5%炭酸水素ナトリウムの添加によりpH 7 - 8に調整し、得られるエマルジョンを濾過し、EtOAcで抽出する(3 × 50 mL)。合わせた有機部分を塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を薄赤色、油状固体として得る；[M - H]<sup>-</sup> 288。

【0099】

c) (3 - [3 - クロロ - 5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸

表題化合物を(3 - シアノ - 4 - [3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸(実施例 40)に準じて、[3 - (3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステル(中間体 39b)を[3 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル] - 酢酸メチルエステルに代えることにより製造する。

【0100】

#### 実施例 5 4 から 5 9

これらの実施例、すなわち、

{3 - [3 - クロロ - 5 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル} - 酢酸(実施例 5 4)、

3 - (3 - ブチルスルファモイル - 5 - クロロ - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 -

イル] - 酢酸(実施例 55)、  
 {3 - [3 - クロロ - 5 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 4 - シアノ - ピロ  
 ール - 1 - イル} - 酢酸(実施例 56)、  
 (3 - {3 - クロロ - 5 - [4 - (2 - シアノ - エチル) - ピペラジン - 1 - スルホニル] - フェ  
 ニル} - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸(実施例 57)、  
 [3 - (3 - クロロ - 5 - エタンスルホニル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イ  
 ル] - 酢酸(実施例 58)、および  
 (3 - {3 - クロロ - 5 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - スルファモイル] - フェニ  
 ル} - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸(実施例 59)  
 を、実施例 53 に記載の方法に準じて製造する。

10

## 【0101】

## 実施例 60

(3 - [3 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - シア  
 ノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸の製造  
 a) (3 - [3 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - シ  
 アノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸メチルエステル  
 表題化合物を、[3 - シアノ - 4 - (3 - エタンスルホニル - 5 - トリフルオロメチル -  
 フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸(実施例 39)に準じて、エタンスルフィン酸ナト  
 リウム(J Med Chem, Vol. 32, pp. 2436-2442(1989)に従い製造)をブタンスルフィン酸ナ  
 トリウムに代えて、製造する。

20

## 【0102】

b) (3 - [3 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - シ  
 アノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸

1 M 水性 LiOH (270  $\mu$ L、0.270 mmol) を、0 で {3 - [3 - (ブタン - 1 -  
 スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル}  
 - 酢酸メチルエステル (116 mg、0.270 mmol) の 1 : 1 THF : H<sub>2</sub>O (4 mL) 溶液  
 に滴下する。反応混合物を RT で 6 時間撹拌する。DCM を添加し、水性層を単離し、1  
 M HCl で pH 1 に酸性化し、DCM で抽出する。有機相を蒸発させて、黄色粗固体を  
 得て、それを 1 : 1 EtOH : 水から再結晶して、表題化合物を白色結晶固体として得  
 る；[M - H]<sup>-</sup> 413。

30

## 【0103】

## 実施例 61

{3 - シアノ - 4 - [3 - (プロパン - 1 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニ  
 ル] - ピロール - 1 - イル} - 酢酸の製造

表題化合物を、実施例 60 に準じて、ブタンスルフィン酸ナトリウム(J Med Chem, Vol  
 . 32, pp. 2436-2442(1989)に従い製造)を、プロパンスルフィン酸ナトリウムに代えるこ  
 とにより、製造する。

## 【0104】

## 実施例 62

[3 - シアノ - 4 - (4' - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) -  
 ピロール - 1 - イル] - 酢酸の製造

40

[3 - シアノ - 4 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1  
 - イル] - 酢酸メチルエステル(中間体 39d) (0.3 g、0.691 mmol) の脱気したジオ  
 キサン (2 mL) 溶液を、RT で 4 - フルオロフェニルボロン酸 (0.106 g、0.760 mmo  
 l)、続いて炭酸ナトリウム (0.146 g、1.38 mmol) およびパラジウムテトラキス(ト  
 リフェニルホスフィン) (0.039 g、0.035 mmol) および水 (0.3 mL) で処理する。反  
 応混合物を Personal Chemistry Emrys<sup>TM</sup> Optimizer 電子レンジ中でマイクロ波を使用し  
 て 120 で 2 時間加熱し、次いで水および 2 M NaOH (2 mL) を添加する。水性層を  
 単離し、DCM で洗浄し、次いで 1 M HCl を使用して pH 1 に酸性化する。水性を D  
 CM で抽出し、有機部分を水および塩水で洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> で乾燥させる。溶媒

50

を減圧下で除去して、褐色油状物を得て、それを2% MeOH / DCMから10% MeOH / DCMに増加させて溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、褐色固体を得る。生成物のEtOAcからの再結晶により、表題化合物を薄ピンク色固体として得る； $[M - H]^-$  387。

【0105】

#### 実施例 6 3

(3 - (3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸の製造

a) 3 - クロロ - 5 - クロロスルホニル - 安息香酸メチルエステル：

冷却(0 )した3 - アミノ - 5 - クロロ - 安息香酸メチルエステル(WO 2 0 0 4 / 0 1 4 3 8 2)(2.27 g、12.2 mmol)のAcOH(50 mL)および濃HCl(25 mL)溶液を、亜硝酸ナトリウム(0.843 g、12.2 mmol)の水(2 mL)溶液の滴下により処理する。0 で1時間攪拌後、反応混合物をSO<sub>2</sub> / AcOH / CuCl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O(100 mL)(試薬の製造法はここに記載)の攪拌している溶液に添加する。反応混合物をRTに暖め、一晚攪拌する。次いで反応混合物を水(200 mL)に注ぎ、EtOAcで抽出する(2 × 200 mL)。合わせた有機層を水(2 × 70 mL)、続いて塩水(200 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させる。濾過後、溶媒を真空下除去して、表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次工程に使用する。

【0106】

b) 3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - 安息香酸メチルエステル

3 - クロロ - 5 - クロロスルホニル - 安息香酸メチルエステル(0.48 g、1.78 mmol)のTHF(10 mL)懸濁液を、アルゴンの不活性雰囲気下、2 M ジメチルアミンのTHF(1.07 mL、2.14 mmol)溶液、続いてEt<sub>3</sub>N(0.3 mL、2.14 mmol)で処理する。RTで1.5時間攪拌後、溶媒を真空で除去し、粗生成物をEtOAcに溶解する。この有機部分を水(50 mL)、塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮して、表題化合物を油状固体として得て、それは静置により固化する； $[M + H]^+$  278。

【0107】

c) (3 - (3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸

表題化合物を、[3 - シアノ - 4 - (3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸(実施例 3 7)に準じて、3 - ヨード - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル(EP 6 1 2 7 2 3)を3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - 安息香酸メチルエステルに代えることにより製造する。

【0108】

#### 実施例 6 4

[3 - シアノ - 4 - (3 - ジメチルスルファモイル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピロール - 1 - イル] - 酢酸の製造

表題化合物を、(3 - (3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸(実施例 6 3)に準じて、3 - アミノ - 5 - クロロ - 安息香酸メチルエステル(WO 2 0 0 4 / 0 1 4 3 8 2)を3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル(WO 2 0 0 4 / 0 1 4 3 8 2)に代えることにより製造する。

【0109】

#### 実施例 6 5

(3 - シアノ - 4 - [3 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル) - 酢酸の製造

a) 3 - クロロスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル

表題化合物を、3 - クロロ - 5 - クロロスルホニル - 安息香酸メチルエステル(実施例 6 3 a)に準じて、3 - アミノ - 5 - クロロ - 安息香酸メチルエステル(WO 2 0 0 4 / 0 1 4 3 8 2)を3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル(WO 2 0

10

20

30

40

50

04 / 014382)に代えることにより製造する。

【0110】

b) 3 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル

3 - クロロスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル (1.31 g、4.34 mmol) のジオキサン (30 mL) 溶液を、亜硫酸ナトリウム (1.09 g、8.68 mmol) および炭酸水素ナトリウム (0.73 g、8.68 mmol) で処理し、80 で2時間撹拌する。RTに冷却後、溶媒を真空で除去し、粗残渣をDMF (15 mL) にアルゴンの不活性雰囲気下溶解する。得られる黄色懸濁液に、2 - ヨードプロパン (0.87 mL、8.68 mmol) をRTで滴下する。反応混合物を5分超音波処理し、次いでRTで一晩撹拌する。水 (70 mL) を反応混合物に添加し、水性層をEtOAcで抽出する (3 × 50 mL)。有機部分を合わせ、水、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、オレンジ色固体を得る。粗生成物をシリカクロマトグラフィー (イソヘキサンから1 : 1 イソヘキサン : EtOAcへの溶出勾配) で精製して、表題化合物を得る ; [M - H]<sup>-</sup> 295 / 309。

10

【0111】

c) { 3 - シアノ - 4 - [ 3 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル } - 酢酸

表題化合物を (3 - (3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - フェニル) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル) - 酢酸 (実施例 63) に準じて、3 - クロロ - 5 - ジメチルスルファモイル - 安息香酸メチルエステル (実施例 63b) を 3 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸メチルエステル (実施例 65b) に代えることにより製造する。

20

【0112】

#### 実施例 66

[ 3 - シアノ - 4 - ( 3 - メタンスルホニル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸の製造

表題化合物を、{ 3 - シアノ - 4 - [ 3 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロール - 1 - イル } - 酢酸 (実施例 65) に準じて、2 - ヨードプロパンをヨウ化メチルに代えて、製造する。

30

【0113】

#### 実施例 67

2 - [ 3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - プロピオン酸の製造

表題化合物を [ 3 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 - シアノ - ピロール - 1 - イル ] - 酢酸 (実施例 1) に準じて、メチル - 2 - プロモアセテートを 2 - プロモ - プロピオン酸エチルエステルに代えて、製造する。

【0114】

#### 医薬的使用およびアッセイ

式 (I) および (Ia) の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、以後代替的に “本発明の薬剤” と呼ぶが、医薬として有用である。特に、本化合物は良好な CRTh2 受容体アンタゴニスト活性およびを有し、下記アッセイで試験できる。

40

【0115】

#### 濾過結合アッセイプロトコール

CRTh2 アンタゴニストの結合を、ヒト CRTh2 発現チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1 - CRTh2) から調製した膜を使用して決定する。細胞膜を調製するために、ローラーボトル中で培養した CHO-K1 - CRTh2 細胞を、細胞解離緩衝液 (Invitrogen) を使用して回収する。細胞を遠心分離 (167 g、5 分) によりペレット化する。細胞ペレットを低張緩衝液 (15 mM Tris - OH、2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.3 mM EDTA、1 mM EGTA、1 個の Complete<sup>T M</sup> 錠) 中で、4 で30分インキュベート

50

させる。4 で細胞をPolytron(登録商標)(IKA Ultra Turrax T25)を1秒の5バースト使用して均質化する。ホモジェネートを遠心分離する(Beckman Optima TM TL Ultracentrifuge、48000g、30分、4 )。懸濁液を廃棄し、膜ペレットを均質化緩衝液(75mM Tris-OH、12.5mM MgCl<sub>2</sub>、0.3mM EDTA、1mM EGTA、250mM スクロース、1個のComplete<sup>T M</sup>錠)に再懸濁する。膜調製物を等分し、80で貯蔵する。タンパク質含量をBradford Protein Assay Dye (Bio Rad)を使用して概算する。

#### 【0116】

[<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>(157Ci/mmol)のCHO.K1-CRTH2膜への結合を、非標識PGD<sub>2</sub>(1μM)の非存在下(全結合)および存在下(非特異的結合)で決定する。過剰の非標識PGD<sub>2</sub>存在下の[<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>結合のcpm(カウント毎分)を、過剰の非標識PGD<sub>2</sub>非存在下で観察されたものから減算したものが、特異的結合として定義する。活性CRTH2アンタゴニストはCRTH2受容体への結合に関して[<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>と結合でき、cpm結合の数値の減少により同定される。

#### 【0117】

本アッセイをGreiner U底96ウェルプレートで、100μl/ウェルの最終容量で行う。CHO.K1-CRTH2膜をアッセイ緩衝液(10mM HEPES-KOH(pH7.4)、1mM EDTAおよび10mM MnCl<sub>2</sub>)中に希釈し、10μgを各ウェルに添加する。[<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>をアッセイ緩衝液中に希釈し、各ウェルに2.5nMの最終濃度で添加する。非特異的結合を決定するために、CRTH2受容体への[<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>結合を、1μMの最終ウェル濃度で非標識PGD<sub>2</sub>を使用して、競合させる。本実験はトリプリーケートで、下記の試薬をウェルに添加して行う：

- ・ 全結合のための25μL アッセイ緩衝液または
- ・ 非特異的結合決定のための25μL PGD<sub>2</sub>
- ・ 25μL [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub>
- ・ 50μL 膜
- ・ 25μL DMSO / アッセイ緩衝液中の試験化合物

#### 【0118】

本プレートを、室温でシェーカー上1時間インキュベートし、次いで洗浄緩衝液(10mM HEPES-KOH、pH7.4)を使用してGF/Cフィルタープレート上に回収(Tomtec Harvester 9600)する。本プレートを2時間乾燥させ、その後Micro-Scint 20<sup>T M</sup>(50μL)を添加し、TopSeal-S<sup>T M</sup>でシールする。次いで、プレートをPackard Top Count装置を使用してカウントする。次いで、プレートを3Hシンチレーションプログラム(1分/ウェル)を用いてPackard Topcount上で読む。

#### 【0119】

CRTH2アンタゴニストのK<sub>i</sub>(阻害に関する解離定数)値を報告する。K<sub>i</sub>値はSigma Plot<sup>T M</sup>ソフトウェアを使用して、Cheng-Prussoff方程式

#### 【数1】

$$K_i = IC_{50} / 1 + [S] / K_d$$

〔式中、Sは放射リガンドの濃度であり、そしてK<sub>d</sub>は解離定数である。〕  
を使用して決定する。

#### 【0120】

#### CRTH2 cAMP機能的アッセイプロトコール

このアッセイはCHO.K1-CRTH2細胞で行う。cAMPを、細胞をアデニレート・シクラーゼ・アクティベーターである5μM フォルスコリンを使用して刺激することにより細胞中で産生される。PGD<sub>2</sub>を添加してCRTH2受容体を活性化し、これはフォルスコリン誘発cAMP蓄積の減弱をもたらす。可能性のあるCRTH2アンタゴニストを、CHO.K1-CRTH2細胞中のフォルスコリン誘発cAMP蓄積のPGD<sub>2</sub>仲介減弱を阻害する能力について試験する。

## 【0121】

用量応答曲線上の各濃度で、試験化合物はDMSO(3%vol/vol)含有アッセイ刺激緩衝液(HBSS、5mM HEPES、10 $\mu$ M IBMX $\pm$ 0.1%ヒト血清アルブミン)中に調製し、5 $\mu$ L/ウェルをアッセイプレート(384ウェル白色オプティプレート)に添加する。

## 【0122】

組織培養フラスコ中で培養したCHO.K1-CRTH2をPBSで洗浄し、解離緩衝液で回収する。細胞をPBSで洗浄し、刺激緩衝液に $0.4 \times 10^6$ /mLの濃度になるよう再懸濁させ、アッセイプレート(10 $\mu$ L/ウェル)に添加する。

アッセイプレートを室温でシェーカー上15分インキュベートする。

10

## 【0123】

アゴニスト(10nM プロスタグランジンD<sub>2</sub>)および5 $\mu$ M フォルスコリンの混合物をアッセイ刺激緩衝液中に調製し、アッセイプレート(5 $\mu$ L/ウェル)に添加する。

## 【0124】

加えて、cAMP標準をアッセイ刺激緩衝液中に連続的に希釈し、アッセイプレート上の別々の空のウェルに添加する(20 $\mu$ L/ウェル)。cAMP標準は、CHO.K1-CRTH2細胞中で産生されたcAMPの定量を可能にする。

アッセイプレートを室温でシェーカー上60分インキュベートする。

## 【0125】

細胞溶解緩衝液(溶解緩衝液: Milli-Q H<sub>2</sub>O、5mM HEPES、0.3% Tween-20、0.1%ヒト血清アルブミン)を、アッセイプレートへの添加60分前に暗条件下で調製したビーズ混合物(Alphascreen<sup>TM</sup> 抗cAMPアクセプタービーズ0.06単位/ $\mu$ L、Alphascreen<sup>TM</sup> ストレプトアビジン被覆ドナービーズ0.06単位/ $\mu$ L、ビオチニル化cAMP 0.06単位/ $\mu$ L、10 $\mu$ M IBMX含有)に添加する。得られる溶解混合物を、アッセイプレート(40 $\mu$ L/ウェル)の全ウェルに添加する。

20

## 【0126】

アッセイプレートをTopseal-S<sup>TM</sup>でシールして、暗所で室温でシェーカー上、45分インキュベートする。次いでプレートをPackard Fusion<sup>TM</sup>装置を使用してカウントする。

30

## 【0127】

得られるカウント毎分を、調製したcAMP標準曲線の使用によりnM cAMPに変換する。IC<sub>50</sub>値(CHO.K1-CRTH2細胞中でフォルスコリン誘発cAMP蓄積のPGD<sub>2</sub>仲介減弱の50%阻害に必要なCRTH2アンタゴニスト濃度)を、次いでPrism<sup>TM</sup>ソフトウェアを使用して決定する。

## 【0128】

上記実施例の化合物は、一般に、濾過結合アッセイで10 $\mu$ Mより低いK<sub>i</sub>値を有する。例えば、実施例1、2、3、8、12、15、17、21、25、40、42、45、50、53および64の化合物は、それぞれ0.010、0.034、0.244、0.163、0.172、0.144、0.089、0.096、0.040、0.002、0.006、0.006、0.004、0.002および0.042 $\mu$ MのK<sub>i</sub>値を有する。

40

## 【0129】

上記実施例の化合物は、一般に、機能的アッセイで10 $\mu$ Mより低いIC<sub>50</sub>値を有する。例えば、実施例1、2、3、8、12、15、17、21、25、40、42、45、50、53および64の化合物は、それぞれ0.028、0.057、0.846、0.255、0.069、0.282、0.161、0.147、0.025、0.012、0.017、0.016、0.009、0.046および0.014 $\mu$ MのIC<sub>50</sub>値を有する。

## 【0130】

遊離形または塩形の、式(I)および(Ia)の化合物、は、Th2細胞、好酸球および好塩基球上に発現されるG-タンパク質共役受容体CRTH2のアンタゴニストである。PGD<sub>2</sub>はCRTH2の天然リガンドである。故に、CRTH2およびPGD<sub>2</sub>の結合を阻

50

害するアンタゴニストは、アレルギーおよび炎症状態の処置に有用である。本発明に従う処置は対症的または予防的であり得る。

【0131】

従って、本発明の薬剤は、炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用であり、例えば、組織傷害、気道炎症、気管支過敏症、リモデリングまたは疾患進行の減少をもたらす。本発明を適用し得る炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、如何なるタイプまたは原因であれ、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方、軽度喘息、中程度喘息、重度喘息、気管支喘息、運動誘発喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘発される喘息を含む、喘息である。喘息の処置はまた、主要な医学的関心を伴う確立された患者群であり、現在しばしば初期または初期相喘息患者として特定される、喘鳴症状を示し、“喘鳴幼児(wheezy infants)”と診断されたまたは診断可能な、例えば4歳または5歳未満の対象の処置も含むと理解される。(便宜上、この特定の喘息状態を“幼児喘鳴症候群(wheezy-infant syndrome)”と呼ぶ。)

10

【0132】

喘息の処置における予防的効果は、症候性発作、例えば急性喘息または気管支収縮発作の減少した頻度または重症度、改善された肺機能または改善された気道反応性亢進により証明される。さらに、他の、対症治療、すなわち症候発作が起こったときにそれを限定するか中止させるためのまたはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤(例えばコルチコステロイド)または気管支拡張剤の必要性の減少により証明できる。喘息における予防的利益は、特に“早朝悪化(morning dipping)”の傾向のある患者で特に明白であり得る。“早朝悪化”は認識された喘息症候群であり、喘息患者のかなりの割合に共通し、例えば、概ね4から6 a mの間の時間の、すなわち通常何らかの前に投与した対症的喘息治療から相当離れた時間の喘息発作により特徴付けられる。

20

【0133】

本発明を適用できる他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺傷害(ALI)、成人/急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、慢性閉塞性肺、気道または肺疾患(COPD、COADまたはCOLD)(それらに伴う慢性気管支炎または呼吸困難を含む)、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に他の吸入剤治療の結果の気道過敏症の悪化を含む。本発明はまた、例えば、急性、アラキジン性(arachidic)、カタル性、クループ性(croupus)、慢性または結核様(phthioid)気管支炎を含む、如何なるタイプまたは原因であれ、気管支炎の処置に適用できる。さらに本発明を適用できる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、いかなるタイプまたは原因であれ、塵肺(しばしば気道閉塞を伴う、慢性または急性の、および粉塵の繰り返しの吸入が原因の、炎症性の、一般に職業性の、肺疾患)である。

30

【0134】

その、特に好酸球活性化の阻害と関連する抗炎症活性を考慮して、本発明の薬剤はまた好酸球関連障害、例えば好酸球増加症、特にそれが気道および/または肺に作用するならば過好酸球増加症を含む気道の好酸球関連障害(例えば肺組織への病的な好酸球性浸潤)、ならびに、例えば、レフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)感染(熱帯性好酸球症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャージ-ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫に附随するまたはその結果としての好酸球関連障害、および薬剤応答により起こる気道に影響する好酸球関連障害の処置にも有用である。

40

【0135】

本発明の薬剤はまた皮膚の炎症またはアレルギー状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および皮膚の他の炎症またはアレルギー状態の処置にも有用である。

【0136】

本発明の薬剤他の疾患または状態、特に炎症性要素を有する疾患または状態、例えば、

50



結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎のような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、および自己免疫性血液学的障害(例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症(scleroderma)、ウェゲナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブン - ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌性眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化型ネフローゼを含むネフローゼ症候群有りまたは無し)を含む、自己免疫性応答が関与するまたは自己免疫性要素もしくは病因を有する炎症性疾患の処置に有用である。

10

#### 【0137】

本発明の薬剤で処置し得る他の疾患または状態は、肺血症性ショック；関節リウマチ；骨関節症；増殖性疾患、例えば癌；アテローム性動脈硬化；移植後の同種移植片拒絶反応；卒中；肥満；再狭窄；糖尿病、例えばI型糖尿病(若年性糖尿病)およびII型糖尿病；下痢疾患；虚血／再灌流傷害；糖尿病性網膜症または高圧酸素誘発網膜症のような網膜症；および緑内障のような上昇した眼内圧または眼房水の分泌により特徴付けられる状態を含む。

#### 【0138】

炎症状態、例えば炎症性気道疾患の阻害における本発明の薬剤の効果は、例えばSzarka et al, J. Immunol. Methods (1997)202:49-57;Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993)148:932-939;Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995)96:2924-2931;Cernadas et al (1999)Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8;およびFozard et al (2002)European Journal of Pharmacological 438, 183-188に記載の通りの、気道炎症または他の炎症状態の動物モデル、例えばマウスまたはラットモデルにおいて証明できる。

20

#### 【0139】

本発明の薬剤はまた、特に上記のような閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳剤のような他の医薬物質と、例えばこのような薬剤の治療の増強剤としてまたはこのような薬剤の必要な投与量もしくは起こり得る副作用を減少する手段として、組み合わせ使用するのに有用である。本発明の薬剤を固定された医薬組成物として他の医薬物質と混合してよく、または、それを他の医薬物質の前に、同時にまたは後に別々に投与してよい。従って本発明は、前記の通りの本発明の薬剤と、抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤または鎮咳剤の組合せ剤を含み、該本発明の薬剤および該医薬物質は同じまたは異なる医薬組成物中にある。

30

#### 【0140】

適当な抗炎症剤は、ステロイド、特にグルココルチコステロイド、例えばブデソニド、ベクロメタゾン(becloamethasone)ジプロピオネート、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドまたはモメタゾンフロエート；またはWO 02 / 88167、WO 02 / 12266、WO 02 / 100879、WO 02 / 00679(特に3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99および101に記載のもの)、WO 03 / 035668、WO 03 / 048181、WO 03 / 062259、WO 03 / 064445およびWO 03 / 072592、WO 04 / 039827、WO 04 / 066920に記載のステロイド；非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、例えばWO 00 / 00531、WO 02 / 10143、DE 10261874、WO 03 / 082280、WO 03 / 082787、WO 03 / 104195、WO 03 / 101932、WO 04 / 019935、WO 04 / 018429、WO 04 / 063163、WO 04 / 005229、WO 03 / 086294およびWO 04 / 26248、WO 04 / 071389に記載のもの；LTB4アンタゴニスト、例えば米国特許5,451,700に記載のもの；LTD4アンタゴニスト、例えばモンテルカストおよびザフィルカスト；PDE4阻害剤、例えばシロミラスト(Ariflo(登録商標) GlaxoSmi

40

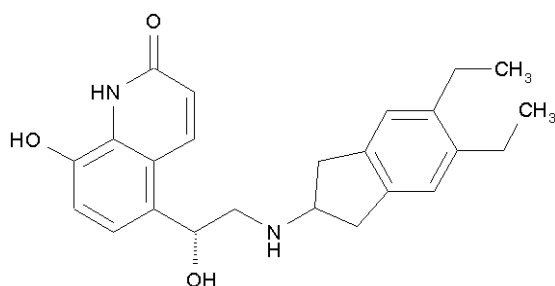
50

thKline)、ロフルミラスト(Byk Gulden)、V - 1 1 2 9 4 A (Napp)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (Bayer)、S C H 3 5 1 5 9 1 (Schering-Plough)、アロフィリン(Almirall Prodesfarma)、P D 1 8 9 6 5 9 (Parke-Davis)、A W D - 1 2 - 2 8 1 (Asta Medica)、C D C - 8 0 1 (Celgene)、S e l C I D (T M) C C - 1 0 0 0 4 (Celgene)、K W - 4 4 9 0 (協和発酵工業)、W O 0 3 / 1 0 4 2 0 4、W O 0 3 / 1 0 4 2 0 5、W O 0 4 / 0 0 0 8 1 4、W O 0 4 / 0 0 0 8 3 9 および W O 0 4 / 0 0 5 2 5 8 (Merck)、ならびに W O 9 8 / 1 8 7 9 6 および W O 0 3 / 3 9 5 4 4 に記載のもの；A 2 a アゴニスト、例えば E P 1 0 5 2 2 6 4、E P 1 2 4 1 1 7 6、E P 4 0 9 5 9 5 A 2、W O 9 4 / 1 7 0 9 0、W O 9 6 / 0 2 5 4 3、W O 9 6 / 0 2 5 5 3、W O 9 8 / 2 8 3 1 9、W O 9 9 / 2 4 4 4 9、W O 9 9 / 2 4 4 5 0、W O 9 9 / 2 4 4 5 1、W O 9 9 / 3 8 8 7 7、W O 9 9 / 4 1 2 6 7、W O 9 9 / 6 7 2 6 3、W O 9 9 / 6 7 2 6 4、W O 9 9 / 6 7 2 6 5、W O 9 9 / 6 7 2 6 6、W O 0 0 / 2 3 4 5 7、W O 0 0 / 7 7 0 1 8、W O 0 0 / 7 8 7 7 4、W O 0 1 / 2 3 3 9 9、W O 0 1 / 2 7 1 3 0、W O 0 1 / 2 7 1 3 1、W O 0 1 / 6 0 8 3 5、W O 0 1 / 9 4 3 6 8、W O 0 2 / 0 0 6 7 6、W O 0 2 / 2 2 6 3 0、W O 0 2 / 9 6 4 6 2 および W O 0 3 / 0 8 6 4 0 8 に記載のもの；A 2 b 受容体アンタゴニスト、例えば W O 0 2 / 4 2 2 9 8 に記載のもの；およびベータ( ) - 2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えばアルブテロール(サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、およびとりわけ、フォルモテロール、カルモテロールおよびそれらの薬学的に許容される塩、および W O 0 0 7 5 1 1 4 の式 I の化合物(遊離または塩もしくは溶媒和物形態)(本文献は、引用により本明細書に包含する)、好ましくはその実施例の化合物、とりわけ式

10

20

## 【化 1 1】



30

の化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびに W O 0 4 / 1 6 6 0 1 の式 I の化合物(遊離または塩もしくは溶媒和物形態)を含む。さらなる - 2 - アドレナリン受容体は、特開平 0 5 - 0 2 5 0 4 5、W O 9 3 / 1 8 0 0 7、W O 9 9 / 6 4 0 3 5、米国特許 2 0 0 2 / 0 0 5 5 6 5 1、W O 0 1 / 4 2 1 9 3、W O 0 1 / 8 3 4 6 2、W O 0 2 / 6 6 4 2 2、W O 0 2 / 7 0 4 9 0、W O 0 2 / 7 6 9 3 3、W O 0 3 / 0 2 4 4 3 9、W O 0 3 / 0 7 2 5 3 9、W O 0 3 / 0 4 2 1 6 0、W O 0 3 / 0 9 1 2 0 4、W O 0 3 / 0 4 2 1 6 4、W O 0 3 / 0 9 9 7 6 4、W O 0 4 / 0 1 6 5 7 8、W O 0 4 / 0 2 2 5 4 7、W O 0 4 / 0 3 2 9 2 1、W O 0 4 / 0 3 7 7 7 3、W O 0 4 / 0 3 7 8 0 7、W O 0 4 / 0 3 9 7 6 2、W O 0 4 / 0 3 9 7 6 6、W O 0 4 / 0 4 5 6 1 8、W O 0 4 / 0 4 6 0 8 3、W O 0 4 / 0 3 3 4 1 2、W O 0 4 / 0 3 7 7 6 8、W O 0 4 / 0 3 7 7 7 3 および E P 1 4 4 0 9 6 6 に記載の化合物を含む。

40

## 【0 1 4 1】

このような気管支拡張剤は、抗コリン剤または抗ムスカリン剤、特にイプラトロピウムブロマイド、オキシトロピウムブロマイド、チオトロピウム塩および C H F 4 2 2 6 (Chiesi)だけでなく、W O 0 4 / 0 9 6 8 0 0、W O 0 1 / 0 4 1 1 8、W O 0 2 / 5 1 8 4 1、W O 0 2 / 5 3 5 6 4、W O 0 3 / 0 0 8 4 0、W O 0 3 / 8 7 0 9 4、W O 0 4 / 0 5 2 8 5、W O 0 2 / 0 0 6 5 2、W O 0 3 / 5 3 9 6 6、E P 0 4 2 4 0 2 1、米国特許 5,171,744、米国特許 3,714,357 および W O 0 3 / 3 3 4 9 5 に記載のものを含む。

## 【0 1 4 2】

50

このような併用治療用抗ヒスタミン剤は、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン(loratidine)、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジン塩酸塩を含む。

【0143】

本発明の薬剤と、ステロイド、 $\beta$ -2アゴニスト、PDE阻害剤またはLT<sub>D4</sub>アンタゴニストの組み合わせ剤は、特に、COPDの、またはとりわけ喘息の処置に使用できる。本発明の薬剤と、抗コリン剤または抗ムスカリン剤、PDE4阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストまたはLT<sub>B4</sub>アンタゴニストの組み合わせ剤は、例えば、喘息の、またはとりわけCOPDの処置に使用できる。

【0144】

本発明の薬剤と抗炎症剤の他の有用な組み合わせ剤は、ケモカイン受容体のアンタゴニスト、例えばCCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9、CCR-10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5とのものである；有用なのは、WO02/026723に記載のもののようなCCR-3アンタゴニスト、特に4-{3-[(S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)-モルホリン-2-イルメチル]-ウレイドメチル}-ベンズアミドおよびWO03/077907、WO03/007939およびWO02/102775に記載のものである。

【0145】

また特に有用なのはCCR-5アンタゴニスト、例えばSchering-PloughアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D；武田アンタゴニスト、例えばN-[[4-[[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾ-シクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロライド(TAK-770)；および米国特許6,166,037、WO00/66558およびWO00/66559に記載のCCR-5アンタゴニストである。

【0146】

本発明の薬剤は、任意の適当な経路で、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で；非経腸的に、例えば静脈内に；例えば炎症性または閉塞性気道疾患の処置において吸入で；例えばアレルギー性鼻炎の処置において鼻腔内に；例えばアトピー性皮膚炎の処置において、皮膚に局所的に；または、例えば炎症性腸疾患において直腸に投与できる。

【0147】

さらなる局面において、本発明はまた遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式(I)の化合物を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物を提供する。本組成物は、前記のような抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミンまたは鎮咳剤を併用治療剤として含み得る。このような組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤および製剤(galenic)分野で既知の技術を使用して製造できる。故に、経口投与形態は、錠剤およびカプセルを含む。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達系、例えばパッチの形を取り得る。吸入用組成物は、エアロゾルまたは他の噴霧可能製剤または乾燥粉末製剤を含み得る。

【0148】

本発明はまた炎症またはアレルギー状態、とりわけ炎症性または閉塞性気道疾患の処置用薬剤の製造のための、前記の態様のいずれかに記載の、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物の使用を提供する。

【0149】

本発明はまた、炎症またはアレルギー状態の処置または予防法であって、それを必要とする患者に、治療的有効量の、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の活性剤を投与することを含む、方法も提供する。

【0150】

本組成物がエアロゾル製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、ヒドロ-フル

10

20

30

40

50

オロ - アルカン (H F A) 噴射剤、例えば H F A 1 3 4 a または H F A 2 2 7 またはこれらの混合物を含み、当分野で既知の 1 種以上の共溶媒、例えばエタノール (20 重量%まで)、および / または 1 種以上の界面活性剤、例えばオレイン酸またはソルビタントリオレート、および / または 1 種以上の充填剤、例えばラクトースを含み得る。本組成物が乾燥粉末製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、10 ミクロンまでの粒子径を有する式 (I) の化合物を、所望により望む粒子サイズ分布の希釈剤または担体、例えばラクトース、および湿度による製品性能の劣化に対する保護を助ける化合物、例えばステアリン酸マグネシウムと共に含み得る。本組成物が霧化 (nebulised) 製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、水、共溶媒、例えばエタノールまたはプロピレングリコールおよび界面活性剤であり得る安定化剤を含む媒体中に、溶解または懸濁された式 (I) の化合物を含む。

10

【0151】

本発明は：

- (a) 吸入可能形態、例えばエアロゾルまたは他の噴霧可能組成物もしくは吸入可能粒子、例えば微粉化形態の本発明の薬剤；
- (b) 吸入可能形態の本発明の薬剤を含む吸入可能医薬；
- (c) 吸入可能形態の本発明の薬剤を、吸入装置と共に含む医薬製品；および
- (d) 吸入可能形態の本発明の薬剤を含む、吸入装置を含む。

【0152】

本発明の実施に際して用いる式 I の化合物の投与量は、例えば、処置すべき特定の状態、望む効果および投与形態に依存してもちろん変化する。一般に、経口投与のための適当な一日量は 0.01 ~ 100 mg / kg の桁である。

20

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/013297

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D407/04 C07D401/04 C07D207/34 A61K31/40 A61K31/4439 A61P11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHOLLET J-F ET AL: "Synthesis and phloem mobility of acidic derivatives of the fungicide fenpiclonil" PEST MANAGEMENT SCIENCE, vol. 60, September 2004 (2004-09), pages 1063-1072, XP002367075 compounds 8-11	1-5, 7, 11, 12
X	EP 0 182 737 A (CIBA-GEIGY AG) 28 May 1986 (1986-05-28) example h4; table 3	12
X	US 5 037 847 A (SUTTER ET AL) 6 August 1991 (1991-08-06) column 7, line 40 - column 7, line 57 -/-	12
<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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  10 February 2006		Date of mailing of the international search report  22/02/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Usue111, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/013297

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/089913 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BOLLBUCK, BIRGIT; DENHOLM, ALASTAI) 21 October 2004 (2004-10-21) example 11	12
X	EP 1 466 902 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 13 October 2004 (2004-10-13) example 236	12
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002367152 retrieved from STN accession no. 2002:673868 Database accession no. 138:82915 abstract & ZAHER N ET AL: JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 17, no. 2, 2002, pages 131-135,	1,6,7, 11,12
X	BOBERG F ET AL: "Heterocyclen aus alpha-Nitroolefin. X '1! Verseifung von 3-Pyrrolcarbonsäureestern mit Acetessigsäure- und Malonsäurederivaten als Stickstoffsubstituenten" J. HETEROCYCLIC CHEM., vol. 23, 1986, pages 753-757, XP002367076 compound 11	1
P,X	CHOLLET J-F: "Acidic derivatives of the fungicide fenpiclonil: effect of adding a methyl group to the N-substituted chain on systemicity and fungicidal activity" PEST MANAGEMENT SCIENCE, vol. 61, April 2005 (2005-04), pages 377-382, XP002367077 compounds 1A,1B,2A,2B	1-5,7, 11,12
A	WO 03/101981 A (ASTRAZENECA AB; BIRKINSHAW, TIMOTHY; BONNERT, ROGER; COOK, ANTHONY; RA) 11 December 2003 (2003-12-11) the whole document	1-12
A	WO 2004/089885 A (ASTRAZENECA AB; BONNERT, ROGER; BROUGH, STEPHEN; DAVIES, ANDREW; LUKER) 21 October 2004 (2004-10-21) the whole document	1-12
P,A	WO 2005/116001 A (7TM PHARMA A/S; ULVEN, TROND; FRIMURER, THOMAS; RIST, OEYSTEIN; KOSTEN) 8 December 2005 (2005-12-08) the whole document	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013297

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0182737	A	28-05-1986	AU 3491589 A	07-09-1989
			AU 581934 B2	09-03-1989
			AU 4870485 A	24-04-1986
			CA 1256442 A1	27-06-1989
			IL 76696 A	31-10-1989
			JP 61097261 A	15-05-1986
			US 4868202 A	19-09-1989
			ZA 8507893 A	28-05-1986
US 5037847	A	06-08-1991	AU 5113690 A	13-09-1990
			CA 2011585 A1	08-09-1990
			EP 0386681 A1	12-09-1990
			JP 2279670 A	15-11-1990
			ZA 9001736 A	28-11-1990
WO 2004089913	A	21-10-2004	AU 2004228352 A1	21-10-2004
			CA 2521340 A1	21-10-2004
			EP 1615898 A1	18-01-2006
EP 1466902	A	13-10-2004	AU 2002367424 A1	24-07-2003
			CA 2471754 A1	17-07-2003
			WO 03057669 A1	17-07-2003
			US 2005101657 A1	12-05-2005
WO 03101981	A	11-12-2003	AU 2003232712 A1	19-12-2003
			EP 1549634 A1	06-07-2005
			JP 2005534646 T	17-11-2005
			US 2005222201 A1	06-10-2005
WO 2004089885	A	21-10-2004	AU 2004228599 A1	21-10-2004
			CA 2521425 A1	21-10-2004
			EP 1611091 A1	04-01-2006
WO 2005116001	A	08-12-2005	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード ( 参考 )

A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
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 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 0 7 D 401/04	
	A 6 1 K 31/4439	

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



- (72)発明者 クレア・アドコック  
英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
- (72)発明者 カトリーヌ・ルブラン  
英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
- (72)発明者 デイビッド・アンドリュース・サンダム  
英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
- (72)発明者 サイモン・ジェームズ・ワトソン  
英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター
- (72)発明者 カムレシュ・ジャグディス・バラ  
英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC12 CC76 CC81 DD04 EE01  
4C069 AC06 BB08 BB12 BB16 BB26 BB28 BB56 BD09 CC02  
4C084 AA19 NA14 ZA011 ZA021 ZA331 ZA341 ZA361 ZA441 ZA451 ZA531  
ZA551 ZA591 ZA601 ZA611 ZA621 ZA681 ZA701 ZA751 ZA811 ZA891  
ZA921 ZA961 ZB071 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZB351 ZB371  
ZC021 ZC351 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC05 BC17 BC21 BC50 BC73 GA02  
GA07 GA08 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA33 ZA34  
ZA36 ZA44 ZA45 ZA53 ZA55 ZA59 ZA60 ZA61 ZA62 ZA68  
ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13  
ZB15 ZB26 ZB35 ZB37 ZC02 ZC35 ZC75