

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3679418号
(P3679418)

(45) 発行日 平成17年8月3日(2005.8.3)

(24) 登録日 平成17年5月20日(2005.5.20)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C07C 311/04
A61K 31/4015
A61K 31/4402
C07C 311/06
C07C 317/44

C07C 311/04
A61K 31/4015
A61K 31/4402
C07C 311/06
C07C 317/44

請求項の数 95 (全 166 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-528573
(86) (22) 出願日 平成9年11月10日(1997.11.10)
(65) 公表番号 特表2000-514827(P2000-514827A)
(43) 公表日 平成12年11月7日(2000.11.7)
(86) 国際出願番号 PCT/IB1997/001417
(87) 国際公開番号 W01998/028264
(87) 国際公開日 平成10年7月2日(1998.7.2)
審査請求日 平成11年12月8日(1999.12.8)
(31) 優先権主張番号 60/033,451
(32) 優先日 平成8年12月20日(1996.12.20)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
ファイザー・インク
アメリカ合衆国ニューヨーク州10017
、ニューヨーク、イースト・フォーティセ
カンド・ストリート 235
(74) 代理人
弁理士 社本 一夫
(74) 代理人
弁理士 今井 庄亮
(74) 代理人
弁理士 増井 忠武
(74) 代理人
弁理士 栗田 忠彦
(74) 代理人
弁理士 小林 泰

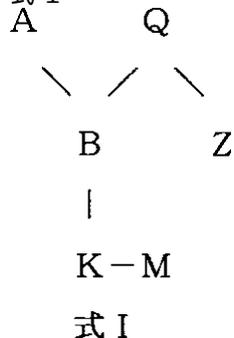
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ある種のプロスタグランジンアゴニストによる骨質量の減少の防止および回復

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I



[式中、

BはNであり；

Aは、(C₁ - C₆)アルキルスルホニル、(C₃ - C₇)シクロアルキルスルホニル、(C₃ - C₇)シクロアルキル(C₁ - C₆)アルキルスルホニルであり、これらA残基は、ヒドロキシ、(C₁ - C₄)アルキルまたはハロで独立して炭素上に一、二または三置換されている；

Qは、-(C₂ - C₆)アルキレン-W-(C₁ - C₃)アルキレン-

-(C₃ - C₈)アルキレン-であって、フルオロまたは(C₁ - C₄)アルキルから独立し

て選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい - (C₃ - C₈) アルキレン - 、
 - X - (C₁ - C₅) アルキレン - 、
 - (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₅) アルキレン - W - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、但し、2個のWの
 存在は互いに独立している、

- (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - 、
 - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₅) アル
 キレン - 、 10
 - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃)
 アルキレン - 、
 - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - または
 - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；

Wは、オキシであり；

Xは、5員または6員芳香環であって、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1
 個または2個のヘテロ原子を有してよく；この環は、八口、(C₁ - C₃) アルキル、トリ
 フルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ヒドロキシル、
 (C₁ - C₄) アルコキシまたはカルバモイルで独立して—または二置換されていてよく； 20

Zは、カルボキシル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり；

Kは、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、チオ(C₁ - C₄) アルキレンまたはオキシ(C₁
 - C₄) アルキレンであり、この(C₁ - C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、
 そしてここにおいて、Kは、フルオロ、メチルまたはクロロで独立して—、二または三置
 換されていてよく；

Mは、- Ar、- Ar¹ - V - Ar²、- Ar¹ - S - Ar²または- Ar¹ - O - Ar²であ
 り、ここにおいて、Ar、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、部分飽和、完全飽和
 または完全不飽和の5~6員環であって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される
 1~4個のヘテロ原子を有してよく、または独立して得られた2個の縮合した部分飽和、
 完全飽和または完全不飽和の5員または6員環から成る二環式環であって、窒素、硫黄お
 よび酸素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有してよく； 30

これらAr、Ar¹およびAr²残基は、その残基が単環式である場合は1個の環上、また
 は残基が二環式である場合は1個の若しくは両方の環上の炭素上に、R¹、R²およびR³
 から独立して選択される最大3個までの置換基で置換されていてよく、ここにおいて、R¹、
 R²およびR³は、ヒドロキシ、ニトロ、八口、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄)
) アルコキシ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₇)
 アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アル
 キル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルカノイル、ホルミル、(C₁ - C₈)
 アルカノイル、(C₁ - C₆) アルカノイル(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) アルカノ
 イルアミノ、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C₁ - C₄)
 アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ - N - 若しくはジ - N、N - (C₁ - C₄) アルキ
 ルアミノ、カルバモイル、モノ - N - 若しくはジ - N、N - (C₁ - C₄) アルキルカルバ
 モイル、シアノ、チオール、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₁ - C₆) アルキルスルフィ
 ニル、(C₁ - C₄) アルキルスルホニルまたはモノ - N - 若しくはジ - N、N - (C₁ -
 C₄) アルキルアミノスルフィニルであり； 40

R¹、R²およびR³は、八口またはヒドロキシで独立して炭素上に—、二または三置換さ
 れていてよく；そして

Vは、結合、またはヒドロキシ若しくはフルオロで独立して—若しくは二置換されてい
 てよい(C₁ - C₃) アルキレンであり、

但し、Kが(C₂ - C₄) アルキレンであり、MがArであり、そしてArがシクロペント 50

- 1 - イルまたはシクロヘクス - 1 - イルである場合、この (C₅ - C₆) シクロアルキル置換基はその一つの位置にヒドロキシで置換されていないという条件付きである、

- Q - Z が - フェニレン - CH₂ - COOH である場合、
 —B—A

|

K-M

は該フェニレン環の - CH₂ - COOH に対してオルト位にないという条件付きである、
 そして

N, N - ビス [3 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニル] プロピル] メタンスルホン 10
 アミドは含まれないという条件付きである]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ、

前記プロドラッグにおいて、Z部分のカルボキシル基が次の基と共にエステルを形成する

: (C₁ ~ C₄) アルキル、(C₂ ~ C₇) アルカノイルオキシメチル、4 ~ 9 個の炭素原子を有する 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、5 ~ 10 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4 ~ 7 個の炭素原子を有する 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、5 ~ 8 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、3 ~ 9 個の炭素原子を有する N - (アルコキシカルボニル) アミノメチル、4 ~ 10 20
 個の炭素原子を有する 1 - (N - (アルコキシカルボニル) アミノ) エチル、3 - フタリジル、4 - クロトノラクトニル、 - ブチロラクトン - 4 - イル、ジ - N, N - (C₁ ~ C₂) アルキルアミノ (C₂ ~ C₃) アルキル、カルバモイル - (C₁ ~ C₂) アルキル、N, N - ジ (C₁ ~ C₂) アルキルカルバモイル - (C₁ ~ C₂) アルキル、およびピペリジノ - 、ピロリジノ - またはモルホリノ (C₂ ~ C₃) アルキル。

【請求項 2】

B が N であり；

A が、(C₁ - C₆) アルキルスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルスルホニルまたは (C₃ - C₆) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキルスルホニルであり、これら A 残基は、フルオロで炭素上に一、二または三置換されていてよく；

X が、フェニル、チエニルまたはチアゾリルであり、このフェニル、チエニルまたはチア 30
 ザリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシで独立して一または二置換されていてよく；

W が、オキシであり；

Z が、カルボキシル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり；

K が、メチレンまたはエチレンであり；

A_r、A_r¹および A_r² が、それぞれ独立して、(C₅ - C₆) シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり；

R¹ が、ハロ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルであり、 40

この (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；そして

R² および R³ が、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり；

Q が、 - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、

- (C₄ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン - 、 50

- X - (C₂ - C₅) アルキレン - 、
 - (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
 M が、- Ar¹ - V - Ar² または - Ar¹ - O - Ar² であり、ここにおいて、Ar¹ およ
 び Ar² は、それぞれ独立して、フェニル、ピリジルまたはチエニルであり ;

V が、結合または (C₁ - C₂) アルキレンであり ;

R¹ が、クロロ、フルオロ、(C₁ - C₄) アルキルまたは (C₁ - C₄) アルコキシであり
 、この (C₁ - C₄) アルキルおよび (C₁ - C₄) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオ
 10

ロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして
 R² および R³ が、それぞれ独立して、クロロまたはフルオロである請求項 2 に記載の化合
 物。

【請求項 4】

化合物が、

7 - [(2 - ヒドロキシメチルピフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニルアミ
 ノ] - ヘプタン酸、

7 - { [4 - (3 - ヒドロキシメチルチオフェン - 2 - イル) - ベンジル] - メタンスル
 ホニルアミノ } - ヘプタン酸または

7 - [(2 - クロロピフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニルアミノ] - ヘプ
 20

タン酸である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がメチレンであり ; そして

M が 4 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) フェニルである請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がメチレンであり ; そして

M が 4 - (3 - ヒドロキシメチルチエン - 2 - イル) フェニルである請求項 3 に記載の化
 30

【請求項 7】

A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がメチレンであり ; そして

M が 4 - (2 - クロロフェニル) フェニルである請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

B が N であり ;

A が、(C₁ - C₆) アルキルスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルスルホニル、(C
 3 - C₆) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキルスルホニルであり ;

X が、フェニル、チエニルまたはチアゾリルであり、このフェニル、チエニルまたはチア
 ゴリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまた
 はトリフルオロメチルオキシで独立して一または二置換されていてよく ;

W が、オキシであり ;

Z が、カルボキシル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり ;

K が、(C₁ - C₈) アルキレンまたはオキシ (C₁ - C₄) アルキレンであり、この (C₁

10

20

30

40

50

- C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、Kは、メチル、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；

Mが - Ar であり、この - Ar は、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフタレニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダニル、フラニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、ピリミジル、イミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチルまたはクロマニルであり；

R¹が、ハロ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルであり、この (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；そして

R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₇) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₅) アルカノイル、シアノ、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキル、ホルミル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはカルバモイルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Kがメチレンであり；

Aが (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり；

Mが - Ar であり、- Ar が、フェニル、チアゾリル、ピリジル、チエニル、オキサゾリル、フラニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、ここにおいて、- Ar は、少なくとも R¹で置換されていて；

R¹が、(C₁ - C₇) アルキルまたは (C₁ - C₅) アルコキシであり、この (C₁ - C₇) アルキルまたは (C₁ - C₅) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二または三置換されていてよく；そして

R²およびR³が、それぞれ独立して、クロロ、フルオロ、メチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、

7 - { [4 - (1 - ヒドロキシヘキシル) - ベンジル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸、

7 - [(4 - ブチルベンジル) - メタンスルホニルアミノ] - ヘプタン酸、

7 - { [5 - (1 - ヒドロキシヘキシル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸または

(3 - { [(4 - ブチルベンジル) - メタンスルホニルアミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸である請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

Qが - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；そして

Wがオキシである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

Qが - (C₃ - C₈) アルキレン - であり、この - (C₃ - C₈) アルキレン - が、1 ~ 4 個のフッ素で置換されていてよい請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

Aがメチルスルホニルであり；

Qが n - ヘキシレンであり；

10

20

30

40

50

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

Mが4-(1-ヒドロキシ-n-ヘキシレン-1-イル)フェニルである請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

Mが4-(n-ブチレン-1-イル)フェニルである請求項12に記載の化合物。

10

【請求項15】

Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

Mが5-(1-ヒドロキシ-n-ヘキシレン-1-イル)チエン-2-イルである請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

Qが-X-(C₁-C₅)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項9に記載の化合物。

20

【請求項17】

Qが-(C₁-C₅)アルキレン-X-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項9に記載の化合物。

【請求項18】

Qが-(C₁-C₃)アルキレン-X-(C₁-C₃)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項9に記載の化合物。

30

【請求項19】

Aがメチルスルホニルであり；

Qが3-メチレンフェニルメチルであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

Mが4-(n-ブチレン-1-イル)フェニルである請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-(C₀-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである請求項9に記載の化合物。

40

【請求項21】

Qが-(C₀-C₄)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである請求項9に記載の化合物。

【請求項22】

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

50

Wがオキシであり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項9に記載の化合物。

【請求項23】

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - であり；そしてMが - Ar であり、- Ar が、フェニル、チアゾリル、ピリジルまたはチエニルである請求項9に記載の化合物。

【請求項24】

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項9に記載の化合物。

【請求項25】

Qが - (C₁ - C₃) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；

Wがオキシであり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項9に記載の化合物。

【請求項26】

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である請求項9に記載の化合物。

【請求項27】

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項9に記載の化合物。

【請求項28】

Aが (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり；

Kが (C₁ - C₈) アルキレンであり；

- Ar が、フェニル、チアゾリル、ピリジル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾ [1 . 3] ジオキソリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 . 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり；そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは(C₁ - C₇) アルキルである請求項8に記載の化合物。

【請求項29】

化合物が、

7 - { [3 - (3 - クロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸、

7 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸または

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸である請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

Qが - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；そして

10

20

30

40

50

Wがオキシである請求項28に記載の化合物。

【請求項31】

Qが-(C₃-C₈)アルキレン-であり、この-(C₃-C₈)アルキレン-が、1~4個のフッ素で置換されていてよい請求項28に記載の化合物。

【請求項32】

Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがプロピレンであり；そして

Mが3-クロロフェニルである請求項31に記載の化合物。

10

【請求項33】

Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがプロピレンであり；そして

Mが3,5-ジクロロフェニルである請求項31に記載の化合物。

【請求項34】

Qが-X-(C₁-C₅)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項28に記載の化合物。

20

【請求項35】

Qが-(C₁-C₅)アルキレン-X-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項28に記載の化合物。

【請求項36】

Aがメチルスルホニルであり；

Q-Zが3-(2-カルボキシルチエン-5-イル)-n-プロピレンであり；

Kがプロピレンであり；そして

Mが3-クロロフェニルである請求項35に記載の化合物。

30

【請求項37】

Qが-(C₁-C₃)アルキレン-X-(C₁-C₃)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項28に記載の化合物。

【請求項38】

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-(C₀-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである請求項28に記載の化合物。

40

【請求項39】

Qが-(C₀-C₄)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである請求項28に記載の化合物。

【請求項40】

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

Wがオキシであり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ

50

、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - であり ; そして M が - Ar であり、- Ar が、フェニル、チアゾリル、ピリジルまたはチエニルである請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項 28 に記載の化合物。 10

【請求項 4 3】

Q が - (C₁ - C₃) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;

W がオキシであり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項 28 に記載の化合物。 20

【請求項 4 4】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である請求項 28 に記載の化合物。 20

【請求項 4 5】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項 28 に記載の化合物。 30

【請求項 4 6】

A が (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり ;

K がオキシ (C₁ - C₄) アルキレンであり ;

- Ar が、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ベンゾ [1 . 3] ジオキソリル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり ; そして

R¹、R²および R³ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは (C₁ - C₇) アルキルである請求項 8 に記載の化合物。 40

【請求項 4 7】

化合物が、

7 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸、 40

5 - (3 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸または

N - [2 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - N - [6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミドである請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

Q が - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ; そして

W がオキシである請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

Q が - (C₃ - C₈) アルキレン - であり、この - (C₃ - C₈) アルキレン - が、1 ~ 4 個のフッ素で置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。 50

【請求項 5 0】

A がメチルスルホニルであり；
 Q が n - ヘキシレンであり；
 Z がカルボキシルであり；
 K がオキシエチレンであり；そして
 M が 3 , 5 - ジクロロフェニルである請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

Q が - X - (C₁ - C₅) アルキレン - であり；そして
 X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。 10

【請求項 5 2】

Q が - (C₁ - C₅) アルキレン - X - であり；そして
 X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

A がメチルスルホニルであり；
 Q - Z が 3 - (2 - カルボキシルチエン - 5 - イル) - n - プロピレンであり；
 K がオキシエチレンであり；そして 20
 M が 3 , 5 - ジクロロフェニルである請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

Q が - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；そして
 X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

Q が - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；
 X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよく；そして 30
 W がオキシである請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

Q が - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；
 X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよく；そして
 W がオキシである請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

Q が - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；
 W がオキシであり；そして
 X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。 40

【請求項 5 8】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - であり；そして
 M が - A r であり、- A r が、フェニル、チアゾリル、ピリジルまたはチエニルである請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；そして
 X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ 50

、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

Q が - (C₁ - C₃) アルキレンエチニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；

W がオキシであり；そして

X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；そして

X がチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

A が (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり；

K が (C₃ - C₈) アルキレンであり、この (C₃ - C₈) アルキレンはモノ不飽和であり；
- Ar が、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり；そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは(C₁ - C₇) アルキルである請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

化合物が、

トランス - (4 - { [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - メタンスルホニルアミノ } - プトキシ) - 酢酸、

トランス - N - [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - N - [6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミド、

トランス - 5 - (3 - { [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸または

トランス - [3 - ({ [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - メタンスルホニルアミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸である請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

Q が - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；そして

W がオキシである請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

A がメチルスルホニルであり；

Q がメチルオキシ - n - ブチレンであり；

Z がカルボキシルであり；

K がトランス - 2 - n - プロペニレンであり；そして

M が 3, 5 - ジクロロフェニルである請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

Q が - (C₃ - C₈) アルキレン - であり、この - (C₃ - C₈) アルキレン - が、1 ~ 4 個のフッ素で置換されていてよい請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

A がメチルスルホニルであり；

10

20

30

40

50

Qがn-ヘキシレンであり；
 Zが5-(1H-テトラゾリル)であり；
 Kがトランス-2-n-プロペニレンであり；そして
 Mが3,5-ジクロロフェニルである請求項67に記載の化合物。

【請求項69】

Qが-X-(C₁-C₅)アルキレン-であり；そして
 Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項63に記載の化合物。

【請求項70】

Qが-(C₁-C₅)アルキレン-X-であり；そして
 Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項63に記載の化合物。

【請求項71】

Aがメチルスルホニルであり；
 Q-Zが3-(2-カルボキシルチエン-5-イル)-n-プロピレンであり；
 Kがトランス-2-n-プロペニレンであり；そして
 Mが3,5-ジクロロフェニルである請求項70に記載の化合物。

【請求項72】

Qが-(C₁-C₃)アルキレン-X-(C₁-C₃)アルキレン-であり；そして
 Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項63に記載の化合物。

【請求項73】

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-(C₀-C₃)アルキレン-であり；
 Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そして
 Wがオキシである請求項63に記載の化合物。

【請求項74】

Qが-(C₀-C₄)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；
 Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そして
 Wがオキシである請求項63に記載の化合物。

【請求項75】

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；
 Wがオキシであり；そして
 Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項63に記載の化合物。

【請求項76】

Qが-(C₁-C₄)アルキレンエテニレン-(C₁-C₄)アルキレン-であり；そして
 Mが-Arであり、-Arが、フェニル、チアゾリル、ピリジルまたはチエニルである請求項63に記載の化合物。

【請求項77】

Qが-(C₁-C₄)アルキレンエテニレン-(C₀-C₂)アルキレン-X-(C₀-C₃)アルキレン-であり；そして
 Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい請求項63に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 78】

Q が - (C₁ - C₃) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
 W がオキシであり ; そして
 X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項 63 に記載の化合物。

【請求項 79】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である請求項 63 に記載の化合物。

10

【請求項 80】

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして
 X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい請求項 63 に記載の化合物。

【請求項 81】

A がメチルスルホニルであり ;
 Q が n - ヘキシレンであり ;
 Z が 5 - (1H - テトラゾリル) であり ;
 K がオキシエチルであり ; そして
 M が 3 , 5 - ジクロロフェニルである請求項 49 に記載の化合物。

20

【請求項 82】

A がメチルスルホニルであり ;
 Q が 3 - メチレンフェニルメチルであり ;
 Z がカルボキシルであり ;
 K がトランス - 2 - n - プロペニレンであり ; そして
 M が 3 , 5 - ジクロロフェニルである請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 83】

B が N であり ;
 A が (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり ;
 Q が、 - (C₃ - C₅) アルキレン - O - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₅ - C₇) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₅ - C₇) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - X - 、
 - (CH₂) - メタフェニレン - O - (CH₂) - であって、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロで独立して—または二置換されていてよいもの、または
 - (CH₂) - メタフェニレン - (CH₂) - であって、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロで独立して—または二置換されていてよいものであり ;
 M が、 - Ar¹ - V - Ar² または - Ar¹ - O - Ar² であり ;
 V が、結合または - CH₂ - であり ;
 Z が、カルボキシル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり ;
 X が、チエニル、チアゾリル、またはフラニルであり ;
 K がメチレンであり ;
 Ar¹ が、フェニル、(C₅ - C₆) シクロアルキル、フラニル、チエニル、チアゾリルまたはピリジルであり ;
 Ar² が、(C₅ - C₆) シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、

30

40

50

トリアゾリルまたはピラゾリルであり；

R^1 が、クロロ、フルオロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシであり、この $(C_1 - C_4)$ アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二または三置換されていてよく；そして

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

Q が $-(CH_2)-$ メタフェニレン $-(CH_2)-$ であり、

M が $-Ar^1 - Ar^2$ であり、

Ar^1 がフェニルであり；

Ar^2 が、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり、この Ar^2 は、 R^1 または R^2 で独立して一または二置換されていてよく；

R^1 が、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシであり；そして

R^2 が、メトキシ、クロロまたはフルオロである請求項 8 3 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

Q が $-(CH_2)-$ メタフェニレン $-O-(CH_2)-$ であり、

M が $-Ar^1 - Ar^2$ であり、

Ar^1 がフェニルであり；

Ar^2 が、 $(C_5 - C_6)$ シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり、この Ar^2 は、 R^1 または R^2 で独立して一または二置換されていてよく；

R^1 が、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシであり；そして

R^2 が、メトキシ、クロロまたはフルオロである請求項 8 3 に記載の化合物。

【請求項 8 6】

A がメチルスルホニルであり；

Z がカルボキシルであり；そして

M が 4 - (シクロヘキシル)フェニルである請求項 8 4 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

A がメチルスルホニルであり；

Z がカルボキシルであり；そして

M が 4 - (チアゾール - 2 - イル)フェニルである請求項 8 4 に記載の化合物。

【請求項 8 8】

A がメチルスルホニルであり；

Z がカルボキシルであり；そして

M が 4 - (ピラジン - 2 - イル)フェニルである請求項 8 4 に記載の化合物。

【請求項 8 9】

化合物が、

a . (3 - { [(4 - シクロヘキシルベンジル) - メタンスルホニルアミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸；

b . (3 - { [メタンスルホニル - (4 - チアゾール - 2 - イルベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸；または

c . (3 - { [メタンスルホニル - (4 - ピラジン - 2 - イルベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸である請求項 8 4 に記載の化合物。

【請求項 9 0】

B が N であり；

A が (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり ;
 Q が - (C₂ - C₄) アルキレン - X - であり ;
 X が、チアゾリルまたはフラニルであり、このチアゾリルまたはフラニルは、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシで独立して一または二置換されていてよく ;
 K が、オキシエチレンまたはプロピレンであり、このプロピレンは、モノ不飽和であってよく ;

M が - Ar であり、この - Ar は、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジル、イミダゾリル、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはシクロブチルであり ;

R¹ が、ハロ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキルであり、この(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく ;そして

R² および R³ が、それぞれ独立して、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9 1】

A がメチルスルホニルであり ;

Z が、カルボキシルまたは(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルであり ;

Q が - プロピレン - X - であり ;

X がチアゾリルであり ;

K が、オキシエチレンまたはプロピレンであり ;

M が、フルオロ、クロロ、メトキシ、メチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで独立して一または二置換されていてよいフェニルである請求項 9 0 に記載の化合物。

【請求項 9 2】

Z がカルボキシルであり ;

K がプロピレンであり ;そして

M が 3 - (クロロ) フェニルである請求項 9 1 に記載の化合物。

【請求項 9 3】

Z がカルボキシルであり ;

K がオキシエチレンであり ;そして

M が 3, 5 - ジクロロフェニルである請求項 9 1 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

化合物が、

a . 2 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸または

b . 2 - (3 - { [3 - (3 - クロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸である請求項 9 0 に記載の化合物。

【請求項 9 5】

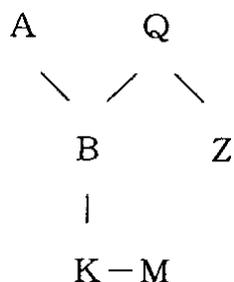
式 I A

10

20

30

40



式 I A

[式中、

B は N であり；

A は、(C₁ - C₆) アルキルスルホニル、(C₃ - C₇) シクロアルキルスルホニル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₆) アルキルスルホニルであり、これら A 残基は、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルキルまたは八口で独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく；

Q は、-(C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン -、
-(C₃ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは(C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₃ - C₈) アルキレン -、
- X - (C₁ - C₅) アルキレン -、

- (C₁ - C₅) アルキレン - X -、
-(C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン -、
-(C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン -、
-(C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン -、
-(C₂ - C₅) アルキレン - W - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン -、但し、2 個の W の存在は互いに独立している、

- (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン -、
-(C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₅) アルキレン -、

- (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン -、

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - または

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；

W は、オキシであり；

X は、テトラヒドロフラニル、または 5 員または 6 員芳香環であって、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有してよく；この環は、八口、(C₁ - C₃) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルコキシまたはカルバモイルで独立して一または二置換されていてよく；

Z は、カルボキシル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり；

K は、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、チオ(C₁ - C₄) アルキレンまたはオキシ(C₁ - C₄) アルキレンであり、この(C₁ - C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、K は、フルオロ、メチルまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；

M は、- Ar、- Ar¹ - V - Ar²、- Ar¹ - S - Ar²、- Ar¹ - O - Ar²、- Ar¹ - S - (C₁ - C₃) - Ar²、- Ar¹ - (C₁ - C₃) - S - Ar² または - Ar¹ - (C₁ - C₃) - S - (C₁ - C₃) - Ar² であり、ここにおいて、Ar、Ar¹ および Ar² は、それぞれ独立して、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 ~ 6 員環であって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有してよく、または独立して得られた 2 個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環から成る二環式環であって、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される 1 ~ 4 個

10

20

30

40

50

のヘテロ原子を有してよく；

これら Ar 、 Ar^1 および Ar^2 残基は、その残基が単環式である場合は 1 個の環上、または残基が二環式である場合は 1 個の若しくは両方の環上の炭素、窒素または硫黄上に、 R^1 、 R^2 および R^3 から独立して選択される最大 3 個までの置換基で置換されていてよく、
 ここにおいて、 R^1 、 R^2 および R^3 は、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_4$) アルコキシ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニル、($C_1 - C_7$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルカノイル、ホルミル、($C_1 - C_8$) アルカノイル、($C_1 - C_6$) アルカノイル ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルカノイルアミノ、($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、($C_1 - C_4$) アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ - N - 若しくはジ - N、N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、カルバモイル、モノ - N - 若しくはジ - N、N - ($C_1 - C_4$) アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルキルスルフィニル、($C_1 - C_4$) アルキルスルホニルまたはモノ - N - 若しくはジ - N、N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノスルフィニルであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、ハロまたはヒドロキシで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく；そして

V は、結合、またはモノ不飽和であってよく、ヒドロキシ若しくはフルオロで独立して一若しくは二置換されていてよい ($C_1 - C_3$) アルキレンであり、

但し、K が ($C_2 - C_4$) アルキレンであり、M が Ar であり、そして Ar がシクロペンタ - 1 - イルまたはシクロヘキサ - 1 - イルである場合、この ($C_5 - C_6$) シクロアルキル置換基はその一つの位置にヒドロキシで置換されていないという条件付きである、

- Q - Z が - フェニレン - CH_2 - $COOH$ である場合、
 - B - A

|

K - M

は該フェニレン環の - CH_2 - $COOH$ に対してオルト位にないという条件付きである、
 そして

N, N - ビス [3 - [4 - (エトキシカルボニル) フェニル] プロピル] メタンスルホンアミドは含まれないという条件付きである]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ、

前記プロドラッグにおいて、Z 部分のカルボキシル基が次の基と共にエステルを形成する：
 ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_2 \sim C_7$) アルカノイルオキシメチル、4 ~ 9 個の炭素原子を有する 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、5 ~ 10 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4 ~ 7 個の炭素原子を有する 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、5 ~ 8 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、3 ~ 9 個の炭素原子を有する N - (アルコキシカルボニル) アミノメチル、4 ~ 10 個の炭素原子を有する 1 - (N - (アルコキシカルボニル) アミノ) エチル、3 - フタリジル、4 - クロトノラクトニル、 - ブチロラクトン - 4 - イル、ジ - N, N - ($C_1 \sim C_2$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_3$) アルキル、カルバモイル - ($C_1 \sim C_2$) アルキル、N, N - ジ ($C_1 \sim C_2$) アルキルカルバモイル - ($C_1 \sim C_2$) アルキル、およびピペリジノ - 、ピロリジノ - またはモルホリノ ($C_2 \sim C_3$) アルキル。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、プロスタグランジンアゴニスト、このようなアゴニストを含有する医薬組成物、およびヒトを含めた哺乳動物の低骨質量を示す状態の治療を含めた骨量減少を防止するまたは骨質量を回復させる若しくは増加させるためのこのようなアゴニストの使用に関する。

10

20

30

40

50

骨粗鬆症は、低骨質量および骨組織の劣化を特徴とする全身性骨格疾患であり、結果として、骨の脆さおよび骨折し易さが増加する。米国国内では、その状態が2500万人を越える人々を脅かし、年に500,000件の棘骨折、250,000件の股関節骨折および240,000件の手根骨折を含めた毎年130万件を越える骨折の原因となっている。股関節骨折は、骨粗鬆症の最も深刻な結果であり、それら患者の5~20%が1年以内に死亡し、50%を越える生存者は身体的に欠陥がある。

年長者は骨粗鬆症の危険が最も大きく、したがって、この問題は、集団の老化とともに有意に増加すると予想される。世界的な骨折発生数は、今後60年間で3倍に増加すると予想され、一つの研究は、2050年には世界的に450万件の股関節骨折があると推定している。

女性は、男性よりも骨粗鬆症の危険が大きい。女性は、閉経後5年間に骨量減少の急激な加速を経験する。危険を増加させる他の因子には、喫煙、アルコール乱用、座業ライフスタイルおよび低カルシウム摂取が含まれる。

現在、骨粗鬆症の治療には二つの主要な種類の薬剤療法がある。その第一は、骨組織の吸収を減少させる抗吸収性化合物の使用である。

エストロゲンは、抗吸収薬の一例である。エストロゲンは、骨折を減少させることが知られている。更に、Blackらは、E P 0605193A1号において、エストロゲンが、特に経口摂取された場合に、LDLの血漿レベルを低下させ且つ有益な高密度リポタンパク質(HDL)の血漿レベルを上昇させることを報告している。しかしながら、エストロゲンは、慢性の骨粗鬆症骨格の骨量を若年成人レベルまで回復させることができなかった。更に、長期間のエストロゲン療法は、しかしながら、子宮癌、子宮内膜癌およびおそらくは乳癌の危険の増加を含めた様々な障害に関係していて、多くの女性がこの治療を避ける原因となっている。エストロゲン療法に関係したこのかなり望ましくない作用は、血清LDLに対して望ましい作用を有するが望ましくない作用を引き起こすことがない代替りの骨粗鬆症療法を開発する要求を支持している。

骨粗鬆症の治療のための第二の種類の薬剤療法は、骨形成を促進し且つ骨質量を増加させる同化作用薬の使用である。この種類の薬剤は、慢性の骨粗鬆症骨格の骨量を回復させると考えられる。

米国特許第4,112,236号は、腎臓障害の患者の治療のための若干のインターフェニレン8-アザ-9-ジオキソチア-11,12-セコプロスタグランジンを開示している。

若干のプロスタグランジンアゴニストは、例えば、腎血管拡張薬として有用であると、GB 1478281号、GB 1479156号、および米国特許第4,175,203号、同第4,055,596号、同第4,175,203号、同第3,987,091号および同第3,991,106号で開示されている。

米国特許第4,033,996号は、腎血管拡張薬として、血栓形成の防止に、成長ホルモン放出させるために、および免疫応答の調節剤として有用である若干の8-アザ-9-オキソ(およびジオキソ)-チア-11,12-セコプロスタグランジンを開示している。

フランス国特許第897,566号は、神経学的疾患、精神病または心臓血管病の治療のための若干のアミノ酸誘導体を開示している。

J.Org.Chem.26;1961;1437は、N-アセチル-N-ベンジル-p-アミノフェニルメルカプト酢酸を開示している。

骨粗鬆症に加えて、約2000万~2500万人の女性および益々多くの男性には、減少した骨質量の結果として検出可能な脊椎骨折があり、アメリカだけで更に250,000件の股関節骨折が毎年報告されている。股関節骨折症例は、最初の2年以内に12%の死亡率と関係し、骨折後に養護施設医療を必要としている30%の割合の患者に関係している。このことは既に重要であるが、これら骨折の遅いまたは不完全な治癒による回復期の経済的および医学的的重大さは、一般集団の老化によって増加すると考えられる。加齢とともに骨量減少を予防し、それによって不治の消耗性骨折の可能性を減少させるいくつか期待できる療法(ビスホスホネート等)が開発中であるが、これら療法は、いったん骨折してしまうと、骨質量の回復に用いられない。

エストロゲンは、四肢骨折の治癒の質を向上させることが示されている(Bolanderら, 38

10

20

30

40

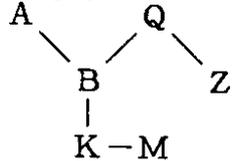
50

th Annual Meeting Orthopedic Research Society, 1992)。したがって、エストロゲン置換療法は、骨折修復の治療方法であると考えられる。しかしながら、エストロゲン療法での患者のコンプライアンスは、月経の再開、乳房痛、増加した子宮癌危険度、増加した乳癌知覚危険度、およびプロゲステンの不純物使用を含めたその副作用のために比較的不十分である。更に、男性は、エストロゲン治療の使用を嫌うと考えられる。明らかに、消耗性骨折に苦しんだまたは低骨質量を有する患者にとって有益であると考えられる且つ患者のコンプライアンスを増加させると考えられる療法が必要とされている。

様々な種類の骨粗鬆症療法があるが、この技術分野において別の骨粗鬆症療法が引続き要求され且つ引続き探求されている。

発明の概要

本発明は、式 I



式 I

[式中、(i) :

BはNであり ;

Aは、(C₁ - C₆)アルキルスルホニル、(C₃ - C₇)シクロアルキルスルホニル、(C₃ - C₇)シクロアルキル(C₁ - C₆)アルキルスルホニルであり、これらA残基は、ヒドロキシ、(C₁ - C₄)アルキルまたはハロで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく ;

Qは、-(C₂ - C₆)アルキレン-W-(C₁ - C₃)アルキレン-、
 -(C₃ - C₈)アルキレン-であって、フルオロまたは(C₁ - C₄)アルキルから独立して選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい-(C₃ - C₈)アルキレン-、
 -X-(C₁ - C₅)アルキレン-、
 -(C₁ - C₅)アルキレン-X-、
 -(C₁ - C₃)アルキレン-X-(C₁ - C₃)アルキレン-、
 -(C₂ - C₄)アルキレン-W-X-(C₀ - C₃)アルキレン-、
 -(C₀ - C₄)アルキレン-X-W-(C₁ - C₃)アルキレン-、
 -(C₂ - C₅)アルキレン-W-X-W-(C₁ - C₃)アルキレン-、但し、2個のWの存在は互いに独立している、

-(C₁ - C₄)アルキレンエチニレン-(C₁ - C₄)アルキレン-、
 -(C₁ - C₄)アルキレンエチニレン-(C₀ - C₂)アルキレン-X-(C₀ - C₅)アルキレン-、
 -(C₁ - C₄)アルキレンエチニレン-(C₀ - C₂)アルキレン-X-W-(C₁ - C₃)アルキレン-、

-(C₁ - C₄)アルキレンエチニレン-(C₁ - C₄)アルキレン-または
 -(C₁ - C₄)アルキレンエチニレン-X-(C₀ - C₃)アルキレン-であり ;

Wは、オキシ、チオ、スルフィノ、スルホニル、アミノスルホニル、-モノ-N-(C₁ - C₄)アルキレンアミノスルホニル-、スルホニルアミノ、N-(C₁ - C₄)アルキレンスルホニルアミノ、カルボキサミド、N-(C₁ - C₄)アルキレンカルボキサミド、カルボキサミドオキシ、N-(C₁ - C₄)アルキレンカルボキサミドオキシ、カルバモイル、-モノ-N-(C₁ - C₄)アルキレンカルバモイル、カルバモイルオキシまたは-モノ-N-(C₁ - C₄)アルキレンカルバモイルオキシであり、これらWアルキル基は、1~3個のフッ素で炭素上に置換されていてよく ;

Xは、5員または6員芳香環であって、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有してよく ; この環は、ハロ、(C₁ - C₃)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ヒドロキシル、

10

20

30

40

50

(C₁ - C₄) アルコキシまたはカルバモイルで独立して一または二置換されていてよく；
Zは、カルボキシル、(C₁ - C₆) アルコシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4 -
オキサジアゾリル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、(C₁ - C₄) アルキル
スルホニルカルバモイルまたはフェニルスルホニルカルバモイルであり；

Kは、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、チオ(C₁ - C₄) アルキレンまたはオキシ(C₁ -
C₄) アルキレンであり、この(C₁ - C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、
そしてここにおいて、Kは、フルオロ、メチルまたはクロロで独立して一、二または三置
換されていてよく；

Mは、- Ar、- Ar¹ - V - Ar²、- Ar¹ - S - Ar²または- Ar¹ - O - Ar²であ
り、ここにおいて、Ar、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、部分飽和、完全飽和
または完全不飽和の5 ~ 8員環であって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される
1 ~ 4個のヘテロ原子を有してよく、または独立して得られた2個の縮合した部分飽和、
完全飽和または完全不飽和の5員または6員環から成る二環式環であって、窒素、硫黄お
よび酸素から独立して選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を有してよく；

これらAr、Ar¹およびAr²残基は、その残基が単環式である場合は1個の環上、また
は残基が二環式である場合は1個の若しくは両方の環上の炭素上に、R¹、R²およびR³
から独立して選択される最大3個までの置換基で置換されていてよく、ここにおいて、R¹、
R²およびR³は、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄)
) アルコキシ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコシカルボニル、(C₁ - C₇)
アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アル
キル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルカノイル、ホルミル、(C₁ - C₈)
アルカノイル、(C₁ - C₆) アルカノイル(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) アルカノ
イルアミノ、(C₁ - C₄) アルコシカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C₁ - C₄)
アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ - N - 若しくはジ - N、N - (C₁ - C₄) アルキ
ルアミノ、カルバモイル、モノ - N - 若しくはジ - N、N - (C₁ - C₄) アルキルカルバ
モイル、シアノ、チオール、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₁ - C₆) アルキルスルフィ
ニル、(C₁ - C₄) アルキルスルホニルまたはモノ - N - 若しくはジ - N、N - (C₁ -
C₄) アルキルアミノスルフィニルであり；

R¹、R²およびR³は、ハロまたはヒドロキシで独立して炭素上に一、二または三置換さ
れていてよく；そして

Vは、結合、またはヒドロキシ若しくはフルオロで独立して一若しくは二置換されていて
よい(C₁ - C₃) アルキレンであり、

但し、Kが(C₂ - C₄) アルキレンであり、MがArであり、そしてArがシクロペント
- 1 - イル、シクロヘクス - 1 - イル、シクロヘプト - 1 - イルまたはシクロオクト - 1
- イルである場合、この(C₅ - C₈) シクロアルキル置換基はその一つの位置にヒドロキ
シで置換されていないという条件付きである；かまたは

(ii)：

BはNであり；

Aは、(C₁ - C₆) アルカノイルまたは(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₆) アルカ
ノイルであり、これらA残基は、ヒドロキシまたはハロで独立して炭素上に一、二または
三置換されていてよく；

Qは、- (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン -、
- (C₄ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは(C₁ - C₄) アルキルから独立し
て選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン -、
- X - (C₂ - C₅) アルキレン -、
- (C₁ - C₅) アルキレン - X -、
- (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン -、
- (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン -、
- (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン -、
- (C₂ - C₅) アルキレン - W - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン -、但し、2個のWの

10

20

30

40

50

存在は互いに独立している、

- (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - 、
- (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₅) アルキレン - 、

- (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - または

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ;

Wは、オキシ、チオ、スルフィノ、スルホニル、アミノスルホニル、-モノ-N-(C₁ - C₄) アルキレンアミノスルホニル - 、スルホニルアミノ、N-(C₁ - C₄) アルキレンスルホニルアミノ、カルボキサミド、N-(C₁ - C₄) アルキレンカルボキサミド、カルボキサミドオキシ、N-(C₁ - C₄) アルキレンカルボキサミドオキシ、カルバモイル、-モノ-N-(C₁ - C₄) アルキレンカルバモイル、カルバモイルオキシまたは-モノ-N-(C₁ - C₄) アルキレンカルバモイルオキシであり、これらWアルキル基は、1 ~ 3 個のフッ素で炭素上に置換されていてよく ;

Xは、5 員または 6 員芳香環であって、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有してよく ; この環は、八口、(C₁ - C₃) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルコキシまたはカルバモイルで独立して一または二置換されていてよく ;

Zは、カルボキシル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、(C₁ - C₄) アルキルスルホニルカルバモイルまたはフェニルスルホニルカルバモイルであり ;

Kは、(C₁ - C₈) アルキレン、チオ(C₁ - C₄) アルキレンまたはオキシ(C₁ - C₄) アルキレンであり、この(C₁ - C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、Kは、フルオロ、メチルまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく ;

Mは、-Ar、-Ar¹-V-Ar²、-Ar¹-S-Ar²または-Ar¹-O-Ar²であり、ここにおいて、Ar、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 ~ 8 員環であって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有してよく、または独立して得られた 2 個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の 5 員または 6 員環から成る二環式環であって、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有してよく ;

これらAr、Ar¹およびAr²残基は、その残基が単環式である場合は 1 個の環上、または残基が二環式である場合は 1 個の若しくは両方の環上の炭素上に、R¹、R²およびR³から独立して選択される最大 3 個までの置換基で置換されていてよく、ここにおいて、R¹、R²およびR³は、H、ヒドロキシ、ニトロ、八口、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルコキシ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルカノイル、ホルミル、(C₁ - C₈) アルカノイル、(C₁ - C₆) アルカノイル(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) アルカノイルアミノ、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C₁ - C₄) アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N, N-(C₁ - C₄) アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-若しくはジ-N, N-(C₁ - C₄) アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₁ - C₆) アルキルスルフィニル、(C₁ - C₄) アルキルスルホニルまたはモノ-N-若しくはジ-N, N-(C₁ - C₄) アルキルアミノスルフィニルであり ;

R¹、R²およびR³は、八口またはヒドロキシで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく ; そして

Vは、結合、またはヒドロキシ若しくはフルオロで独立して一若しくは二置換されていてよい(C₁ - C₃) アルキレンであり、

10

20

30

40

50

但し、Kが(C₂-C₄)アルキレンであり、MがArであり、そしてArがシクロペント-1-イル、シクロヘクス-1-イル、シクロヘプト-1-イルまたはシクロオクト-1-イルである場合、この(C₅-C₈)シクロアルキル置換基はその一つの位置にヒドロキシで置換されていないという条件付きであり、そして

6-[(3-フェニルプロピル) - (2-プロピルペンタノイル) - アミノ] - ヘキサ酸およびそのエチルエステルは含まれないという条件付きである；かまたは

(iii)：

BはC(H)であり；

Aは、(C₁-C₆)アルカノイルまたは(C₃-C₇)シクロアルキル(C₁-C₆)アルカノイルであり、これらA残基は、ヒドロキシまたはハロで独立して炭素上に一、二または酸置換されていてよく；

Qは、-(C₂-C₆)アルキレン-W-(C₁-C₃)アルキレン-、
-(C₄-C₈)アルキレン-であって、フルオロまたは(C₁-C₄)アルキルから独立して選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい-(C₄-C₈)アルキレン-、
-X-(C₁-C₅)アルキレン-、

-(C₁-C₅)アルキレン-X-、

-(C₁-C₃)アルキレン-X-(C₁-C₃)アルキレン-、

-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-(C₀-C₃)アルキレン-、

-(C₀-C₄)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-、

-(C₂-C₅)アルキレン-W-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-、但し、2個のWの存在は互いに独立している、

-(C₁-C₄)アルキレンエテニレン-(C₁-C₄)アルキレン-、

-(C₁-C₄)アルキレンエテニレン-(C₀-C₂)アルキレン-X-(C₀-C₅)アルキレン-、

-(C₁-C₄)アルキレンエテニレン-(C₀-C₂)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-、

-(C₁-C₄)アルキレンエチニレン-(C₁-C₄)アルキレン-または

-(C₁-C₄)アルキレンエチニレン-X-(C₀-C₃)アルキレン-であり；

Wは、オキシ、チオ、スルフィノ、スルホニル、アミノスルホニル、-モノ-N-(C₁-C₄)アルキレンアミノスルホニル-、スルホニルアミノ、N-(C₁-C₄)アルキレンスルホニルアミノ、カルボキサミド、N-(C₁-C₄)アルキレンカルボキサミド、カルボキサミドオキシ、N-(C₁-C₄)アルキレンカルボキサミドオキシ、カルバモイル、-モノ-N-(C₁-C₄)アルキレンカルバモイル、カルバモイルオキシまたは-モノ-N-(C₁-C₄)アルキレンカルバモイルオキシであり、これらWアルキル基は、1~3個のフッ素で炭素上に置換されていてよく；

Xは、5員または6員芳香環であって、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有してよく；この環は、ハロ、(C₁-C₃)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ヒドロキシル、(C₁-C₄)アルコキシまたはカルバモイルで独立して一または二置換されていてよく；

Zは、カルボキシル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、(C₁-C₄)アルキルスルホニルカルバモイルまたはフェニルスルホニルカルバモイルであり；

Kは、結合、(C₁-C₈)アルキレン、チオ(C₁-C₄)アルキレン、(C₄-C₇)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキレンまたはオキシ(C₁-C₄)アルキレンであり、この(C₁-C₈)アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、Kは、フルオロ、メチルまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；

Mは、-Ar、-Ar¹-V-Ar²、-Ar¹-S-Ar²または-Ar¹-O-Ar²であり、ここにおいて、Ar、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~8員環であって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有してよく、または独立して得られた2個の縮合した部分飽和、

10

20

30

40

50

完全飽和または完全不飽和の5員または6員環から成る二環式環であって、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有してよく；

これら A_r 、 A_r^1 および A_r^2 残基は、その残基が単環式である場合は1個の環上、または残基が二環式である場合は1個の若しくは両方の環上の炭素上に、 R^1 、 R^2 および R^3 から独立して選択される最大3個までの置換基で置換されていてよく、ここにおいて、 R^1 、 R^2 および R^3 は、H、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_7)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルカノイル、ホルミル、 $(C_1 - C_8)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルカノイルアミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、 $(C_1 - C_4)$ アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N-若しくはジ-N, N- $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N-若しくはジ-N, N- $(C_1 - C_4)$ アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_4)$ アルキルスルホニルまたはモノ-N-若しくはジ-N, N- $(C_1 - C_4)$ アルキルアミノスルフィニルであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、ハロまたはヒドロキシで炭素上に独立して一、二または三置換されていてよく；そして

Vは、結合、またはヒドロキシ若しくはフルオロで独立して一若しくは二置換されていてよい $(C_1 - C_3)$ アルキレンであり、

但し、Kが $(C_2 - C_4)$ アルキレンであり、Mが A_r であり、そして A_r がシクロペンタ-1-イル、シクロヘキサ-1-イル、シクロヘプト-1-イルまたはシクロオクタ-1-イルである場合、この $(C_5 - C_8)$ シクロアルキル置換基はその一つの位置にヒドロキシで置換されていないという条件付きである]

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグに関する。

Aグループと称する好ましい化合物の群は、上に示された式I

[式中、BはNであり；

Aは、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルスルホニルまたは $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルであり、これらA残基は、フルオロで炭素上に一、二または三置換されていてよく；

Xは、フェニル、チエニルまたはチアゾリルであり、このフェニル、チエニルまたはチアゾリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシで独立して一または二置換されていてよく；

Wは、オキシ、チオまたはスルホニルであり；

Zは、カルボキシル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり；

Kは、メチレンまたはエチレンであり；

A_r 、 A_r^1 および A_r^2 は、それぞれ独立して、 $(C_5 - C_7)$ シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり；

R^1 は、ハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_7)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、この $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_7)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルまたは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル $(C_1 - C_4)$ アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；そして

R^2 および R^3 は、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである]

を有する化合物を含有する。

Bグループと称する、Aグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Aが、 $(C_1 - C_3)$ アルキルスルホニルであり；

Qが、 $(C_2 - C_6)$ アルキレン-W- $(C_1 - C_3)$ アルキレン-

10

20

30

40

50

- (C₄ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン - 、
 - X - (C₂ - C₅) アルキレン - 、
 - (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;

M が、- A r¹ - V - A r² または - A r¹ - O - A r² であり、ここにおいて、A r¹ および A r² は、それぞれ独立して、フェニル、ピリジンまたはチエニルであり ;

V が、結合または (C₁ - C₂) アルキレンであり ;

R¹ が、クロロ、フルオロ、(C₁ - C₄) アルキルまたは (C₁ - C₄) アルコキシであり、この (C₁ - C₄) アルキルおよび (C₁ - C₄) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして

R² および R³ が、それぞれ独立して、クロロまたはフルオロである化合物を含有する。

B グループの化合物中で特に好ましい化合物は、

7 - [(2 - ヒドロキシメチルピフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニルアミノ] - ヘプタン酸、

7 - { [4 - (3 - ヒドロキシメチルチオフェン - 2 - イル) ベンジル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸、および

7 - [(2 - クロロピフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニルアミノ] - ヘプタン酸である。

B グループの化合物中で特に好ましい化合物は、

a . A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がメチレンであり ; そして

M が 4 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) フェニルである ;

b . A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がメチレンであり ; そして

M が 4 - (3 - ヒドロキシメチルチエン - 2 - イル) フェニルである ; および

c . A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がメチレンであり ; そして

M が 4 - (2 - クロロフェニル) フェニルである化合物である。

C グループと称する好ましい化合物の群は、上に示された式 I

[式中、B は N であり ;

A は、(C₁ - C₆) アルキルスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルキルスルホニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキルスルホニルであり ;

X は、フェニル、チエニルまたはチアゾリルであり、このフェニル、チエニルまたはチアゾリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルオキシで独立して一または二置換されていてよく ;

W は、オキシ、チオまたはスルホニルであり ;

Z は、カルボキシル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり ;

K は、(C₁ - C₈) アルキレンまたはオキシ (C₁ - C₄) アルキレンであり、この (C₁ - C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、K は、メチル、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく ;

M は - A r であり、この - A r は、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オキサ

10

20

30

40

50

ゾリル、イソオキサゾリル、ナフタレニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダニル、フラニル、ベンゾ [1 . 3] ジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 . 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、ピリミジル、イミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘプチルまたはクロマニルであり ;

R¹は、ハロ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルであり、この (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして

R²およびR³は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₇) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₅) アルカノイル、シアノ、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキル、ホルミル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはカルバモイルである]

を有する化合物を含有する。

C グループ化合物の特に好ましいのは、K が、任意ではなく、メチル、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されている化合物である。

D グループと称する C グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

K がメチレンであり ;

A が (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり ;

M が - A r であり、- A r が、フェニル、チアゾリル、ピリジル、チエニル、オキサゾリル、フラニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、ここにおいて、- A r は、少なくとも R¹ で置換されていて ;

R¹ が、(C₁ - C₇) アルキルまたは (C₁ - C₅) アルコキシであり、この (C₁ - C₇) アルキルまたは (C₁ - C₅) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして

R² および R³ は、それぞれ独立して、クロロ、フルオロ、メチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである化合物を含有する。

D グループの化合物中で特に好ましいのは、

7 - { [4 - (1 - ヒドロキシヘキシル) - ベンジル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸、

7 - [(4 - ブチルベンジル) - メタンスルホニルアミノ] - ヘプタン酸、

7 - { [(5 - (1 - ヒドロキシヘキシル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸および

(3 - { [(4 - ブチルベンジル) - メタンスルホニルアミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸である。

E グループと称する D グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ; そして

W がオキシである化合物を含有する。

F グループと称する D グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - (C₃ - C₈) アルキレン - であり、この - (C₃ - C₈) アルキレン - が、1 ~ 4 個のフッ素で置換されていてよい化合物を含有する。

F グループの化合物中で特に好ましい化合物は、

a . A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がメチレンであり ; そして

10

20

30

40

50

Mが4-(1-ヒドロキシ-n-ヘキシレン-1-イル)フェニルである；

b. Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

Mが4-(n-ブチレン-1-イル)フェニルである；および

c. Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

Mが5-(1-ヒドロキシ-n-ヘキシレン-1-イル)チエン-2-イルである化合物である。

Gグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-X-(C₁-C₅)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

Hグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₁-C₅)アルキレン-X-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

Iグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₁-C₃)アルキレン-X-(C₁-C₃)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

Iグループの化合物中で特に好ましい化合物は、

Aがメチルスルホニルであり；

Qが3-メチレンフェニルメチルであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

Mが4-(n-ブチレン-1-イル)フェニルである化合物である。

Jグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-(C₀-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである化合物を含有する。

Kグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₀-C₄)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである化合物を含有する。

Lグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

Wがオキシであり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

Mグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

10

20

30

40

50

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - であり ; そして
Mが - Ar であり、 - Ar が、フェニル、チアゾリル、ピリジルおよびチエニルである化合物を含有する。

Nグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₃)
アルキレン - であり ; そして

Xがチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

Oグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₃) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃)
アルキレン - であり ;

Wがオキシであり ; そして

Xがチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

Pグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である化合物を含有する。

Qグループと称するDグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして

Xがチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

Rグループと称するCグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Aが (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり ;

Kが (C₁ - C₈) アルキレンであり ;

- Ar が、フェニル、チアゾリル、ピリジル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 . 4] ジオキシニル、 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり ; そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは(C₁ - C₇) アルキルである化合物を含有する。

Rグループの中で好ましい化合物は、

7 - { [3 - (3 - クロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸、

7 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸および

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸である。

Sグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ; そして

Wがオキシである化合物を含有する。

Tグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₃ - C₈) アルキレン - であり、この - (C₃ - C₈) アルキレン - が、1 ~ 4 個のフッ素で置換されていてよい化合物を含有する。

Tグループの中で特に好ましい化合物は、

a . A がメチルスルホニルであり ;

10

20

30

40

50

Qがn-ヘキシレンであり；
 Zがカルボキシルであり；
 Kがプロピレンであり；そして
 Mが3-クロロフェニルである；および
 b. Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；
 Zがカルボキシルであり；
 Kがプロピレンであり；そして
 Mが3, 5-ジクロロフェニルである化合物である。

Uグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

10

Qが-X-(C₁-C₅)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

Vグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₁-C₅)アルキレン-X-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

Vグループの中で特に好ましい化合物は、

20

Aがメチルスルホニルであり；

Q-Zが3-(2-カルボキシルチエン-5-イル)-n-プロピレンであり；

Kがプロピレンであり；そして

Mが3-クロロフェニルである化合物である。

Wグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₁-C₃)アルキレン-X-(C₁-C₃)アルキレン-であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

Xグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

30

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-(C₀-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されたいてよく；そしてWがオキシである化合物を含有する。

Yグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₀-C₄)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよく；そしてWがオキシである化合物を含有する。

Zグループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

40

Qが-(C₂-C₄)アルキレン-W-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

Wがオキシであり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

A1グループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが-(C₁-C₄)アルキレンエテニレン-(C₁-C₄)アルキレン-であり；そして

Mが-Arであり、-Arが、フェニル、チアゾリル、ピリジルまたはチエニルである化合物を含有する。

B1グループと称するRグループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

50

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₃)
アルキレン - であり ; そして

Xがチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

C 1 グループと称する R グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₃) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;

Wがオキシであり ; そして

Xがチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

10

D 1 グループと称する R グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である化合物を含有する。

E 1 グループと称する R グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして

Xがチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

20

F 1 グループと称する C グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Aが (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり ;

Kがオキシ (C₁ - C₄) アルキレンであり ;

- Ar が、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり ; そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは (C₁ - C₇) アルキルである化合物を含有する。

F 1 グループの中で特に好ましい化合物は、

7 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - メタンスルホニルアミノ } - ヘプタン酸、

30

5 - (3 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸および

N - [2 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - N - [6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミドである。

G 1 グループと称する F 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ; そして

Wがオキシである化合物を含有する。

H 1 グループと称する F 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

40

Qが - (C₃ - C₈) アルキレン - であり、この - (C₃ - C₈) アルキレン - が、1 ~ 4 個のフッ素で置換されていてよい化合物を含有する。

H 1 グループの化合物の中で特に好ましい化合物は、

Aがメチルスルホニルであり ;

Qが n - ヘキシレンであり ;

Zがカルボキシルであり ;

Kがオキシエチレンであり ; そして

Mが 3 , 5 - ジクロロフェニルである化合物である。

I 1 グループと称する F 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - X - (C₁ - C₅) アルキレン - であり ; そして

50

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

J 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₅) アルキレン - X - であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

J 1グループの中で特に好ましい化合物は、

Aがメチルスルホニルであり；

Q - Zが 3 - (2 - カルボキシルチエン - 5 - イル) - n - プロピレンであり；

Kがオキシエチレンであり；そして

Mが 3, 5 - ジクロロフェニルである化合物である。

K 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

L 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである化合物を含有する。

M 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよく；そしてWがオキシである化合物を含有する。

N 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；

Wがオキシであり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

O 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - であり；そして

Mが - Arであり、- Arが、フェニル、チアゾリル、ピリジルまたはチエニルである化合物を含有する。

P 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

Q 1グループと称するF 1グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Qが - (C₁ - C₃) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり；

Wがオキシであり；そして

Xがチエニルまたはフェニルであり；このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を

10

20

30

40

50

含有する。

R 1 グループと称する F 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である化合物を含有する。

S 1 グループと称する F 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

10

T 1 グループと称する C 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が (C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり ;

K が (C₃ - C₈) アルキレンであり、この (C₃ - C₈) アルキレンはモノ不飽和であり ;
- Ar が、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり ; そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは (C₁ - C₇) アルキルである化合物を含有する。

T 1 グループの中で特に好ましい化合物は、

トランス - (4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - メタンスルホニルアミノ } - ブトキシ) - 酢酸、

20

トランス - N - [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - N - [6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミド、

トランス - 5 - (3 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸および

トランス - [3 - ({ [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - アリル] - メタンスルホニルアミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸である。

U 1 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ; そして

W がオキシである化合物を含有する。

30

U 1 グループの中で特に好ましい化合物は、

A がメチルスルホニルであり ;

Q がメチルオキシ - n - ブチレンであり ;

Z がカルボキシルであり ;

K がトランス - 2 - n - プロペニレンであり ; そして

M が 3 , 5 - ジクロロフェニルである化合物である。

V 1 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - (C₃ - C₈) アルキレン - であり、この - (C₃ - C₈) アルキレン - が、1 ~ 4 個のフッ素で置換されていてよい化合物を含有する。

V 1 グループの化合物の中で特に好ましい化合物は、

40

A がメチルスルホニルであり ;

Q が n - ヘキシレンであり ;

Z が 5 - (1 H - テトラゾリル) であり ;

K がトランス - 2 - n - プロペニレンであり ; そして

M が 3 , 5 - ジクロロフェニルである化合物である。

W 1 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - X - (C₁ - C₅) アルキレン - であり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

50

X 1 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₅) アルキレン - X - であり ; そして
X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

X 1 グループの化合物の中で特に好ましい化合物は、
A がメチルスルホニルであり ;
Q - Z が 3 - (2 - カルボキシルチエン - 5 - イル) - n - プロピレンであり ;
K がトランス - 2 - n - プロピレンであり ; そして
M が 3 , 5 - ジクロロフェニルである化合物である。

10

Y 1 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ; そして
X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

Z 1 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ;
X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよく ; そして
W がオキシである化合物を含有する。

20

A 2 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよく ; そして
W がオキシである化合物を含有する。

B 2 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
W がオキシであり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

30

C 2 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - であり ; そして
M が - A_r であり、- A_r が、フェニル、チアゾリル、ピリジルまたはチエニルである化合物を含有する。

D 2 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

40

E 2 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₃) アルキレンエテニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
W がオキシであり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して—または二置換されていてよい化合物を含有する。

F 2 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - である化合物を含有する。

50

有する。

G 2 グループと称する T 1 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり ; そして

X がチエニルまたはフェニルであり ; このフェニルおよびチエニルが、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシで独立して一または二置換されていてよい化合物を含有する。

H 2 グループと称する好ましい化合物の群は、上に示された式 I

[式中、B は N であり ;

A は、(C₁ - C₆) アルカノイルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルカノイルであり、これら A 残基は、ヒドロキシまたはハロで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく ;

X は、フェニル、チエニルまたはチアゾリルであり、このフェニル、チエニルまたはチアゾリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルオキシで独立して一または二置換されていてよく ;

W は、オキシ、チオまたはスルホニルであり ;

Z は、カルボキシル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり ;

K は、(C₁ - C₈) アルキレンまたはオキシ (C₁ - C₄) アルキレンであり、この (C₁ - C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、K は、メチル、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく ;

A r は、(C₅ - C₇) シクロアルキル、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ナフタレニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダニル、フラニル、ベンゾ [1 . 3] ジオキサソリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 . 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはクロマニルであり ;

A r¹ および A r³ は、それぞれ独立して、(C₅ - C₇) シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり ;

R¹ は、ハロ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルであり、この (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₁ - C₇) アルカノイルまたは (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして

R² および R³ は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、(C₁ - C₇) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₅) アルカノイル、シアノ、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₄) アルキル、ホルミルまたはカルバモイルである]

を有する化合物を含有する。

H 2 グループ化合物の特に好ましいのは、K が、任意ではなく、メチル、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されている化合物である。

I 2 グループと称する、H 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が、(C₁ - C₆) アルカノイルであり、この (C₁ - C₆) アルカノイルは、ハロで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく ;

Q が、- (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、

- (C₄ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン - 、

10

20

30

40

50

- X - (C₂ - C₅) アルキレン - 、
 - (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
 K が、メチレンまたはエチレンであり ;
 M が、- A r¹ - V - A r² または - A r¹ - O - A r² であり、ここにおいて、A r¹ およ
 び A r² は、それぞれ独立して、フェニル、ピリジルまたはチエニルであり ;
 V が、結合または (C₁ - C₂) アルキレンであり ;
 R¹ が、クロロ、フルオロ、(C₁ - C₄) アルキルまたは (C₁ - C₆) アルコキシであり 10
 、この (C₁ - C₄) アルキルおよび (C₁ - C₆) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオ
 ロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして
 R² および R³ が、それぞれ独立して、クロロまたはフルオロである化合物を含有する。
 J 2 グループと称する、H 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
 A が、(C₁ - C₆) アルカノイルであり、この (C₁ - C₆) アルカノイルは、ヒドロキシ
 またはハロで炭素上に独立して一、二または三置換されていてよく ;
 K がメチレンであり ;
 Q が、- (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₄ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立し
 て選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン - 、 20
 - X - (C₂ - C₅) アルキレン - 、
 - (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
 M が - A r であり、- A r が、フェニル、チアゾリル、ピリジル、チエニル、オキサゾリ
 ル、フラニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、ここにおいて、- A r は、
 少なくとも R¹ で置換されていて ;
 R¹ が、(C₁ - C₇) アルキルまたは (C₁ - C₅) アルコキシであり、この (C₁ - C₇)
 アルキルまたは (C₁ - C₅) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二 30
 または三置換されていてよく ; そして
 R² および R³ が、それぞれ独立して、クロロ、フルオロ、メチル、ジフルオロメトキシ、
 トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである化合物を含有する。
 K 2 グループと称する、H 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、
 A が、(C₁ - C₆) アルカノイルであり、この (C₁ - C₆) アルカノイルは、ハロで独立
 して炭素上に一、二または三置換されていてよく ;
 K が (C₁ - C₈) アルキレンであり ;
 Q が、- (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₄ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立し
 て選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン - 、 40
 - X - (C₂ - C₅) アルキレン - 、
 - (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;
 M が - A r であり、- A r が、フェニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾ [1 . 3]
 ジオキサゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 . 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベン
 ゴフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル、シクロペンチルまたはシ
 クロヘキシルであり ; そして
 R¹、R² および R³ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、ジ 50

フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄)アルコキシまたは(C₁ - C₇)アルキルである化合物を含有する。

L 2 グループと称する, H 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が、(C₁ - C₆)アルカノイルであり、この(C₁ - C₆)アルカノイルは、八口で独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく；

K がオキシ(C₁ - C₄)アルキレンであり；

Q が、-(C₂ - C₆)アルキレン-W-(C₁ - C₃)アルキレン-

-(C₄ - C₈)アルキレン-であって、フルオロまたは(C₁ - C₄)アルキルから独立して選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい-(C₄ - C₈)アルキレン-

-X-(C₂ - C₅)アルキレン-

-(C₁ - C₅)アルキレン-X-

-(C₁ - C₃)アルキレン-X-(C₁ - C₃)アルキレン-

-(C₂ - C₄)アルキレン-W-X-(C₀ - C₃)アルキレン-または

-(C₀ - C₄)アルキレン-X-W-(C₁ - C₃)アルキレン-であり；

M が -Ar であり、-Ar が、フェニル、チエニル、ベンゾ[1.3]ジオキサソリル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり；そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、八口、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄)アルコキシまたは(C₁ - C₇)アルキルである化合物を含有する。

M 2 グループと称する, H 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が(C₃ - C₆)アルカノイルであり、この(C₃ - C₆)アルカノイルは、八口で独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく；

K が(C₃ - C₈)アルキレンであり、この(C₃ - C₈)アルキレンはモノ不飽和であり；

Q が、-(C₂ - C₆)アルキレン-W-(C₁ - C₃)アルキレン-

-(C₄ - C₈)アルキレン-であって、フルオロまたは(C₁ - C₄)アルキルから独立して選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい-(C₄ - C₈)アルキレン-

-X-(C₂ - C₅)アルキレン-

-(C₁ - C₅)アルキレン-X-

-(C₁ - C₃)アルキレン-X-(C₁ - C₃)アルキレン-

-(C₂ - C₄)アルキレン-W-X-(C₀ - C₃)アルキレン-または

-(C₀ - C₄)アルキレン-X-W-(C₁ - C₃)アルキレン-であり；

M が -Ar であり、-Ar が、フェニル、チエニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり；そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、八口、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄)アルコキシまたは(C₁ - C₇)アルキルである化合物を含有する。

N 2 グループと称する好ましい化合物の群は、上に示された式 I

[式中、BはC(H)であり；

A は、(C₁ - C₆)アルカノイルまたは(C₃ - C₇)シクロアルキル(C₁ - C₆)アルカノイルであり、これらA残基は、ヒドロキシまたは八口で独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく；

X は、フェニル、チエニルまたはチアゾリルであり、このフェニル、チエニルまたはチアゾリルは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシで独立して一または二置換されていてよく；

W は、オキシ、チオまたはスルホニルであり；

Z は、カルボキシル、(C₁ - C₄)アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり；

K は、(C₁ - C₈)アルキレンまたはオキシ(C₁ - C₄)アルキレンであり、この(C₁ - C₈)アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、Kは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；

Ar は、(C₅ - C₇)シクロアルキル、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オ

10

20

30

40

50

キサゾリル、イソキサゾリル、ナフタレニル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダニル、フラニル、ベンゾ [1 . 3] ジオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 . 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ピラゾリル、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル、シクロヘキシル、シクロペンチルまたはクロマニルであり ;

$A r^1$ および $A r^3$ は、それぞれ独立して、($C_5 - C_7$) シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり ;

R^1 は、ハロ、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_7$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_1 - C_7$) アルカノイルまたは ($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキルであり、この ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_7$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_1 - C_7$) アルカノイルまたは ($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、($C_1 - C_7$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、($C_1 - C_5$) アルカノイル、シアノ、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル、ホルミルまたはカルバモイルである]

を有する化合物を含有する。

N 2 グループ化合物の特に好ましいのは、K が、任意ではなく、メチル、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されている化合物である。

O 2 グループと称する、H 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が ($C_1 - C_6$) アルカノイルであり、この A は、ハロで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく ;

Q が、- ($C_2 - C_6$) アルキレン - W - ($C_1 - C_3$) アルキレン - 、
 - ($C_4 - C_8$) アルキレン - であって、フルオロまたは ($C_1 - C_4$) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - ($C_4 - C_8$) アルキレン - 、
 - X - ($C_2 - C_5$) アルキレン - 、
 - ($C_1 - C_5$) アルキレン - X - 、
 - ($C_1 - C_3$) アルキレン - X - ($C_1 - C_3$) アルキレン - 、
 - ($C_2 - C_4$) アルキレン - W - X - ($C_0 - C_3$) アルキレン - または
 - ($C_0 - C_4$) アルキレン - X - W - ($C_1 - C_3$) アルキレン - であり ;

K が、メチレンまたはエチレンであり ;

M が、- $A r^1$ - V - $A r^2$ または - $A r^1$ - O - $A r^2$ であり、ここにおいて、 $A r^1$ および $A r^2$ は、それぞれ独立して、フェニル、ピリジルまたはチエニルであり ;

V が、結合または ($C_1 - C_2$) アルキレンであり ;

R^1 が、クロロ、フルオロ、($C_1 - C_4$) アルキルまたは ($C_1 - C_4$) アルコキシであり、この ($C_1 - C_4$) アルキルおよび ($C_1 - C_4$) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二または三置換されていてよく ; そして

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、クロロまたはフルオロである化合物を含有する。

P 2 グループと称する、N 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が ($C_1 - C_6$) アルカノイルであり、この A は、ヒドロキシまたはハロで炭素上に独立して一、二または三置換されていてよく ;

K がメチレンであり ;

Q が、- ($C_2 - C_6$) アルキレン - W - ($C_1 - C_3$) アルキレン - 、
 - ($C_4 - C_8$) アルキレン - であって、フルオロまたは ($C_1 - C_4$) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - ($C_4 - C_8$) アルキレン - 、
 - X - ($C_2 - C_5$) アルキレン - 、

10

20

30

40

50

- (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;

M が - Ar であり、- Ar が、フェニル、チアゾリル、ピリジル、チエニル、オキサゾリル、フラニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、ここにおいて、- Ar は、少なくとも R¹ で置換されていて ;

R¹ が、(C₁ - C₇) アルキルまたは (C₁ - C₆) アルコキシであり、この (C₁ - C₇) アルキルまたは (C₁ - C₆) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二または三置換されていてよく ;

R² および R³ が、それぞれ独立して、クロロ、フルオロ、メチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルである化合物を含有する。

Q 2 グループと称する、N 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が (C₁ - C₆) アルカノイルであり、この A は、ハロで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく ;

K が (C₁ - C₈) アルキレンであり ;

Q が、- (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₄ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン - 、
 - X - (C₂ - C₅) アルキレン - 、

- (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;

M が - Ar であり、- Ar が、フェニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾ [1 . 3] ジオキソリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 . 4] ジオキシニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ [b] チオフェニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり ;

R¹、R² および R³ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは (C₁ - C₇) アルキルである化合物を含有する。

R 2 グループと称する、N 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が (C₁ - C₆) アルカノイルであり、この A は、ハロで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく ;

K がオキシ (C₁ - C₄) アルキレンであり ;

Q が、- (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₄ - C₈) アルキレンであって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₄ - C₈) アルキレン - 、
 - X - (C₂ - C₅) アルキレン - 、

- (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、
 - (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - または
 - (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - であり ;

M が - Ar であり、- Ar が、フェニル、チエニル、ベンゾ [1 . 3] ジオキソリル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり ;

R¹、R² および R³ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) アルコキシまたは (C₁ - C₇) アルキルである化合物を含有する。

S 2 グループと称する、N 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A が (C₁ - C₆) アルカノイルであり、この A は、ハロで独立して炭素上に一、二または

10

20

30

40

50

三置換されていてよく；

Kが(C₃-C₈)アルキレンであり、この(C₃-C₈)アルキレンはモノ不飽和であり；
 Qが、-(C₂-C₆)アルキレン-W-(C₁-C₃)アルキレン-、
 -(C₄-C₈)アルキレン-であって、フルオロまたは(C₁-C₄)アルキルから独立して
 選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい-(C₄-C₈)アルキレン-、
 -X-(C₂-C₅)アルキレン-、
 -(C₁-C₅)アルキレン-X-、
 -(C₁-C₃)アルキレン-X-(C₁-C₃)アルキレン-、
 -(C₂-C₄)アルキレン-W-X-(C₀-C₃)アルキレン-または
 -(C₀-C₄)アルキレン-X-W-(C₁-C₃)アルキレン-であり；

10

Mが-Arであり、-Arが、フェニル、チエニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり；そして

R¹、R²およびR³が、それぞれ独立して、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁-C₄)アルコキシまたは(C₁-C₇)アルキルである化合物を含有する。

J2グループの化合物の特に好ましい化合物は、

Aがプロパノイルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zがカルボキシルであり；

Kがメチレンであり；そして

20

Mが4-(n-1-ヒドロキシルヘキシル)フェニルである化合物である。

H1グループの化合物の中で特に好ましい化合物は、

Aがメチルスルホニルであり；

Qがn-ヘキシレンであり；

Zが5-(1H-テトラゾリル)であり；

Kがオキシエチルであり；そして

Mが3,5-ジクロロフェニルである化合物である。

Y1グループの化合物の中で特に好ましい化合物は、

Aがメチルスルホニルであり；

Qが3-メチレンフェニルメチルであり；

30

Zがカルボキシルであり；

Kがトランス-2-n-プロペニレンであり；そして

Mが3,5-ジクロロフェニルである化合物である。

本発明は、更に、哺乳動物の骨質量を増加させ且つ維持し、そして更に骨量減少を防止する方法であって、哺乳動物に対して治療的有効量の式Iを有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明は、更に、低骨質量を示す状態を有する哺乳動物を治療する方法であって、低骨質量を示す状態を有する哺乳動物に対して治療的有効量の式Iを有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。好ましくは、閉経後の女性および60才以上の男性を治療する。更に含まれるのは、年齢とは無関係に有意に減少した骨質量、すなわち、若年者の正常レベル未満の

40

≥ 1.5 s.d.

を有する個体である。

本発明のなもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の骨粗鬆症、骨折、骨切術、歯周炎に関係した骨量減少またはプロテゼ内部成長を治療する方法であって、骨粗鬆症、骨折、骨切術、歯周炎に関係した骨量減少またはプロテゼ内部成長を患っている哺乳動物に対して、骨粗鬆症、骨折、骨切術、歯周炎に関係した骨量減少またはプロテゼ内部成長治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の骨粗鬆症を治療する方法で

50

あって、骨粗鬆症を患っている哺乳動物に対して、骨粗鬆症治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含むことによる上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の骨切術骨量減少を治療する方法であって、骨切術を受けて骨を完全に修復された哺乳動物に対して、治療的有効量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。一つの態様において、式I化合物は、骨切術の部位に局所投与される。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の歯槽骨量減少を治療する方法であって、歯槽骨量減少を患っている哺乳動物に対して、歯槽骨量減少治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

10

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の歯周炎に関係した骨量減少を治療する方法であって、歯周炎に関係した骨量減少を患っている哺乳動物に対して、歯周炎に関係した骨量減少治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、哺乳動物の小児期特発性骨量減少を治療する方法であって、小児期特発性骨量減少を患っている小児に対して、小児期特発性骨量減少治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

20

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物のグルココルチコイドに誘発された骨粗鬆症、甲状腺機能亢進症に誘発された骨粗鬆症、固定に誘発された骨粗鬆症、ヘパリンに誘発された骨粗鬆症または免疫抑制剤に誘発された骨粗鬆症を含む「二次的骨粗鬆症」を治療する方法であって、「二次的骨粗鬆症」を患っている哺乳動物に対して、「二次的骨粗鬆症」治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物のグルココルチコイドに誘発された骨粗鬆症を治療する方法であって、グルココルチコイドに誘発された骨粗鬆症を患っている哺乳動物に対して、グルココルチコイドに誘発された骨粗鬆症治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

30

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の甲状腺機能亢進症に誘発された骨粗鬆症を治療する方法であって、甲状腺機能亢進症に誘発された骨粗鬆症を患っている哺乳動物に対して、甲状腺機能亢進症に誘発された骨粗鬆症治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の固定に誘発された骨粗鬆症を治療する方法であって、固定に誘発された骨粗鬆症を患っている哺乳動物に対して、固定に誘発された骨粗鬆症治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

40

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物のヘパリンに誘発された骨粗鬆症を治療する方法であって、ヘパリンに誘発された骨粗鬆症を患っている哺乳動物に対して、ヘパリンに誘発された骨粗鬆症治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の免疫抑制剤に誘発された骨粗鬆症を治療する方法であって、免疫抑制剤に誘発された骨粗鬆症を患っている哺乳動物に対して、免疫抑制剤に誘発された骨粗鬆症治療量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の骨折を治療する方法であって、骨折している哺乳動物に対して、骨折治療量の式I化合物またはその薬学的に許容し

50

うる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。骨折の治療に関する本発明の一つの態様において、式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグは、骨折の部位に対して局所投与される。本発明のもう一つの態様において、式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグは全身投与される。本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の顔面再構成または上顎再構成または下顎再構成後の骨組織治癒を促進する方法であって、顔面再構成または上顎再構成または下顎再構成を受けた哺乳動物に対して、骨組織増強量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。この方法の一つの態様において、式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグは、骨組織再構成の部位に対して局所投与される。

10

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物のプロテアーゼ内部成長を誘導する方法であって、哺乳動物に対して、治療的有効量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の脊椎骨結合を誘導する方法であって、脊椎骨結合の手術を受けた哺乳動物に対して、治療的有効量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の長骨伸長を促進する方法であって、不十分な寸法の長骨を患っている哺乳動物に対して、長骨増加性量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

20

本発明のなおもう一つの態様は、(ヒトを含めた)哺乳動物の骨移植片に代わる使用方法であって、哺乳動物に対して治療的有効量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。この方法の一つの態様において、式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグは、骨移植片の部位に対して局所投与される。更に、骨移植片が必要とされる場合、一定量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを骨移植片の部位に対して与えて、骨組織を回復させることができる。

好ましい用量は、式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ約0.001~100mg/kg/日である。特に好ましい用量は、式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグ約0.01~10mg/kg/日である。

30

本発明は、更に、治療的有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物に関する。

本発明は、更に、骨質量の増加のための医薬組成物であって、骨質量増加性量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、(ヒトを含めた)哺乳動物の低骨質量を示す状態の治療のための医薬組成物であって、低骨質量状態治療量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、(ヒトを含めた)哺乳動物の骨粗鬆症、骨折、骨切術、歯周炎に関係した骨量減少、骨移植代用またはプロテアーゼ内部成長の治療のための医薬組成物であって、治療的有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

40

本発明は、更に、(ヒトを含めた)哺乳動物のグルココルチコイドに誘発された骨粗鬆症、甲状腺機能亢進症に誘発された骨粗鬆症、固定に誘発された骨粗鬆症、ヘパリンに誘発された骨粗鬆症または免疫抑制剤に誘発された骨粗鬆症を含む「二次的骨粗鬆症」の治療のための医薬組成物であって、「二次的骨粗鬆症」治療量の式Iの化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、(ヒトを含めた)哺乳動物の骨粗鬆症の治療のための医薬組成物であっ

50

て、骨粗鬆症治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の骨折治癒を促進するための医薬組成物であって、骨折治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の骨切術骨量減少の治療のための医薬組成物であって、骨切術骨量減少治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の歯槽骨量減少の治療のための医薬組成物であって、歯槽骨量減少治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

10

本発明は、更に、小児の小児期特発性骨量減少の治療のための医薬組成物であって、小児期特発性骨量減少治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の顔面再構成または上顎再構成または下顎再構成後の骨組織治癒の増加のための医薬組成物であって、骨組織治癒治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の歯周炎に関係した骨量減少の治療のための医薬組成物であって、歯周炎に関係した骨量減少治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

20

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物のプロテアーゼ内部成長の治療のための医薬組成物であって、プロテアーゼ内部成長治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の脊椎骨結合を誘導するための医薬組成物であって、治療の有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の長骨伸長の増加のための医薬組成物であって、長骨質量増加治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

30

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物のグルコルチコイドに誘発された骨粗鬆症の治療のための医薬組成物であって、グルコルチコイドに誘発された骨粗鬆症治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の甲状腺機能亢進症に誘発された骨粗鬆症の治療のための医薬組成物であって、甲状腺機能亢進症に誘発された骨粗鬆症治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

40

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の固定に誘発された骨粗鬆症の治療のための医薬組成物であって、固定に誘発された骨粗鬆症治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物のヘパリンに誘発された骨粗鬆症の治療のための医薬組成物であって、ヘパリンに誘発された骨粗鬆症治療量の式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明は、更に、（ヒトを含めた）哺乳動物の免疫抑制剤に誘発された骨粗鬆症の治療のための医薬組成物であって、免疫抑制剤に誘発された骨粗鬆症治療量の式 I の化合物また

50

はその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む上記医薬組成物に関する。

本発明のなおもう一つの態様は、式 I 化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび下記の他の化合物の組合せに関する。

本発明のなおもう一つの態様は、式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび抗吸収薬を含む医薬組成物、および哺乳動物（例えば、ヒト、特に女性）の骨粗鬆症を含めた低骨質量を示す状態の治療（例えば、予防）のためのこのような組成物の使用または他の骨質量増加用途のためのこのような組成物の使用に関する。

本発明の組合せは、治療的有効量の第一化合物であって、式 I 化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグである第一化合物；および治療的有効量の第二化合物であって、エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストまたはビスホスホネートなどの抗吸収薬である第二化合物を含む。

好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、ドロロキシフェン、ラロキシフェン、タモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トレミフェン、セントクロマン、レボルメロキシフェン、イドキシフェン、6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-ベンジル]-ナフタレン-2-オール、{4-[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル]-メタノン、シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

シス-1-[6-ピロロジノエトキシ-3-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン；

1-(4-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；および

1-(4-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン並びにそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

特に好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、ドロロキシフェン；

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

シス-1-[6-ピロロジノエトキシ-3-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン；

1-(4-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール；

1-(4-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

10

20

30

40

50

好ましいビスホスホネートには、ティルドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸、エチドロン酸、クロドロン酸およびパミドロン酸並びにそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

本発明のもう一つの態様は、低骨質量を示している哺乳動物を治療する方法であって、低骨質量を示す状態を有する哺乳動物に対して、

a. 治療的有效量の第一化合物であって、式 I 化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグである第一化合物；および

b. 治療的有效量の第二化合物であって、エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストまたはビスホスホネートなどの抗吸収薬である第二化合物

を投与することを含む上記方法である。

10

このような組成物および方法は、他の骨質量増加用途にも用いることができる。

この方法において好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、ドロロキシフェン、ラロキシフェン、タモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トレミフェン、セントクロマン、レボルメロキシフェン、イドキシフェン、6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-ベンジル]-ナフトレン-2-オール、{4-[2-(2-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル]-メタノン、

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

20

(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

シス-1-[6-ピロロジノエトキシ-3-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフトレン；

1-(4-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

30

1-(4-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

特に好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、ドロロキシフェン；

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

40

シス-1-[6-ピロロジノエトキシ-3-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフトレン；

1-(4-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

1-(4-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンおよびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

好ましいビスホスホネートには、ティルドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リ

50

セドロン酸、エチドロン酸、クロドロン酸およびパミドロン酸並びにそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

この方法の好ましい態様は、低骨質量を示す状態が骨粗鬆症である場合である。

この方法のもう一つ好ましい態様は、第一化合物および第二化合物をほぼ同時に投与する場合である。

この方法のもう一つ好ましい態様は、第一化合物を約1週間～約3年間投与する場合である。

場合により、第一化合物の投与後約3か月間～約3年間、第一化合物をこの約3か月間～約3年間の第二期間中に投与することなく、エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストである第二化合物の投与を行う。

或いは、第一化合物の投与後約3年間の期間、第一化合物をこの約3年間の期間中に投与することなく、エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストである第二化合物の投与を行う。

本発明のもう一つの態様は、

a. 第一単位剤形の治療的有効量の式I化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体；

b. 第二単位剤形の治療的有効量のエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストまたはビスホスホネートなどの抗吸収薬および薬学的に許容しうる担体；および

c. これら第一および第二剤形を含有する容器手段

を含むキットである。

このキットにおいて好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、ドロロキシフェン、ラロキシフェン、タモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トレミフェン、セントクロマン、レボルメロキシフェン、イドキシフェン、6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-ベンジル]-ナフトレン-2-オール、{4-[2-(2-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル]-メタノン、

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

シス-1-[6-ピロロジノエトキシ-3-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフトレン；

1-(4-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

1-(4-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

特に好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、ドロロキシフェン；

シス-6-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフトレン-2-オール；

シス-1-[6-ピロロジノエトキシ-3-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン ;
 1 - (4 - ピロリジノエトキシフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン ;
 シス - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール ;
 1 - (4 - ピロリジノールエトキシフェニル) - 2 - フェニル - 6 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン ; およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

好ましいビスホスホネートには、ティルドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、エチドロロン酸、クロドロロン酸およびパミドロロン酸並びにそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。 10

本発明のなおもう一つの態様は、式 I の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび別の骨同化作用薬（他の骨同化作用薬は、別の式 I 化合物であってよいが）を含む医薬組成物、および哺乳動物（例えば、ヒト、特に女性）の骨粗鬆症を含めた低骨質量を示す状態の治療のためのこのような組成物の使用または他の骨質量増加用途のためのこのような組成物の使用に関する。

この組合せは、治療的有効量の第一化合物であって、式 I 化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグである第一化合物；および治療的有効量の第二化合物であって、別の骨同化作用薬である第二化合物を含む。

好ましい骨同化作用薬には、IGF - 1 であって、IGF - 1 結合タンパク質 3 を含んでいてよいもの、プロスタグランジン、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、フッ化ナトリウム、上皮小体ホルモン（PTH）、上皮小体ホルモンの活性フラグメント、上皮小体ホルモン関連ペプチド、および上皮小体ホルモン関連ペプチドの活性フラグメントおよび類似体、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進薬並びにそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。 20

本発明のもう一つの態様は、低骨質量を示している哺乳動物を治療する方法であって、低骨質量を示す状態を有する哺乳動物に対して、

a . 治療的有効量の第一化合物であって、式 I 化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグである第一化合物；および

b . 治療的有効量の第二化合物であって、式 I 化合物以外の別の骨同化作用薬である第二化合物 30

を投与することを含む上記方法である。

このような組成物および方法は、他の骨質量増加用途にも用いることができる。

好ましい骨同化作用薬には、IGF - 1 であって、IGF - 1 結合タンパク質 3 を含んでいてよいもの、プロスタグランジン、プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニスト、フッ化ナトリウム、上皮小体ホルモン（PTH）、上記小体ホルモンの活性フラグメント、上皮小体ホルモン関連ペプチド、および上皮小体ホルモン関連ペプチドの活性フラグメントおよび類似体、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進薬並びにそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

この方法の好ましい態様は、低骨質量を示す状態が骨粗鬆症である場合である。 40

この方法のもう一つ好ましい態様は、第一化合物および第二化合物をほぼ同時に投与する場合である。

本発明のもう一つの態様は、

a . 第一単位剤形の治療的有効量の式 I 化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体；

b . 治療的有効量の第二化合物であって、式 I 化合物以外の別の骨同化作用薬である第二化合物；および

c . これら第一および第二剤形を含有する容器手段を含むキットである。

好ましい骨同化作用薬には、IGF - 1 であって、IGF - 1 結合タンパク質 3 を含んで 50

いてよいもの、プロスタグランジン、プロスタグランジンアゴニスト・アンタゴニスト、フッ化ナトリウム、上皮小体ホルモン (PTH)、上皮小体ホルモンの活性フラグメント、上皮小体ホルモン関連ペプチド、および上皮小体ホルモン関連ペプチドの活性フラグメントおよび類似体、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進薬並びにそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

T 2 グループと称する好ましい化合物の群は、上に示された式 I

[式中、B は N であり；

A は、(C₁ - C₃) アルキルスルホニルであり；

Q は、- (C₃ - C₅) アルキレン - O - (C₁ - C₃) アルキレン -、

- (C₅ - C₇) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₅ - C₇) アルキレン -、

- (C₂ - C₄) アルキレン - X -、

- (CH₂) - メタフェニレン - O - (CH₂) - であって、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロで独立して一または二置換されていてよいもの、または

- (CH₂) - メタフェニレン - (CH₂) - であって、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロで独立して一または二置換されていてよいものであり；

M は、- Ar¹ - V - Ar² または - Ar¹ - O - Ar² であり；

V は、結合または - CH₂ - であり；

Z は、カルボキシル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルまたはテトラゾリルであり；

X は、チエニル、チアゾリル、またはフラニルであり；

K はメチレンであり；

Ar¹ は、フェニル、(C₅ - C₇) シクロアルキル、フラニル、チエニル、チアゾリルまたはピリジルであり；

Ar³ は、(C₅ - C₇) シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、トリアゾリルまたはピラゾリルであり；

R¹ は、クロロ、フルオロ、(C₁ - C₄) アルキルまたは (C₁ - C₄) アルコキシであり、この (C₁ - C₄) アルキルおよび (C₁ - C₄) アルコキシは、ヒドロキシまたはフルオロで独立して一、二または三置換されていてよく；そして

R² および R³ は、それぞれ独立して、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロである]

を有する化合物を含有する。

U 2 グループと称する、T 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - (CH₂) - メタフェニレン - (CH₂) - であり、

M が - Ar¹ - Ar² であり、

Ar¹ がフェニルであり；

Ar² が、(C₅ - C₇) シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり、この Ar² は、R¹ または R² で独立して一または二置換されていてよく；

R¹ が、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシであり；そして

R² が、メトキシ、クロロまたはフルオロである化合物を含有する。

V 2 グループと称する、T 2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

Q が - (CH₂) - メタフェニレン - O - (CH₂) - であり、

M が - Ar¹ - Ar² であり、

Ar¹ がフェニルであり；

Ar² が、(C₅ - C₇) シクロアルキル、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、

10

20

30

40

50

ピリミジル、オキサゾリル、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニルまたはピラゾリルであり、この Ar^2 は、 R^1 または R^2 で独立して一または二置換されていてよく；

R^1 が、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシであり；そして

R^2 が、メトキシ、クロロまたはフルオロである化合物を含有する。

U2 グループの化合物の特に好ましい化合物は、

A がメチルスルホニルであり；

Z がカルボキシルであり；そして

M が 4 - (シクロヘキシル) フェニルである化合物である。

10

U2 グループの化合物の特に好ましい化合物は、

A がメチルスルホニルであり；

Z がカルボキシルであり；そして

M が 4 - (チアゾール - 2 - イル) フェニルである化合物である。

U2 グループの化合物の特に好ましい化合物は、

A がメチルスルホニルであり；

Z がカルボキシルであり；そして

M が 4 - (ピラジン - 2 - イル) フェニルである化合物である。

U2 グループの中で特に好ましい化合物は、

a . (3 - { [(4 - シクロヘキシルベンジル) - メタンズルホニルアミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸；

20

b . (3 - { [メタンズルホニル - (4 - チアゾール - 2 - イルベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸；または

c . (3 - { [メタンズルホニル - (4 - ピラジン - 2 - イルベンジル) - アミノ] - メチル } フェニル) - 酢酸である。

W2 グループと称する好ましい化合物の群は、上に示された式 I

[式中、B は N であり；

A は ($C_1 - C_3$) アルキルスルホニルであり；

Q は - ($C_2 - C_4$) アルキレン - X - であり；

X は、チアゾリルまたはフラニルであり、このチアゾリルまたはフラニルは、メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシで独立して一または二置換されていてよく；

30

K は、オキシエチレンまたはプロピレンであり、このプロピレンは、モノ不飽和であってよく；

M は - Ar であり、この - Ar は、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジル、イミダゾリル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチルまたはシクロヘプチルであり；

R^1 は、ハロ、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_7$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_1 - C_7$) アルカノイルまたは($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキルであり、この ($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_7$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、($C_1 - C_7$) アルカノイルまたは($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキルは、ヒドロキシ、フルオロまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；そして

40

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロまたはフルオロである]

を有する化合物を含有する。

X2 グループと称する、W2 グループの化合物の中で好ましい化合物の群は、

A がメチルスルホニルであり；

Z が、カルボキシルまたは ($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニルであり；

Q が - プロピレン - X であり；

50

X がチアゾリルであり；

K が、オキシエチレンまたはプロピレンであり；

M が、フルオロ、クロロ、メトキシ、メチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルで独立して一または二置換されていてよいフェニルである化合物を含有する。

X 2 グループの化合物の特に好ましい化合物は、

Z がカルボキシルであり；

K がプロピレンであり；そして

M が 3 - (クロロ) フェニルである化合物である。

X 2 グループの化合物の特に好ましい化合物は、

Z がカルボキシルであり；

K がオキシエチレンであり；そして

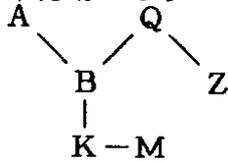
M が 3, 5 - ジクロロフェニルである化合物である。

X 2 グループの中で特に好ましい化合物は、

a . 2 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - エチル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸；または

b . 2 - (3 - { [3 - (3 - クロロフェニル) - プロピル] - メタンスルホニルアミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸である。

本発明のもう一つの態様は、式 I A



式 I A

[式中、(i) :

B は N であり；

A は (C₁ - C₆) アルキルスルホニル、(C₃ - C₇) シクロアルキルスルホニル、(C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキルスルホニルであり、これら A 残基は、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) アルキルまたはハロで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく；

Q は、- (C₂ - C₆) アルキレン - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、
 - (C₃ - C₈) アルキレン - であって、フルオロまたは (C₁ - C₄) アルキルから独立して選択される最大 4 個までの置換基で置換されていてよい - (C₃ - C₈) アルキレン - 、

- X - (C₁ - C₅) アルキレン - 、

- (C₁ - C₅) アルキレン - X - 、

- (C₁ - C₃) アルキレン - X - (C₁ - C₃) アルキレン - 、

- (C₂ - C₄) アルキレン - W - X - (C₀ - C₃) アルキレン - 、

- (C₀ - C₄) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、

- (C₂ - C₅) アルキレン - W - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、但し、2 個の W の存在は互いに独立している、

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - 、

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - (C₀ - C₅) アルキレン - 、

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₀ - C₂) アルキレン - X - W - (C₁ - C₃) アルキレン - 、

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - (C₁ - C₄) アルキレン - または

- (C₁ - C₄) アルキレンエチニレン - X - (C₀ - C₃) アルキレン - であり；

W は、オキシ、チオ、スルフィノ、スルホニル、アミノスルホニル、- モノ - N - (C₁ - C₄) アルキレンアミノスルホニル - 、スルホニルアミノ、N - (C₁ - C₄) アルキレ

10

20

30

40

50

ンスルホニルアミノ、カルボキサミド、N - (C₁ - C₄) アルキレンカルボキサミド、カルボキサミドオキシ、N - (C₁ - C₄) アルキレンカルボキサミドオキシ、カルバモイル、-モノ-N - (C₁ - C₄) アルキレンカルバモイル、カルバモイルオキシまたは-モノ-N - (C₁ - C₄) アルキレンカルバモイルオキシであり、これらWアルキル基は、1 ~ 3個のフッ素で炭素上に置換されていてよく；

Xは、5員または6員芳香環であって、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有してよく；この環は、八口、(C₁ - C₃) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) アルコキシまたはカルバモイルで独立して一または二置換されていてよく；

Zは、カルボキシル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、(C₁ - C₄) アルキルスルホニルカルバモイルまたはフェニルスルホニルカルバモイルであり；

Kは、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、チオ(C₁ - C₄) アルキレンまたはオキシ(C₁ - C₄) アルキレンであり、この(C₁ - C₈) アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてここにおいて、Kは、フルオロ、メチルまたはクロロで独立して一、二または三置換されていてよく；

Mは、-Ar、-Ar¹-V-Ar²、-Ar¹-S-Ar²、-Ar¹-O-Ar²、-Ar¹-S-(C₁-C₃)-Ar²、-Ar¹-(C₁-C₃)-S-Ar²または-Ar¹-(C₁-C₃)-S-(C₁-C₃)-Ar²であり、ここにおいて、Ar、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5 ~ 8員環であって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を有してよく、または独立して得られた2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員環から成る二環式環であって、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を有してよく；

これらAr、Ar¹およびAr²残基は、その残基が単環式である場合は1個の環上、または残基が二環式である場合は1個の若しくは両方の環上の炭素、窒素または硫黄上に、R¹、R²およびR³から独立して選択される最大3個までの置換基で置換されていてよく、ここにおいて、R¹、R²およびR³は、オキソ、ヒドロキシ、ニトロ、八口、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルコキシ(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₇) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₄) アルカノイル、ホルミル、(C₁ - C₈) アルカノイル、(C₁ - C₆) アルカノイル(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₄) アルカノイルアミノ、(C₁ - C₄) アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、(C₁ - C₄) アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ-N - 若しくはジ-N、N - (C₁ - C₄) アルキルアミノ、カルバモイル、モノ-N - 若しくはジ-N、N - (C₁ - C₄) アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₁ - C₆) アルキルスルフィニル、(C₁ - C₄) アルキルスルホニルまたはモノ-N - 若しくはジ-N、N - (C₁ - C₄) アルキルアミノスルフィニルであり；

R¹、R²およびR³は、八口またはヒドロキシで独立して炭素上に一、二または三置換されていてよく；そして

Vは、結合、またはモノ不飽和であってよく、ヒドロキシ若しくはフルオロで独立して一若しくは二置換されていてよい(C₁ - C₃) アルキレンであり、

但し、Kが(C₂ - C₄) アルキレンであり、MがArであり、そしてArがシクロペント-1-イル、シクロヘクス-1-イル、シクロヘプト-1-イルまたはシクロオクト-1-イルである場合、この(C₅ - C₈) シクロアルキル置換基はその一つの位置にヒドロキシで置換されていないという条件付きである；かまたは

(ii)：

BはNであり；

Aは、(C₁ - C₆) アルカノイルまたは(C₃ - C₇) シクロアルキル(C₁ - C₆) アルカノイルであり、これらA残基は、ヒドロキシまたは八口で独立して炭素上に一、二または

10

20

30

40

50

三置換されていてよく；

Qは、 $-(C_2 - C_6)$ アルキレン-W- $(C_1 - C_3)$ アルキレン-、
 $-(C_4 - C_8)$ アルキレン-であって、フルオロまたは $(C_1 - C_4)$ アルキルから独立して
 選択される最大4個までの置換基で置換されていてよい- $(C_4 - C_8)$ アルキレン-、
 $-X-(C_2 - C_5)$ アルキレン-、
 $-(C_1 - C_5)$ アルキレン-X-、
 $-(C_1 - C_3)$ アルキレン-X- $(C_1 - C_3)$ アルキレン-、
 $-(C_2 - C_4)$ アルキレン-W-X $(C_0 - C_3)$ アルキレン-、
 $-(C_0 - C_4)$ アルキレン-X-W- $(C_1 - C_3)$ アルキレン-、
 $-(C_2 - C_5)$ アルキレン-W-X-W- $(C_1 - C_3)$ アルキレン-、但し、2個のWの
 存在は互いに独立している、
 $-(C_1 - C_4)$ アルキレンエテニレン- $(C_1 - C_4)$ アルキレン-、
 $-(C_1 - C_4)$ アルキレンエテニレン- $(C_0 - C_2)$ アルキレン-X- $(C_0 - C_5)$ アル
 キレン-、
 $-(C_1 - C_4)$ アルキレンエテニレン- $(C_0 - C_2)$ アルキレン-X-W- $(C_1 - C_3)$
 アルキレン-、
 $-(C_1 - C_4)$ アルキレンエチニレン- $(C_1 - C_4)$ アルキレン-または
 $-(C_1 - C_4)$ アルキレンエチニレン-X- $(C_0 - C_3)$ アルキレン-であり；

Wは、オキシ、チオ、スルフィノ、スルホニル、アミノスルホニル、-モノ-N- $(C_1$
 $-C_4)$ アルキレンアミノスルホニル-、スルホニルアミノ、N- $(C_1 - C_4)$ アルキレン
 スルホニルアミノ、カルボキサミド、N- $(C_1 - C_4)$ アルキレンカルボキサミド、カル
 ボキサミドオキシ、N- $(C_1 - C_4)$ アルキレンカルボキサミドオキシ、カルバモイル
 、-モノ-N- $(C_1 - C_4)$ アルキレンカルバモイル、カルバモイルオキシまたは-モノ
 -N- $(C_1 - C_4)$ アルキレンカルバモイルオキシであり、これらWアルキル基は、1~
 3個のフッ素で炭素上に置換されていてよく；

Xは、5員または6員芳香環であって、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1
 個または2個のヘテロ原子を有してよく；この環は、八口、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、トリ
 フルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、ヒドロキシル、
 $(C_1 - C_4)$ アルコキシまたはカルバモイルで独立して—または二置換されていてよく；
 Zは、カルボキシル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、テトラゾリル、1, 2, 4-
 オキサジアゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル
 スルホニルカルバモイルまたはフェニルスルホニルカルバモイルであり；

Kは、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、チオ $(C_1 - C_4)$ アルキレンまたはオキシ $(C_1 - C_4)$
 アルキレンであり、この $(C_1 - C_8)$ アルキレンは、モノ不飽和であってよく、そしてこ
 こにおいて、Kは、フルオロ、メチルまたはクロロで独立して—、二または三置換されて
 いてよく；

Mは、-Ar、-Ar¹-V-Ar²、-Ar¹-S-Ar²、-Ar¹-O-Ar²、-Ar¹-
 S- $(C_1 - C_3)$ -Ar²-、Ar¹- $(C_1 - C_3)$ -S-Ar²-または-Ar¹-
 $(C_1 - C_3)$ -S- $(C_1 - C_3)$ -Ar²であり、ここにおいて、Ar、Ar¹およびAr²
 は、それぞれ独立して、部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5~8員環であって、酸
 素、硫黄および窒素から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有してよく、または
 独立して得られた2個の縮合した部分飽和、完全飽和または完全不飽和の5員または6員
 環から成る二環式環であって、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1~4個の
 ヘテロ原子を有してよく；

これらAr、Ar¹およびAr²残基は、その残基が単環式である場合は1個の環上、また
 は残基が二環式である場合は1個の若しくは両方の環上の炭素、窒素、硫黄上に、R¹、
 R²およびR³から独立して選択される最大3個までの置換基で置換されていてよく、ここ
 において、R¹、R²およびR³は、オキソ、H、ヒドロキシル、ニトロ、八口、 $(C_1 - C_6)$
 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ
 カルボニル、 $(C_1 - C_7)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロ

アルキル ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルカノイル、ホルミル、($C_1 - C_8$) アルカノイル、($C_1 - C_6$) アルカノイル ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルカノイルアミノ、($C_1 - C_4$) アルコキシカルボニルアミノ、スルホンアミド、($C_1 - C_4$) アルキルスルホンアミド、アミノ、モノ - N - 若しくはジ - N、N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ、カルバモイル、モノ - N - 若しくはジ - N、N - ($C_1 - C_4$) アルキルカルバモイル、シアノ、チオール、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、($C_1 - C_6$) アルキルスルフィニル、($C_1 - C_4$) アルキルスルホニルまたはモノ - N - 若しくはジ - N、N - ($C_1 - C_4$) アルキルアミノスルフィニルであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、ハロまたはヒドロキシで独立して炭素上に一、二または三置換されていく；そして

V は、結合、またはモノ不飽和であってよく、ヒドロキシ若しくはフルオロで独立して一若しくは二置換されていく ($C_1 - C_3$) アルキレンであり、

但し、K が ($C_2 - C_4$) アルキレンであり、M が Ar であり、そして Ar がシクロペンタ - 1 - イル、シクロヘキサ - 1 - イル、シクロヘプト - 1 - イルまたはシクロオクト - 1 - イルである場合、この ($C_5 - C_8$) シクロアルキル置換基はその一つの位置にヒドロキシで置換されていないという条件付きであり、そして

6 - [(3 - フェニルプロピル) - (2 - プロピルペンタノイル) - アミノ] - ヘキサ酸およびそのエチルエステルは含まれないという条件付きである] を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグに関する。

本発明のなもう一つの態様は、

治療的有効量の式 I A の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび治療的有効量の 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - フェノキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - 若しくはその薬学的に許容しうる塩または 3 - [4 - (1, 2 - ジフェニルプト - 1 - エニル) - フェニル] - アクリル酸若しくはその薬学的に許容しうる塩を含む医薬組成物に関する。

本発明のなもう一つの態様は、低骨質量を示す状態を有する哺乳動物を治療する方法であって、この哺乳動物に対して、

治療的有効量の式 I A の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび治療的有効量の 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - フェノキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - オール若しくはその薬学的に許容しうる塩または 3 - [4 - (1, 2 - ジフェニルプト - 1 - エニル) - フェニル] - アクリル酸若しくはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなもう一つの態様は、

第一単位剤形の治療的有効量の式 I A の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体；

第二単位剤形の治療的有効量の 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) - フェノキシ] - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - オール若しくはその薬学的に許容しうる塩または 3 - [4 - (1, 2 - ジフェニルプト - 1 - エニル) - フェニル] - アクリル酸若しくはその薬学的に許容しうる塩および薬学的に許容しうる担体；および

これら第一および第二剤形を含有するための容器手段を含むキットに関する。

本発明のなもう一つの態様は、腎再生を必要とする哺乳動物を治療する方法であって、この哺乳動物に対して治療的有効量の式 I A の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなもう一つの態様は、低骨質量を示す状態を有する哺乳動物を治療する方法であって、この哺乳動物に対して治療的有効量の式 I A の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

本発明のなもう一つの態様は、治療的有効量の式 I A の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物に関する

10

20

30

40

50

。本発明のなもう一つの態様は、哺乳動物の眼内圧を低下させる方法であって、危急の哺乳動物に対して治療的有効量の式 I A の化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグを投与することを含む上記方法に関する。

“低い骨質量を生じる状態”という句は、世界保健機関による基準“骨折リスクの評価と閉経後骨粗しょう症のスクリーニングへのその応用(1994)、世界保健機関研究グループの報告、世界保健機関テクニカルシリーズ843 (Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994), Report of World Health Organization Study Group, World Health Organization Technical Series 843)”に定められる年齢別正常値より骨質量水準が低い状態を表す。“低い骨質量を生じる状態”に含まれるのは、一次および二次骨粗しょう症である。二次骨粗しょう症にはグルココルチコイド誘発性骨粗しょう症、甲状腺機能亢進症誘発性骨粗しょう症、免疫化誘発性骨粗しょう症、ヘパリン誘発性骨粗しょう症および免疫抑制誘発性骨粗しょう症が含まれる。歯周疾患、歯槽骨損失、骨切り術および小児特発性骨損失も含まれる。“低い骨質量を生じる状態”には、骨粗しょう症の長期合併症、たとえば脊椎の弯曲、身長低下および補てつ術も含まれる。

“低い骨質量を生じる状態”という句は、骨粗しょう症を含めた前記疾患を発症する機会が平均より有意に高いことが知られている哺乳動物(たとえば閉経後の女性、60歳過ぎの男性)をも表す。

骨質量を増加または増大させる他の用途には、骨折治癒速度の増大、骨移植成功率の増大、顔面再形成もしくは上顎骨再形成もしくは下顎骨再形成後の骨治癒、プロテーゼ内増殖、脊椎骨結合、または長骨伸長が含まれる。

骨質量という用語が実際には単位面積当たりの骨質量を表し、時には(厳密に適正ではないが)骨無機質密度と呼ばれることもあるのは、当業者に自明であろう。

本明細書で用いる“処置すること”、“処置する”または“処置”という用語には、防止(たとえば予防)および軽減処置が含まれる。

“薬剤学的に許容しうる”とは、キャリアー、希釈剤、賦形剤および/または塩が配合物の他の成分と相溶性であり、かつそのレシピエントに対し有害でないことを意味する。

“プロドラッグ”という表現は、薬物前駆物質であって投与後にインビボで何らかの化学的または生理学的プロセスによりその薬物を放出する(たとえばプロドラッグが生理的pHに置かれた際に、または酵素作用により、目的薬物の形に変換される)化合物を表す。たとえばプロドラッグは開裂して遊離酸を放出する。そのような式 I の化合物の加水分解性エステル形成残基には、Z部分が独立してカルボキシルであり、その遊離水素が下記のもので置換された置換基が含まれる(これらに限定されない): (C₁~C₄)アルキル、(C₂~C₇)アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクtonニル、-ブチロラクton-4-イル、ジ-N,N-(C₁~C₂)アルキルアミノ(C₂~C₃)アルキル(たとえばb-ジメチルアミノエチル)、カルバモイル-(C₁~C₂)アルキル、N,N-ジ(C₁~C₂)アルキルカルバモイル-(C₁~C₂)アルキル、およびピペリジノ-、ピロリジノ-またはモルホリノ(C₂~C₃)アルキル。

独立して酸素、窒素および硫黄から選択される異種原子1または2個を有してもよい5~6員芳香環(すなわちX環)の例は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピ

10

20

30

40

50

リジニル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルである。

独立して酸素、硫黄および窒素から選択される異種原子 1 ~ 4 個を有してもよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和 5 ~ 8 員環 (すなわち Ar、Ar¹および Ar²) の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブヘプル、シクロオクチルおよびフェニルである。さらに 5 員環の例は、フリル、チエニル、2 H - ピロリル、3 H - ピロリル、ピロリル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、ピロリジニル、1, 3 - ジオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、2 H - イミダゾリル、2 - イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、2 - ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 2 - ジチオイル、1, 3 - ジチオイル、3 H - 1, 2 - オキサチオリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジ

10

アゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 3, 4 - オキサトリアゾリル、1, 2, 3, 5 - オキサトリアゾリル、3 H - 1, 2, 3 - ジオキサゾリル、1, 2, 4 - ジオキサゾリル、1, 3, 2 - ジオキサゾリル、1, 3, 4 - ジオキサゾリル、5 H - 1, 2, 5 - オキサチアゾリルおよび 1, 3 - オキサチオリルである。

さらに 6 員環の例は、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ピリジニル、ピペリジニル、1, 2 - ジオキシニル、1, 3 - ジオキシニル、1, 4 - ジオキサニル、モルホリニル、1, 4 - ジチアニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリチアニル、4 H - 1, 2 - オキサジニル、2 H - 1, 3 - オキサジニル、6 H - 1, 3 - オキサジニル、6 H - 1, 2 - オキサジニル、1, 4 - オキサジニル、2 H - 1, 2 - オキサジニル、4 H - 1, 4 - オキサジニル、1, 2, 5 - オキサチアジニル、1, 4 - オキサジニル、o - イソオキサジニル、p - イソオキサジニル、1, 2, 5 - オキサチアジニル、1, 2, 6 - オキサチアジニル、1, 4, 2 - オキサジアジニルおよび 1, 3, 5, 2 - オキサジアジニルである。

20

さらに 7 員環の例は、アゼピニル、オキセピニル、チエピニルおよび 1, 2, 4 - ジアゼピニルである。

さらに 8 員環の例は、シクロオクチル、シクロオクテニルおよびシクロオクタジエニルである。

独立して窒素、硫黄および酸素から選択される異種原子 1 ~ 4 個を有してもよい部分飽和、完全飽和または完全不飽和 5 または 6 員環が独立して 2 個縮合したものからなる二環式環の例は、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、3 H - インドリル、1 H - イソインドリル、インドリニル、シクロペンタ (b) ピリジニル、ピラノ (3, 4 - b) ピロリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ (b) チエニル、ベンゾ (c) チエニル、1 H - インダゾリル、インドオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、アントラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、4 H - キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8 - ナフチルジニル、プテリジニル、インデニル、イソインデニル、ナフチル、テトラリニル、デカリニル、2 H - 1 - ベンゾピラニル、ピリド (3, 4 - b) ピリジニル、ピリド (3, 2 - b) ピリジニル、ピリド (4, 3 - b) ピリジニル、2 H - 1, 3 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニル、1 H - 2, 3 - ベンゾオキサジニル、4 H - 3, 1 - ベンゾオキサジニル、2 H - 1, 2 - ベンゾオキサジニルおよび 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジニルである。

30

40

アルキレンとは、末端炭素それぞれから水素原子 1 個を除去した飽和炭化水素 (直鎖または分枝鎖) を意味する。そのような基 (表示した長さが具体例を包含するものとする) の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレンである。

ハ口とは、クロ口、プロモ、ヨードまたはフルオロを意味する。

アルキルとは、直鎖飽和炭化水素または分枝鎖飽和炭化水素を意味する。そのようなアルキル基 (表示した長さが具体例を包含するものとする) の例は、メチル、エチル、プロピ

50

ル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチルおよびオクチルである。

アルコキシとは、オキシを介して結合した直鎖飽和アルキルまたは分枝鎖飽和アルキルを意味する。そのようなアルキル基（表示した長さが具体例を包含するものとする）の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、t-ペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシおよびオクトキシである。

本明細書で用いるモノ-N-またはジ-N, N-(C₁~C_x)アルキル...という用語は、ジ-N, N-(C₁~C_x)アルキル...の場合、(C₁~C_x)アルキル部分が独立して

10

選択されるものを表す(xは整数を表す)。
別途明記しない限り、前記に定義した“M”部分は置換されていてもよい(たとえば下位または従属請求項にR¹などの置換基を単に挙げた場合には、M部分がR¹で置換されていると述べない限り、Mは常にR¹で置換されているわけではない)。

炭素環部分または複素環部分が、表示された基体に具体的な連結点の明記なしに種々の環原子を介して結合その他の形で連結している場合、炭素原子またはたとえば3価窒素原子のいずれを介したものでも可能な点すべてを含むを解釈すべきである。たとえば“ピリジル”という用語は2-、3-または4-ピリジルを意味し、“チエニル”という用語は2-または3-チエニルを意味する、などである。

“薬剤学的に許容しうる”という表現は、クロリド、プロミド、ヨーゾド、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩および4-トルエンスルホン酸塩などのアニオンを含有する無毒性アニオン塩を表す(これらに限定されない)。この表現は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムまたはプロトン化ベンザチン(N, N-ジベンジルエチレンジアミン)、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン(N-メチルグルカミン)、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)、ピペラジンまたはトロメタミン(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール)などの無毒性アニオンの塩をも表す(これらに限定されない)。

20

本明細書で用いる“反応不活性溶媒”および“不活性溶媒”という表現は、目的生成物の収率に不都合な影響を与える様式で出発物質、試薬、中間体または生成物と相互作用することのない溶媒を表す。

30

本明細書中で命名に際し用いるかっこ内のマイナスまたはプラスの記号は、その立体異性体により平面偏光が回転する方向を示す。

本発明のある種の化合物が特定の立体化学的または幾何学的配置をとりうる原子を1個またはそれ以上含み、その結果立体異性体および立体配置異性体を生じることが、当業者に自明であろう。そのような異性体およびその混合物がすべて本発明に包含される。本発明化合物の水和物も包含される。

本発明において挙げた特定の組み合わせの異種原子含有置換基は生理学的条件下での安定性がより低い化合物であることは、当業者に自明であろう(たとえばアセタールまたはアミナル結合を含むもの)。したがってそのような化合物は好ましさの程度が低い。

40

DTTはジチオトレイトール、DMSOはジメチルスルホキシド、EDTAはエチレンジアミン四酢酸を意味する。

本発明の方法および化合物は骨形成を生じ、結果的に骨折率を低下させる。本発明は骨形成を高め、骨粗しょう症および/または関連の骨障害を予防、遅延および/または軽減する化合物および方法を提供することにより、当技術分野に著しく貢献する。

他の特色および利点は本発明を記載した以下の記述および請求の範囲から明らかになるであろう。

発明の詳細な記述

発明の詳細な記述においては、この一部継続出願に付加された対象を包含するために、“

50

式 I ” という表現は “ 式 I または式 I A ” を表すと解釈すべきである。

一般に本発明化合物は、特に本明細書に含まれる記述を考慮して、化学技術分野で既知の方法を含めた方法で製造できる。本発明化合物を製造するための特定の方法を本発明の他の態様として提供し、以下の反応経路により説明する。他の方法を実験の部に記載する。ある種の置換基（たとえばカルボキシル）は、合成経路の後の時点で他の官能基（カルボキシルについては、たとえばヒドロキシルまたはカルボキシアルデヒド）の変換により製造するのが最良である。

一般に B が窒素である式 I の化合物は、スルホンアミドまたはアミドを適切な 2 種類のハロゲン化アルキルもしくはアルキルスルホナートで逐次アルキル化することにより；または必要な酸性官能基（適切に保護されたもの）を含むアミンをアルデヒド類で還元アミノ化し、続いてアシル化剤もしくは塩化スルホニルと反応させた後に加水分解することにより製造できる。

一般に式 I の化合物（ B が N（窒素）であり、 A、 K、 M および Q が概要に記載したものである）は、下記の反応経路 1 および 2 に記載した方法で製造できる。一般にこれらの経路は、適切な式 1 のスルホンアミドまたはアミドを適切な 2 種類のハロゲン化アルキルもしくはアルキルスルホナートで逐次アルキル化することを含む。反応経路 1 と 2 は 2 種類のアルキル化剤の添加順序が異なるにすぎないことが分かる。アルキル化の順序は一般に求電子側鎖の反応性に応じて選ばれる。第 1 アルキル化工程で起きるジアルキル化の量を少なくするために、反応性の低い方の求電子側鎖を一般に最初に導入する。一方のアルキル化剤は一般に、適切な保護基で適切に遮蔽したカルボン酸または酸等電子体 (i s o s t e r e) を含む。反応経路 1 および 2 において式 3 の酸前駆物質はカルボン酸エステルであり、式中の R は直鎖低級アルキル、好ましくはメチルもしくはエチル、または t - ブチルもしくはフェニル基である。これらの反応経路を当業者に既知の方法で適切に変更することにより、他の酸等電子体を使用できる（たとえばテトラゾールの製造を記載した反応経路 6 参照）。代表的なアルキル化剤は、第一級、第二級、ベンジル系およびアリル系であり、好ましくは臭化アルキルまたはヨウ化アルキルである。

式 1 のスルホンアミドまたはアミドを、非プロトン溶媒、たとえばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン (T H F) またはジメチルホルムアミド/ベンゼン中、約 - 7 8 ~ 約 1 0 0 の温度で、強塩基、たとえば水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム t - ブトキシドなどにより、そのアニオンに変換する。得られたアニオンを、約 0 ~ 約 1 0 0 の温度で、適切な式 2 または 3 のハロゲン化アルキルもしくはアルキルスルホナート（式中の X はハライドまたはスルホナートである）によりアルキル化して、対応する式 4 または 5 のアルキル化化合物を得る。場合により上記アミドまたはスルホンアミドのジアルキル化により生じる種々の量の副生物が得られるが、これらはクロマトグラフィー法、好ましくはフラッシュクロマトグラフィーにより除去できる (W . C . S t i l l , M . K a h n , A . M i t r a , J . O r g . C h e m . 4 3 , 2 9 2 3 , 1 9 7 8) 。式 4 または 5 の化合物を、非プロトン溶媒、たとえばジメチルホルムアミド、 T H F 、ジメチルホルムアミド/ベンゼンまたはアセトン中、約 - 7 8 ~ 約 1 0 0 の温度で、適切な塩基、たとえば水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム t - ブトキシドまたは炭酸カリウムにより、再びアニオンに変換する。適切な第 2 のハロゲン化アルキルまたはアルキルスルホナート（式 3 または 2 の化合物）でアルキル化すると（前記）、対応する式 6 のエステルが得られる。式 6 のエステルを、水性アルコール溶媒、水性テトラヒドロフラン中、約 0 ~ 約 8 0 の温度で、希塩基水溶液（好ましくは水性メタノールまたは水性エタノール中の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）、水酸化リチウムにより加水分解して、あるいは “ P r o t e c t i g G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s ” 、第 2 版、 T . W . G r e e n および P . G . M . W u t s 、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社、1 9 9 1 に記載の方法により、対応する式 I の酸（ R がメチルまたはエチルを表す場合）にする。

10

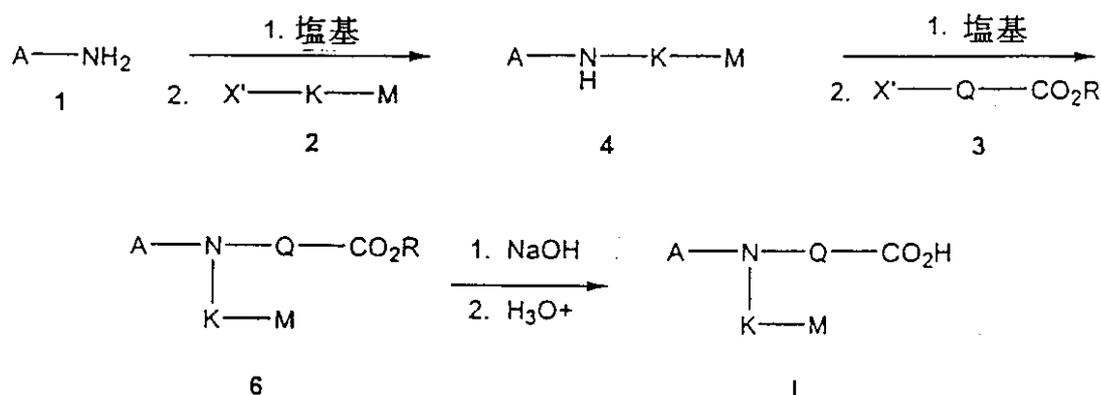
20

30

40

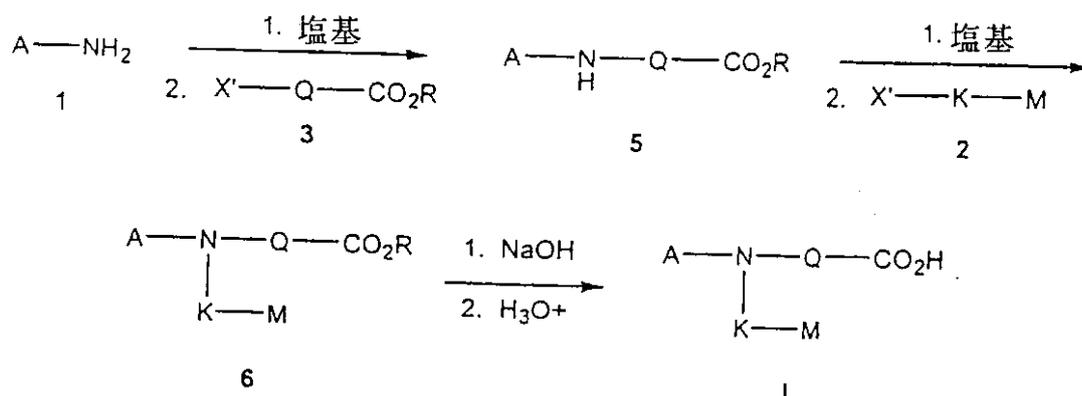
50

反応経路 1



10

反応経路 2



20

式 I の化合物（たとえば、B が N であり、A、K、M、Q および Z が概要に記載したものである）は、アミンからも製造できる（反応経路 3 ~ 4 参照）。一般に適切なアミン出発物質（式 9 および 10 の化合物）は市販されているか、または当業者に既知の方法で製造できる（“The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives”, S. Patai 編、ジョン・ワイリー、ニューヨーク、1982、参照）。たとえば反応経路 3 および 4 によれば、アミン出発物質は対応する式 7 または 8 のニトリルから製造できる。ニトリルは市販されているか、または当業者に既知の方法で製造できる（Rappaport, “The Chemistry of the Cyano Group”, インターサイエンス、ニューヨーク、1970、または Patai および Rappaport, “The Chemistry of Functional Groups”, pt. 2, ワイリー、ニューヨーク、1983 参照）。式 7 または 8 のニトリルを、プロトン溶媒、たとえばメタノールまたはエタノール中、約 0 ~ 約 50 の温度で、還元剤、たとえばボラン - テトラヒドロフラン複合体、ボラン - 硫化メチル複合体、水素化アルミニウムリチウムで還元するか、あるいはラネーニッケルまたは白金もしくはパラジウム触媒の存在下に水素化する。得られた式 9 または 10 のアミンを、弱塩基、たとえばトリエチルアミン、ピリジンまたは 4 - メチルモルホリンの存在下に、非プロトン溶媒、たとえば塩化メチレンまたはジエチルエーテル中、約 - 20 ~ 約 50 の温度で、酸塩化物または塩化スルホニルにより処理することによって（アシル化）、式 11 または 12 のスルホンアミドまたはアミドに変換する。あるいは式 9 または 10 のアミンとカルボン酸の結合を、不活性溶媒、たとえばジクロロメタンまたは N, N - ジメチルホルムアミド（DMF）中で、結合剤、たとえば 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC）または 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）により、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBT）の存在下に行って、式 11 また

30

40

50

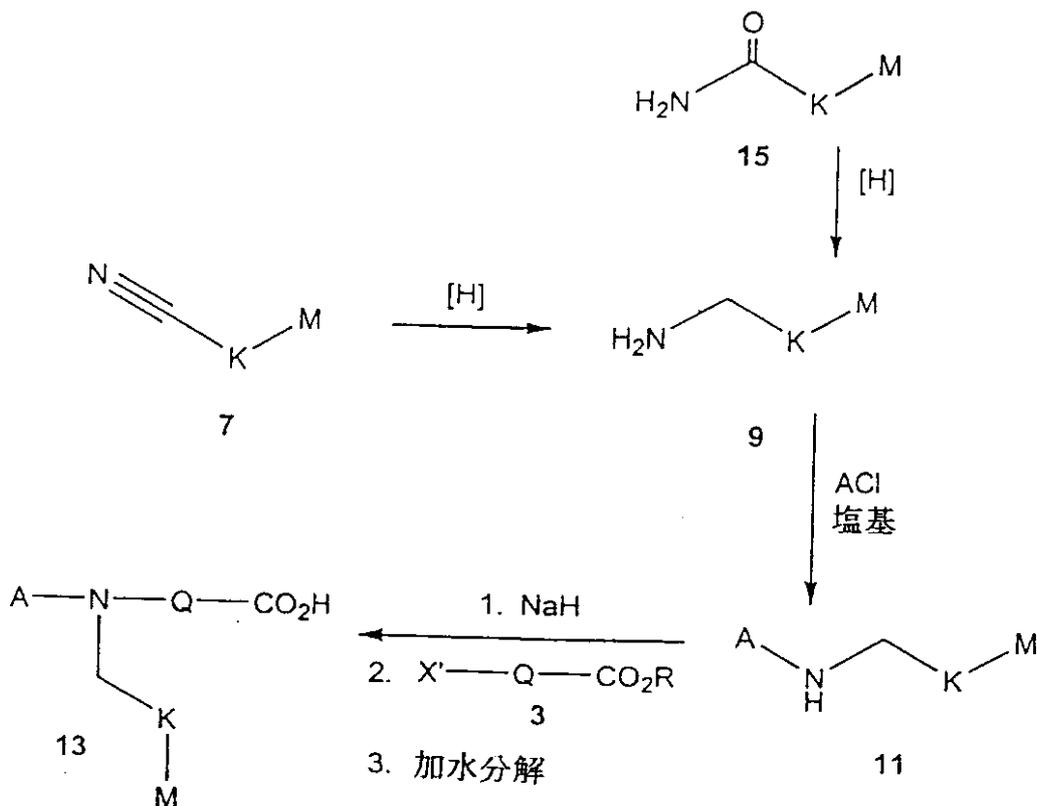
は12の化合物を生成させるのが好都合である。上記アミンが塩酸塩として存在する場合、1当量の適切な塩基、たとえばトリエチルアミンを反応混合物に添加することが好ましい。あるいはこの結合は、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(BOP)などの結合剤を用いて、不活性溶媒、たとえばメタノール中で行うことができる。このような結合反応は一般に約-30~約80、好ましくは0~約25の温度で行われる。ペプチドを結合させるのに用いる他の条件の考察については、Houben-Weyl, Vol. XV, II部、E. Wunsch編、ジョージ・タイム出版社、1974、シュツットガルトを参照。式11または12の化合物のアルキル化および所望により脱保護を反応経路1および2に記載したように行くと、対応する酸である式13および14の化合物が得られる。

10

式9および10のアミンは、式15および16のアミドの還元によっても製造できる。この還元は、ボラン-テトラヒドロフラン複合体、ボラン-硫化メチル複合体、または水素化ジイソブチルアルミニウムなどの試薬を用いて、非プロトン溶媒、たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中、約-78~約60の温度で行うことができる。式9および10のアミンは、対応するニトロ前駆物質から、亜鉛/HClなどの還元剤によるニトロ基の還元、ラネーニッケル、パラジウムまたは白金触媒、および他の試薬、たとえばP. N. Rylander, "Hydrogenation Methods", アカデミック・プレス、ニューヨーク、1985に記載されるものの存在下での水素化によっても得られる。

反応経路 3

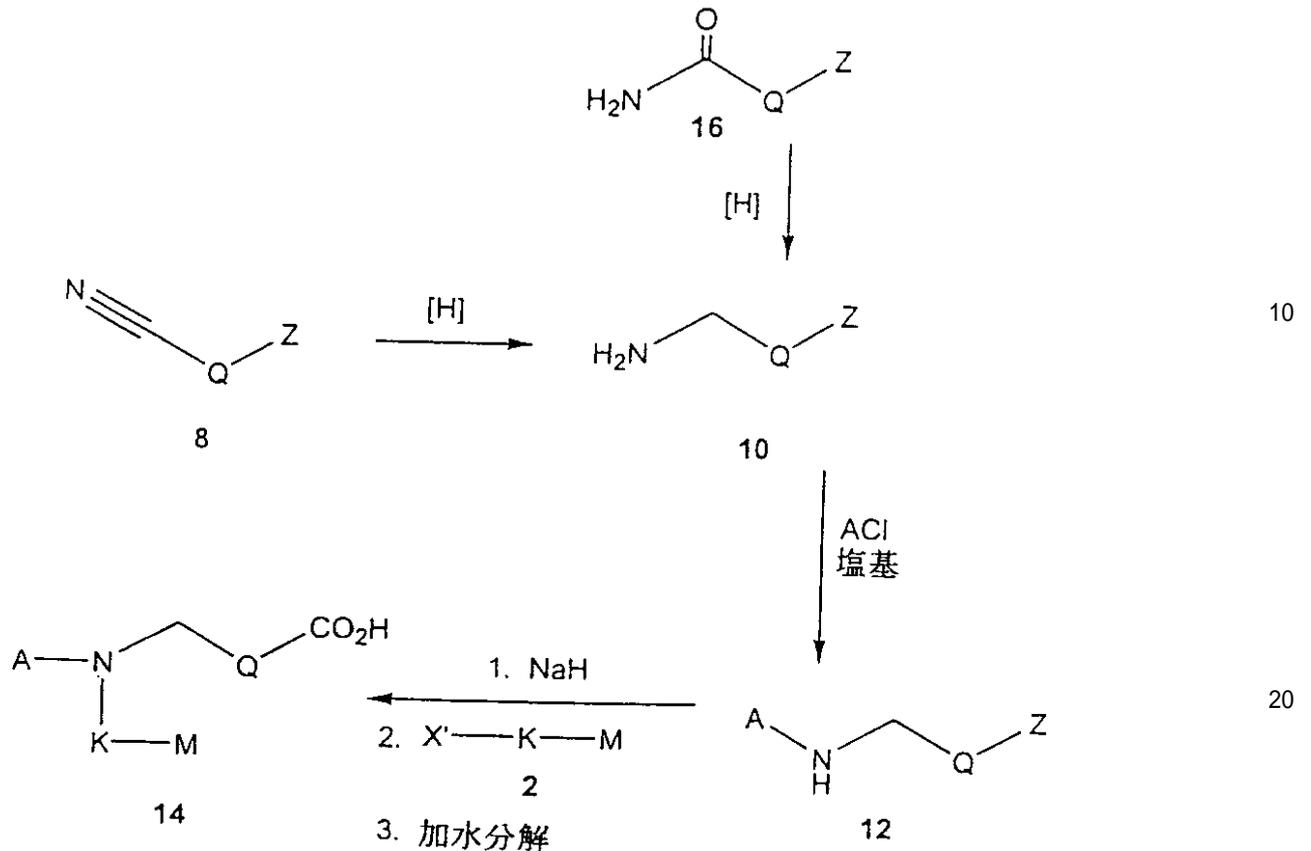
20



30

40

反応経路 4

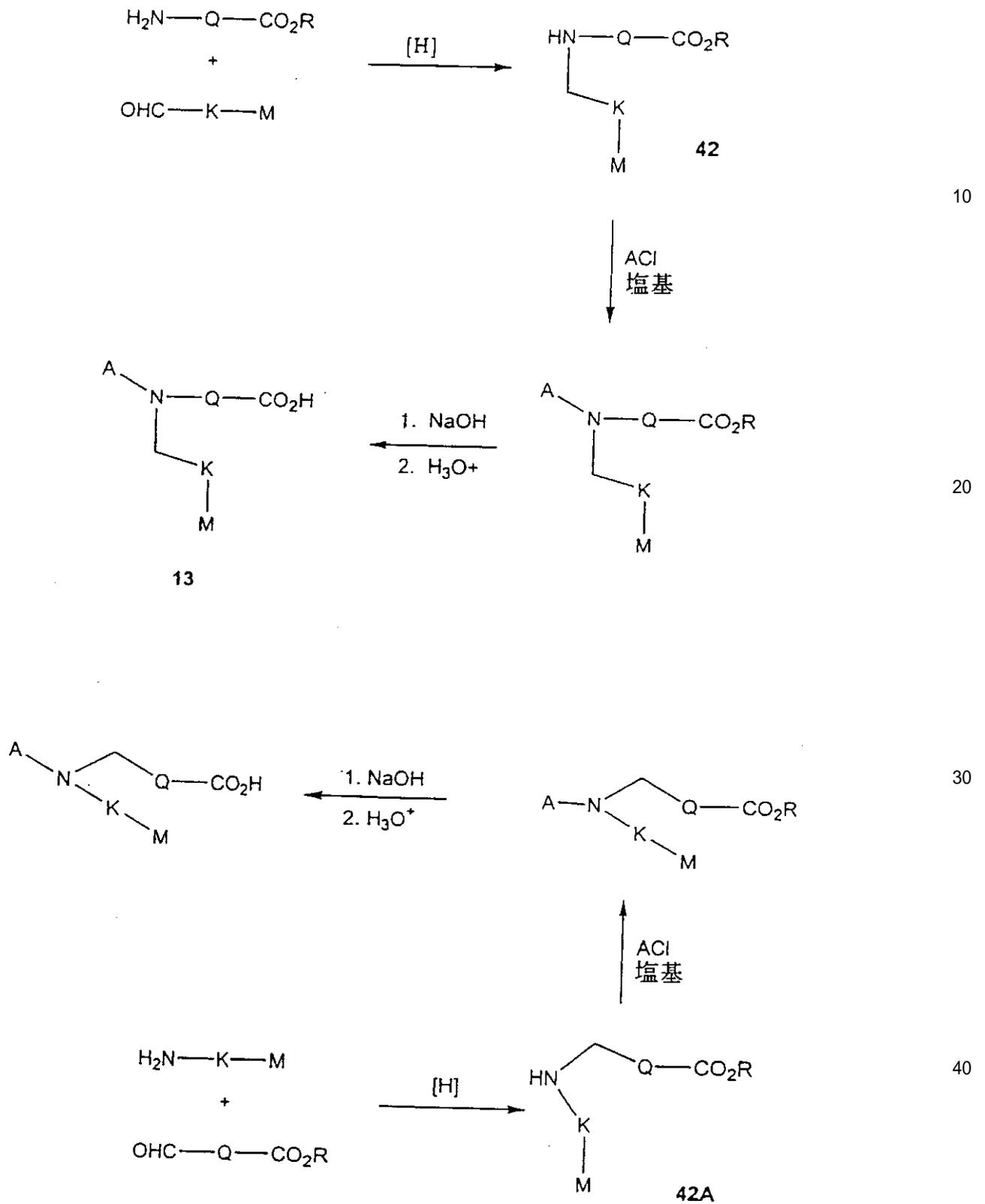


上記合成に有用な他のアミンおよびアルキル化剤の記載および製造を、後記の製造法と題する節に記載する。

式Iの化合物(たとえば、BがNであり、A、K、M、QおよびZが概要に記載したものである)につき以上に記載したアルキル化法の別法は、必要な酸性官能基(適切に保護されたもの)を含むアミンをアルデヒド類で還元アミノ化するものであり、これを反応経路5に示す。あるいはそのアルデヒドが、アミンと結合するための酸性官能基を含んでい

もよい。
この還元アミノ化は、一般に水素化シアノボロヒドリドまたはナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの還元剤を用いて、好ましくはpH6~8で行われる。この反応は、普通はプロトン溶媒、たとえばメタノールまたはエタノール中、約-78~約40の温度で行うことができる(主な参考文献については、A. Abdel-Megid, C. Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595-5598, 1990参照)。他の条件は、チタンイソプロポキシドおよびナトリウムシアノボロヒドリドの使用(R. J. Mattsonら, J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-4)、または脱水条件下で予めイミンを形成した後、還元するものである。得られた式42、42Aのアミンを、反応経路3および4に記載したように、酸塩化物、塩化スルホニルまたはカルボン酸と結合させることにより、目的のスルホンアミドまたはアミドに変換する。所望により加水分解すると、対応する酸が得られる。

反応経路 5



上記反応経路 5 に有用なアルデヒド類の記載および使用については、製造法の節に示される。

あるいは特定の式 I の化合物（すなわち、B が N であり、A、K、M および Q が前記のものである式 60 のテトラゾール類）を製造するための他の方法を、反応経路 6 に示す。式 4 の出発スルホンアミドまたはアミドを、ニトリルを含有する適切なハロゲン化アルキル

10

20

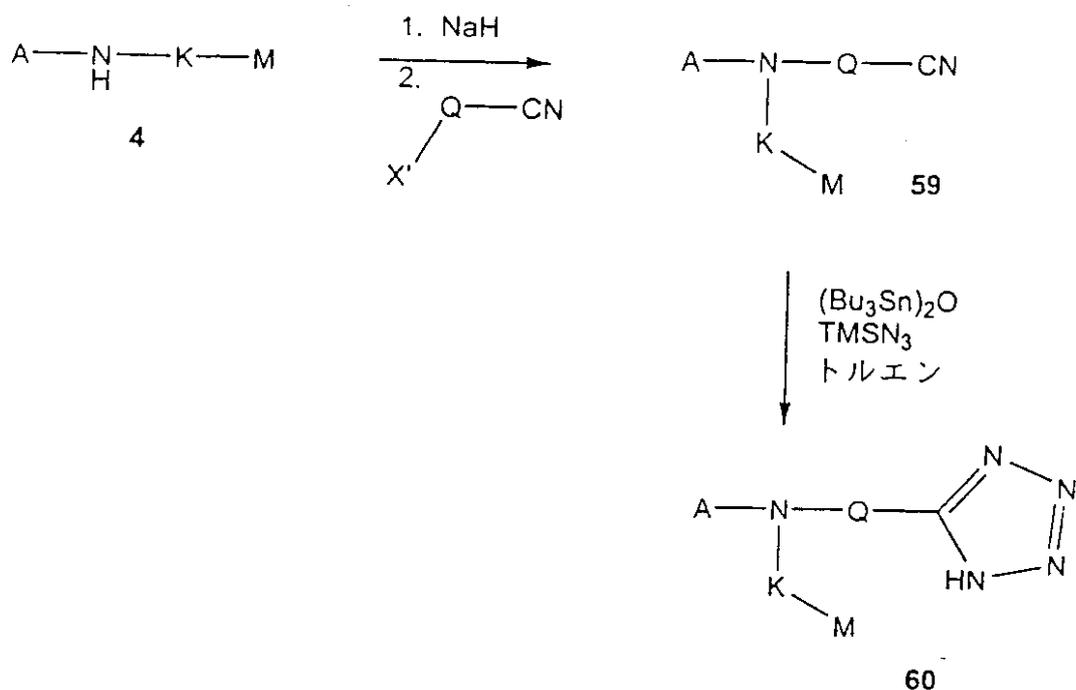
30

40

50

またはアルキルスルホナート（X はハライドまたはスルホナートである）、好ましくは第一級、第二級、ベンジル系またはアリル系の臭化アルキル、ヨウ化アルキルまたはアルキルスルホナートでアルキル化して、式 59 の化合物を得る。アルキル化は、式 59 の化合物を、非プロトン溶媒、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/ベンゼン、またはアセトン中において、塩基、たとえば水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム t - ブトキシドまたは炭酸カリウムで処理することにより達成される。アルキル化は約 - 78 ~ 約 100 の温度で起きる。得られたニトリルを式 60 のテトラゾールに変換するのに好ましい条件は、トルエン中、還流下で、酸化ジブチルスズおよびトリメチルシリルアジドによる処理を伴う (S. J. Wittenberger および B. G. Donner, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139 - 4141, 1993)。テトラゾール製造の別法の概説については、R. N. Butler, Tetrazoles, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K. T. 編; パーガモン・プレス: オックスフォード、1984、Vol. 5, pp 791 - 838 参照。

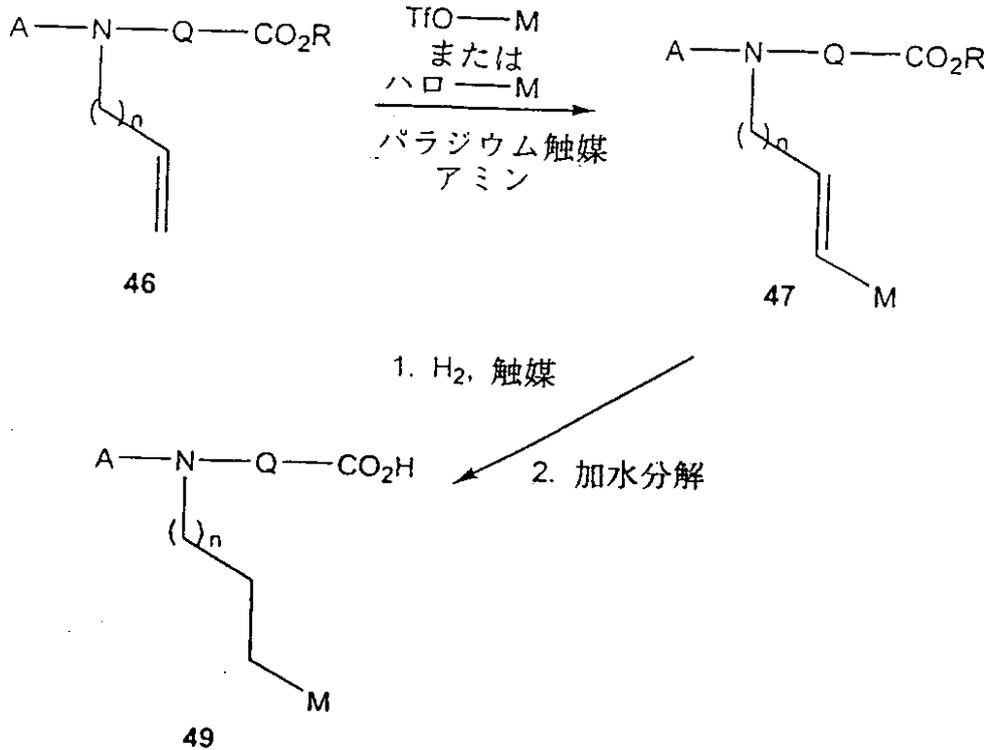
反応経路 6



あるいは特定の式 I の化合物（B が N であり、A、Q および M が概要に記載のものである）を製造するための他の方法を、反応経路 7 に示す。式 46 のエステルは、前記方法（反応経路 1 および 2）で製造できる。次いでハロゲン化アリール（好ましくは臭化アリールまたはヨウ化アリール）、アリールトリフラート、または臭化ビニル、ヨウ化ビニルもしくはビニルトリフラートを含む環系へのこの中間体のヘック（H e c k）結合は、パラジウム触媒、たとえば酢酸パラジウムまたはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いて、トリアルキルアミン、たとえばトリエチルアミンの存在下で行われる。場合により、トリアリールホスフィンをこの反応に添加してもよい。この反応は一般に非プロトン溶媒、たとえばジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル中、約 0 ~ 約 150 の温度で行われる (R. F. Heck, Comp. Org. Syn., Vol. 4, CH. 4.3, p. 833、または Daves および Hallberg, Chem. Rev. 1989, 89, 1433 参照)。所望により式 47 の化合物を加水分解して、対応する酸にすることができる。あるいは式 47 の化合物を水素化し、所望によりさらに加水分解して、対応する式 49 の酸にすることができる。好ましい水素化条件は、アルコール性溶媒、たとえばエタノールまたはメタノール中、約 0 ~ 約 50 の温度で、パラジウ

ムまたは白金触媒を使用するものである。Mが部分飽和環系を表す場合、水素化により飽和環系が生成するであろう。

反応経路 7



10

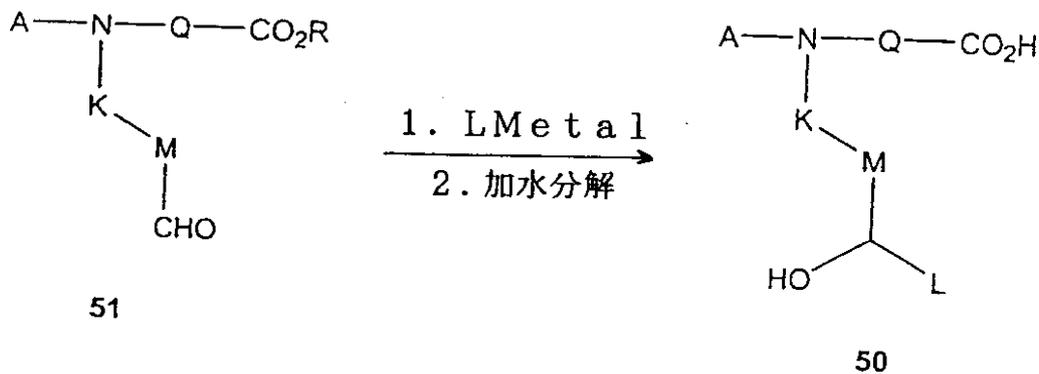
20

あるいは特定の式 I の化合物 (B が N であり、A、Q、K および M が概要に記載のものであり、R が反応経路 1 および 2 につき記載したものである) を製造するための他の方法を、反応経路 8 に示す。式 51 の化合物は、反応経路 1 および 2 に記載したように式 5 の化合物を、その後アルデヒド類に変換するのに適した官能基を環 M 上に含む式 2 の求電子化合物でアルキル化することにより製造できる。たとえば式 2 の求電子化合物 (反応経路 2) がアルキル化後に環 M 上に保護されたアルコールを含むと、これを当業者に既知の試薬で脱保護および酸化してアルデヒド類にすると、式 51 の化合物が生成する。別法は、M がビニル基を含む式 2 の求電子化合物でアルキル化することによる。アルキル化後、二重結合を酸化的開裂すると、目的とする式 51 のアルデヒドが得られる。この酸化的開裂は、二重結合を触媒用の四酸化オスmium および N - メチルモルホリンで 1, 2 - ジオールに変換し、続いて過ヨウ素酸ナトリウムで酸化的開裂してアルデヒド類にすることにより達成できる。あるいはオゾン分解により酸化的開裂した後、硫化メチル、トリフェニルホスフィン、亜鉛 / 酢酸、またはチオ尿素などの試薬で還元すると、目的とする式 51 のアルデヒドが生成する。非プロトン溶媒、たとえばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中、約 - 78 ~ 約 80 の温度で、L Metal (L Metal はいずれかの有機金属試薬、たとえば有機リチウム試薬またはグリニャール試薬を表す) を添加し、続いてこのエステルを前記に従って加水分解すると、目的とする式 50 の化合物が得られる。

30

40

反応経路 8



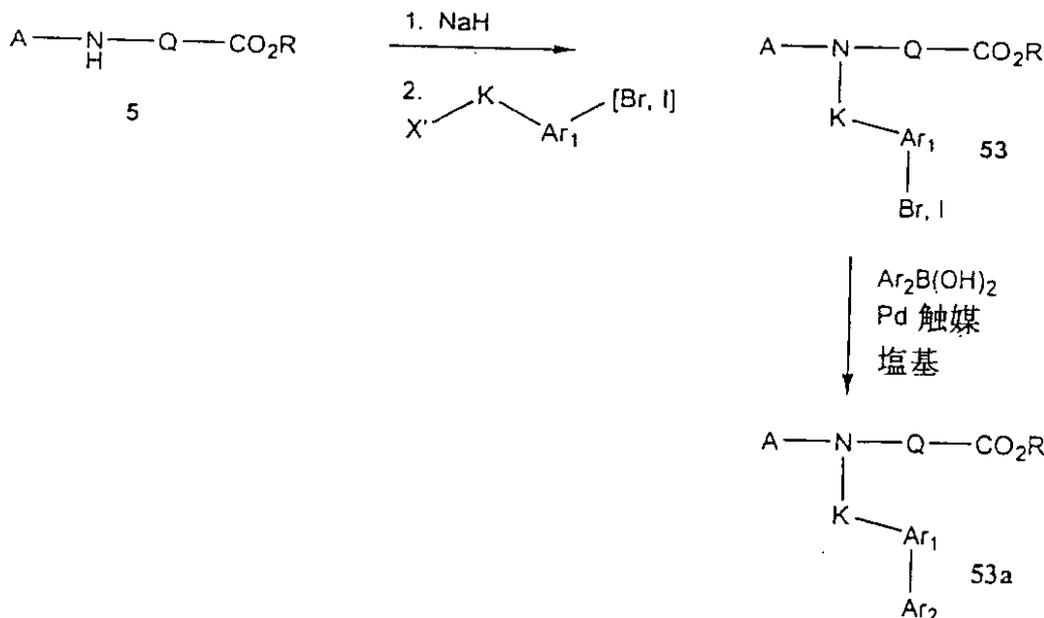
10

あるいは特定の式 I の化合物 (B が N であり、 A 、 K および Q が概要に記載のものである) を製造するための他の方法を、反応経路 9 に示す。適切な式 5 のスルホンアミドまたはアミドを、反応経路 1 および 2 に記載した条件で、芳香族ブロミドもしくはヨージドを含む求電子化合物またはビニルブロミドもしくはヨージドを含む環系 (Ar_1) によりアルキル化する。式 53 の化合物とアリールボロン酸 (Ar_2) のスズキ型結合により、式 53 a の化合物が得られる (スズキ反応の概説については、 A . R . Martin および Y . Yang , Acta Chem. Scand . 1993 , 47 , 221 参照) 。この結合反応は、2 当量の塩基、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化タリウム、リン酸カリウムまたはナトリウムメトキシドを用い、パラジウム触媒、たとえばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) または [1 , 4 - ビス (ジフェニルホスフィン) ブタン] パラジウム (0) の存在下で行われる。この反応は水性アルコール系溶媒 (メタノールまたはエタノール) 、水性テトラヒドロフラン、水性アセトン、水性グリコールジメチルエーテルまたは水性ベンゼン中、約 0 ~ 約 120 の温度で実施できる。 Ar_1 が部分飽和環を表す場合、適切ならばこの環を還元して飽和環系にする反応をこの時点で行うことができる。この変換を行う条件は、触媒、たとえばパラジウムまたは白金の存在下に、アルコール系溶媒 (エタノールまたはメタノール) および / または酢酸エチル中での水素化を伴う。所望により式 53 a の化合物をエステル加水分解すると、対応する酸が得られる。得られる酸はいずれかの環系 (Ar_1 または Ar_2) 上に官能基を含んでもよく、これらを当業者に既知の方法で修飾することができる。そのような修飾の例を反応経路 10 に示す。

20

30

反応経路 9

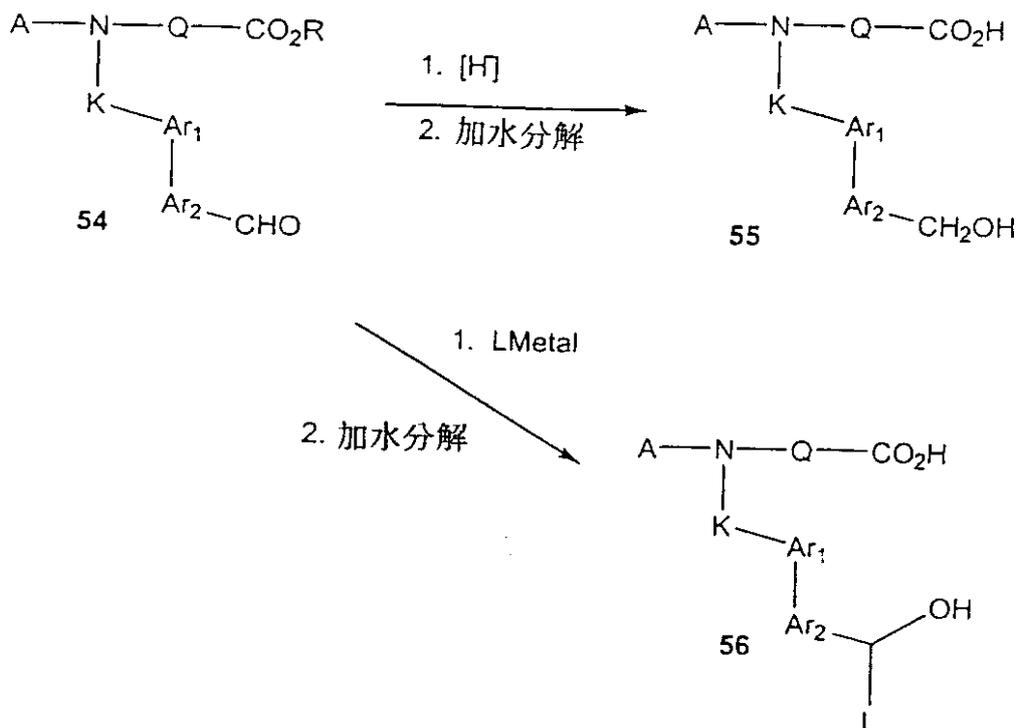


10

アルデヒド官能基を含む式 54 の化合物は、反応経路 8 および 9 に記載の方法で製造できる。反応経路 10 に従って式 54 の化合物を、非プロトン溶媒、たとえばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中、約 -78 ~ 約 80 の温度で、適切な有機金属試薬 (L Metal)、たとえば有機リチウム試薬またはグリニャール試薬により処理し、続いてこのエステルを加水分解すると、式 56 の化合物 (B が N であり、A、Q および K が概要に記載のものであり、Ar₁ または Ar₂ が反応経路 9 に記載したものである) が得られる。あるいは上記アルデヒドを還元し、続いて加水分解して、式 55 の化合物を得る。

20

反応経路 10



30

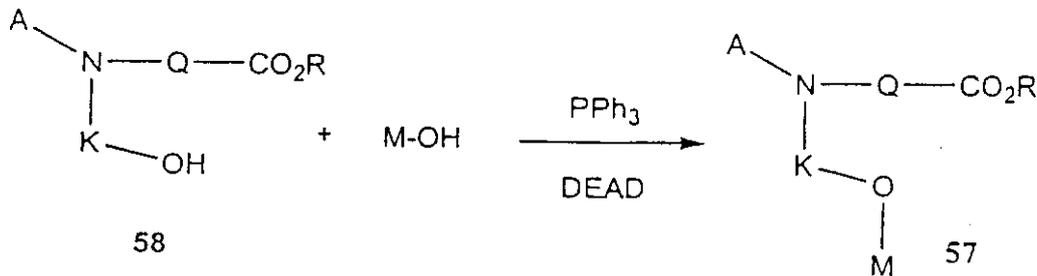
40

あるいは式 I の化合物 (すなわち B が N であり、A、K および Q が概要に記載のものであり、R が反応経路 1 および 2 に記載したものである式 57 の化合物、したがって対応する酸) を製造するための他の方法を、反応経路 11 に示す。式 58 の出発アルコールは、反応経路 1 および 2 に記載の方法で製造できる。中間体 58 をミソノブ反応 (概説について

50

は、O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1, 1981 参照) により種々のアリールアルコール (M が芳香環を表す) と結合させる。一般にこの結合は、不活性溶媒、たとえば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン中、約 0 ~ 約 80 の温度で、結合剤、たとえばトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシラート (DEAD) またはジイソプロピルアゾジカルボキシラートの添加により行われる。所望により次いで加水分解すると、対応する酸が得られる。

反応経路 11

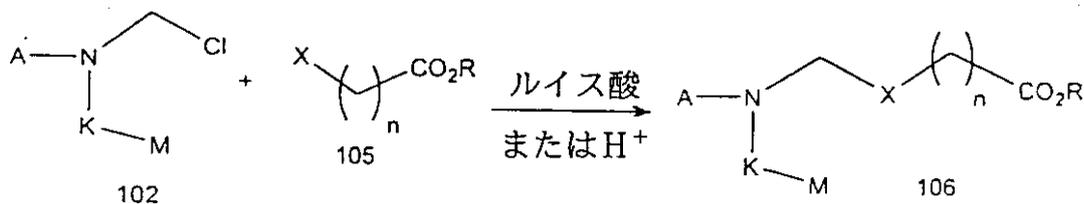


10

あるいは式 I の化合物 (すなわち B が N であり、A、K および M が概要に記載のものであり、R が反応経路 1 および 2 に記載したものである式 106 の化合物、したがって対応する酸) を製造するための他の方法を、反応経路 12 に示す。式 102 の化合物を、ルイス酸 (たとえば四塩化チタン) または鉱酸 (たとえば塩酸) の存在下で、式 105 の化合物 (X は芳香環、たとえばベンゼン環またはチオフェン環である) に付加する。所望により式 106 のエステルを加水分解または脱保護により対応する酸に変換することができる。

20

反応経路 12

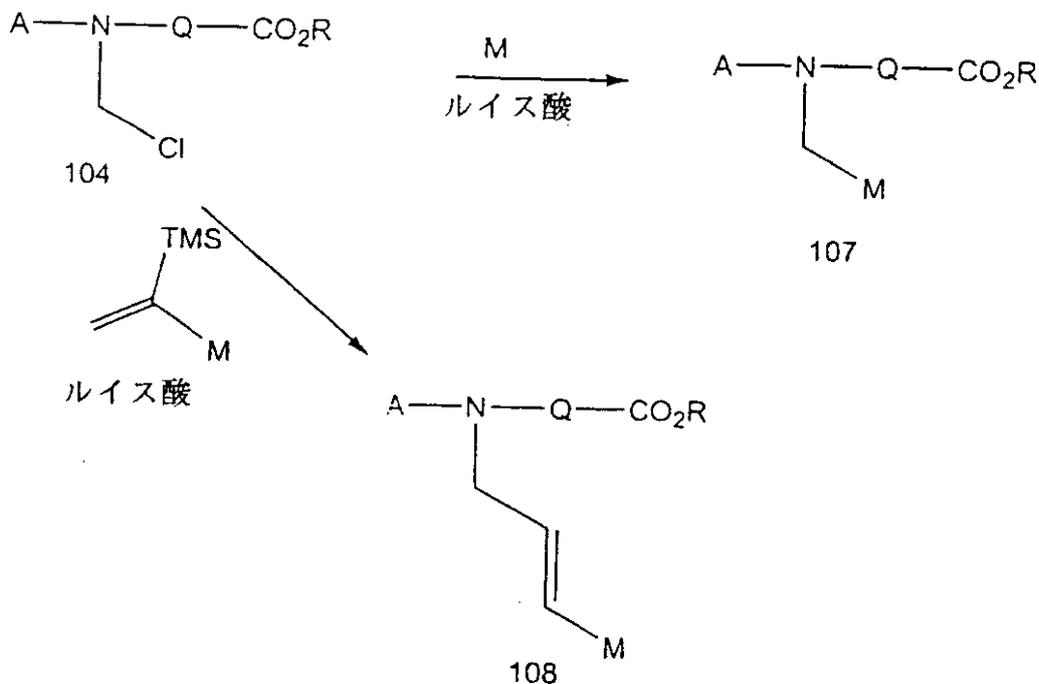


あるいは式 I の化合物 (すなわち B が N であり、A および Q が概要に記載のものである式 107 または 108 の化合物、したがって対応する酸) を製造するための他の方法を、反応経路 13 に示す。式 104 のクロロメチル化合物を、ルイス酸 (たとえば四塩化チタン) または鉱酸 (たとえば塩酸) の存在下に、非プロトン溶媒、たとえばクロロホルム中、約 0 ~ 約 80 の温度で、適切な置換芳香環系、M、たとえば 4 - エトキシベンゼンまたはチオフェンにより処理すると、式 107 の化合物が得られる。これを次いで前記に従って加水分解または脱保護して、対応する酸を得ることができる。あるいは式 104 のクロロメチル化合物を、非プロトン溶媒、たとえば塩化メチレン中、約 - 50 ~ 約 50 の温度で、ルイス酸 (たとえば四塩化チタン) および適切に置換されたビニルシランにより処理すると、式 108 の化合物が得られる。これを次いで前記に従って加水分解または脱保護して、対応する酸を得ることができる。所望により、反応経路 7 に記載した条件を用いて二重結合を還元することができる。

30

40

反応経路 13

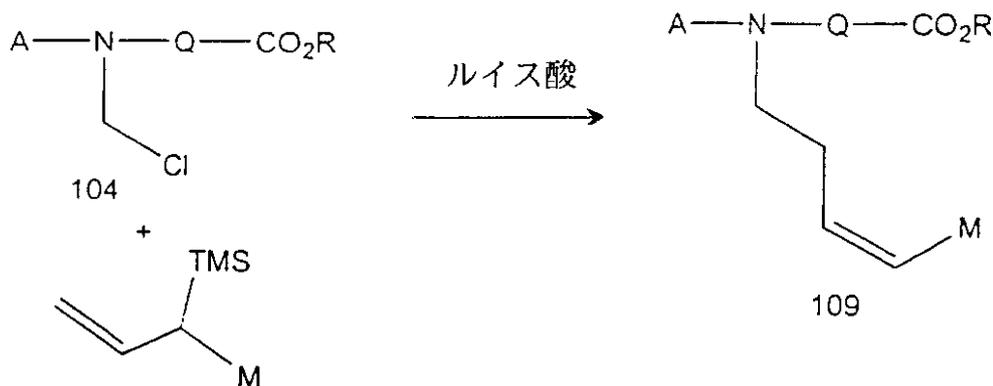


10

20

あるいは式 I の化合物（すなわち B が N であり、A、Q、R および M が前記のものである式 109 の化合物、したがって対応する酸）を製造するための他の方法を、反応経路 14 に示す。式 104 のクロロメチル化合物を、非プロトン溶媒、たとえばクロロホルム中、約 0 ~ 約 80 の温度で、ルイス酸（たとえば四塩化チタン）および適切に置換されたアリルシランにより処理すると、式 109 の化合物が得られる。これを次いで前記に従って加水分解または脱保護することができる。

反応経路 14

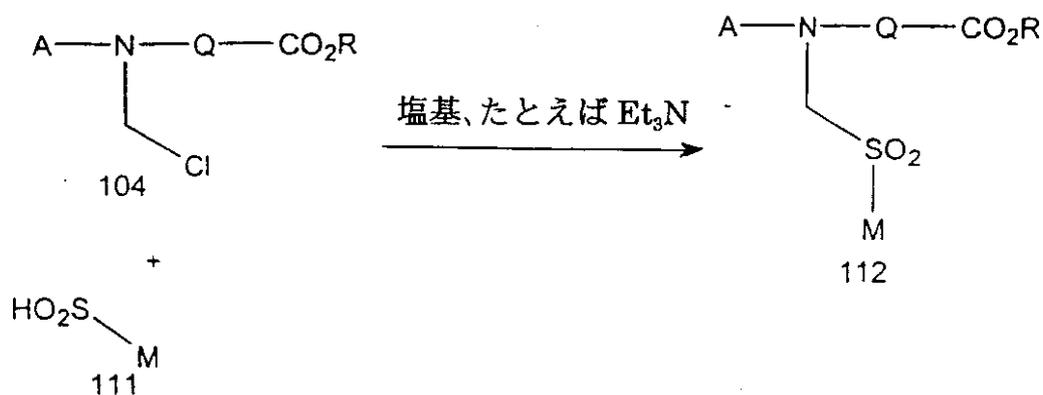


30

あるいは式 I の化合物（すなわち B が N であり、A、Q、R および M が前記のものである式 112 の化合物、したがって対応する酸）を製造するための他の方法を、反応経路 15 に示す。式 104 のクロロメチル化合物を、塩基、たとえばトリエチルアミンの存在下に、非プロトン溶媒、たとえばクロロホルム中、約 -30 ~ 約 50 の温度で、式 111 のスルフィン酸により処理すると、式 112 の化合物が得られる。これを次いで前記に従って加水分解または脱保護して、対応する酸を得ることができる。

40

反応経路 15

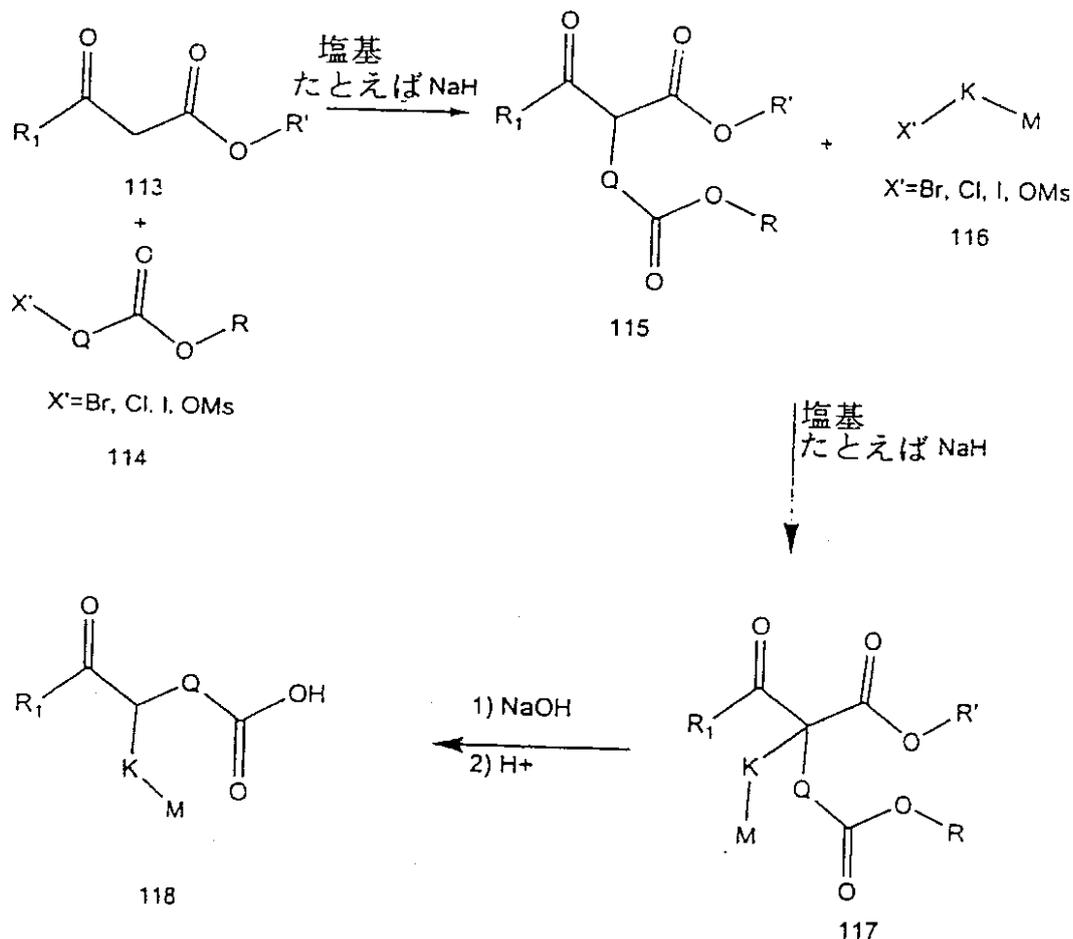


10

式 I の化合物 (B が C (H) であり、 Q 、 M および R が概要に記載したものであり、 R が短鎖アルキル基であり、 R₁ が概要に記載した A 上のアルキル基を表す) は、反応経路 16 に従って製造できる。式 113 の - ケトエステルを、順に式 114 の化合物でアルキル化し、続いて式 116 の化合物でアルキル化して、式 117 の化合物を得る (J . M e d . C h e m . 26 , 1993 , p 335 - 41) 。アルキル化は適切な溶媒、たとえば DMF 、 THF 、 エーテルまたはベンゼン中、適切な塩基、たとえば水素化ナトリウム、 LDA または炭酸カリウムを用いて、約 - 78 ~ 約 80 の温度で実施できる。得られた式 117 のジ置換ケトエステルは、適切な水性塩基、たとえば水酸化ナトリウムでエステルを加水分解し、続いて水性塩酸で酸性でクエンチして脱カルボキシル化することにより、加水分解および脱カルボキシル化して、対応する式 118 の化合物にすることができる。

20

反応経路 16



10

20

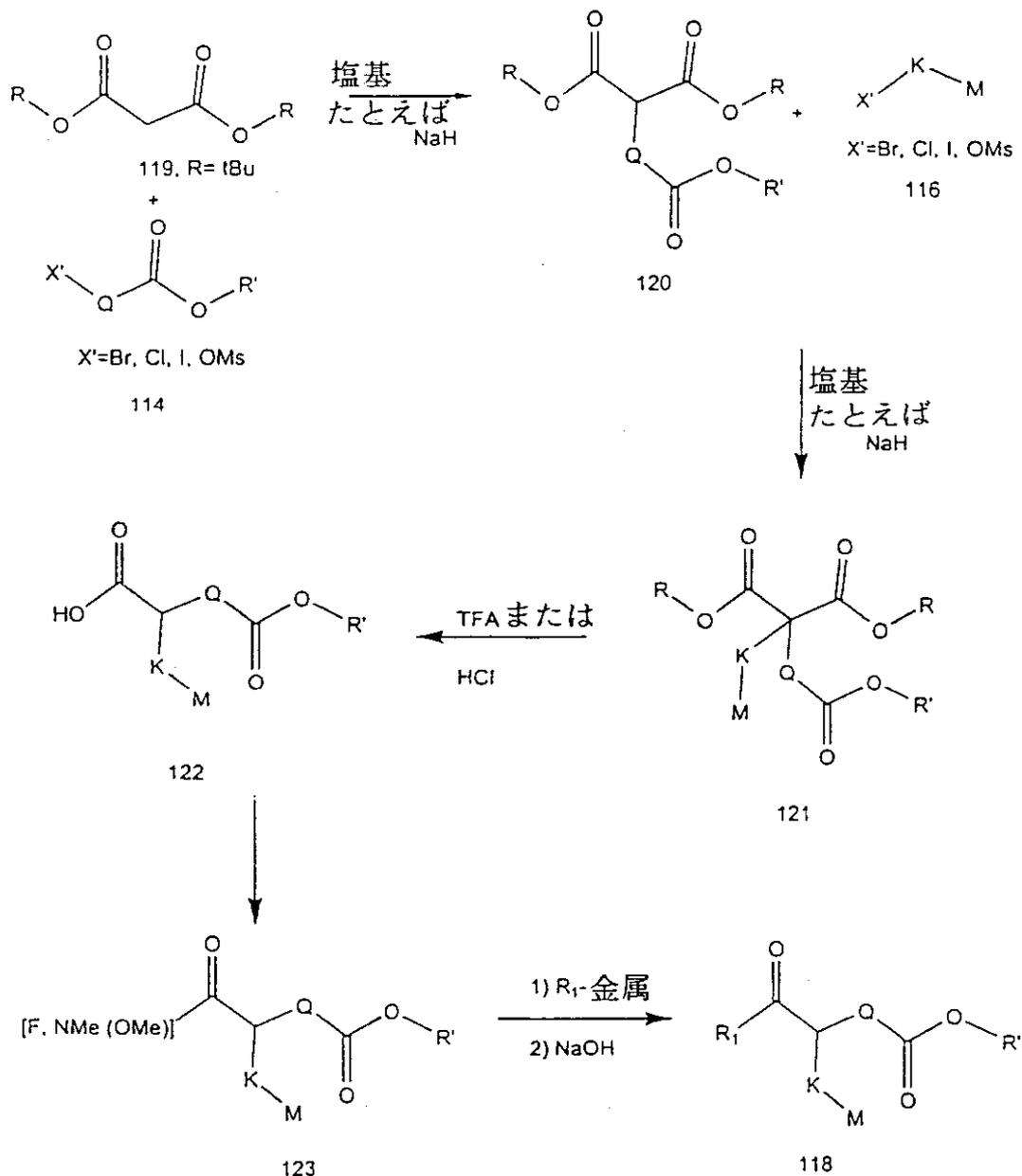
あるいは式 I の化合物 (B が C (H) であり、 Q 、 M および K が概要に記載したものであり、 R が前記のものであり、 R₁ が概要に記載した A 上のアルキル基を表す) は、反応経路 17 に従って製造できる。式 119 のマロネート誘導体を逐次アルキル化して、式 121 のジアルキル化種を得る。約 - 20 ~ 約 50 の温度で、強酸、たとえば TFA またはエタノール中 HCl により処理してエステル基を脱保護すると、式 122 の脱カルボキシル生成物が得られる。塩化チオニルまたは塩化オキサリルを用い、非プロトン溶媒中、約 - 78 ~ 約 50 の温度で上記酸を酸塩化物に変換し、またはメトキシメチルアミンを用いて、適切な結合剤、たとえば DCC または DEC の存在下に非プロトン溶媒中、約 - 30 ~ 約 50 の温度でワインレブ (Weinreb) アミドに変換すると、式 123 の化合物が得られる。式 123 は種々の有機金属種 (たとえばグリニャール試薬、有機カドミウム試薬) の付加に適した基体であり、これは末端エステルの加水分解後、式 118 のケト酸化合物を与える。

30

あるいは式 118 の化合物は前記の方法 (たとえば反応経路 7 、 8 、 9 、 10 および 11 参照) で製造でき、その際、結合後に一方または両方の側鎖をさらに官能化する。

40

反応経路 17



10

20

30

製造法

アミン、アミドおよびスルホンアミド

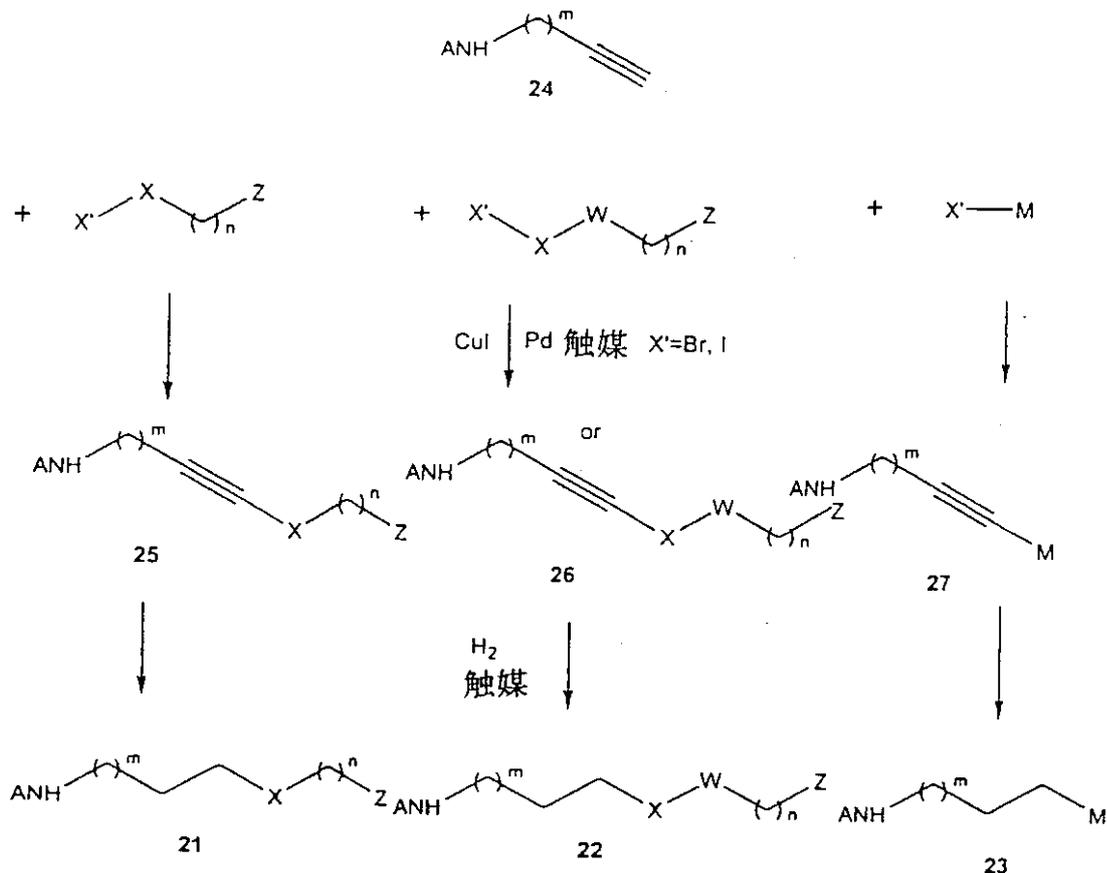
式 2 1、2 2 および 2 3 により記載する特定のアミドまたはスルホンアミド (W および Z は概要に記載したものであり、X および M は芳香族または飽和環系である) は、反応経路 1 8 に従って製造できる。式 2 5、2 6 および 2 7 のアルキニルアミドまたはスルホンアミドは、式 2 4 のアルキニルスルホンアミドまたはアミドを、芳香族またはビニルハライド、好ましくは芳香族またはビニルブロミドまたはヨーゾド (W および Z は前記に定義したものであり、X および M は芳香環または部分飽和環系である) に結合させることにより製造される。この結合は一般にヨウ化銅、パラジウム触媒、たとえば塩化パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)、およびアミン、たとえばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミンまたはブチルアミンの存在下に、非プロトン溶媒、たとえばアセトニトリル中、約 0 ~ 約 100 の温度で行われる。得られた式 2 5、2 6 および 2 7 のアルキンを、パラジウムまたは白金触媒の存在下にメタノール、エタノールおよび / または酢酸エチル

40

50

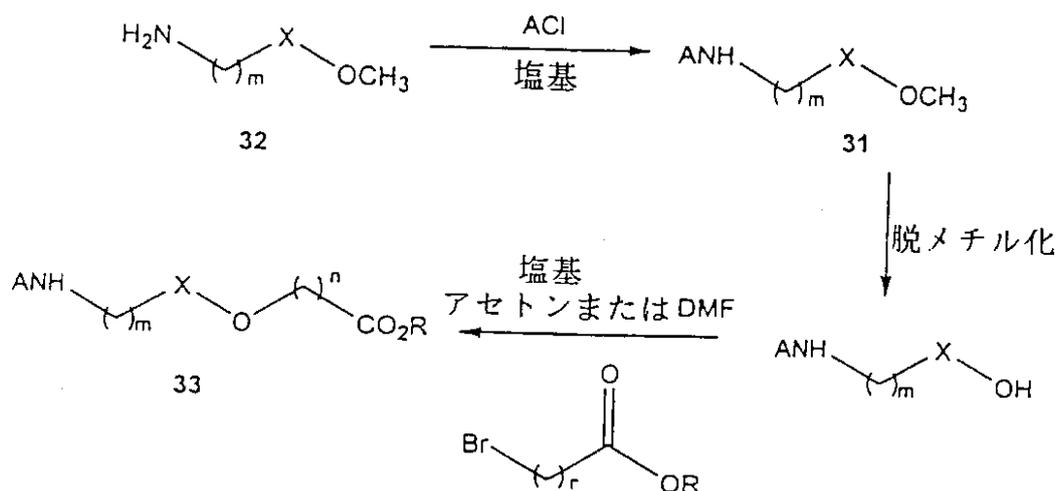
などの溶媒中、約 0 ~ 約 50 の温度で水素化することにより、対応する式 21、22 および 23 のアルカンに変換できる。あるいは上記アルキンをリンドラー触媒 (Pd - CaCO₃ - PbO) によりシス - アルケンに変換できる。M が部分飽和環系である場合、水素化により M は全飽和環系に変換されるであろう。反応経路 1 および 2 に記載したアルキル化および脱保護により、対応する式 I の化合物が得られる。

反応経路 18



反応経路 19 によれば、式 33 の化合物 (A および X は概要に記載したものである) は適切な式 32 のアミン (たとえばメトキシアリールアルキルアミン) から製造できる。式 32 のアミンは市販されているか、または当業者に既知の方法 (たとえば反応経路 4 参照) で製造でき、たとえば反応経路 3 および 4 に記載の方法で式 31 のスルホンアミドまたはアミドに変換される。得られた式 31 の芳香族メチルエーテルを、三臭化ホウ素、ピリジニウム塩酸塩、臭化水素 / 酢酸、または Protecting Groups in Organic Synthesis、第 2 版、T. W. Green および P. G. M. Wuts、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社、1991 に記載される他の試薬で脱保護する。緩和な塩基、たとえば炭酸カリウムを用いて、非プロトン溶媒、たとえばジメチルホルムアミドまたはアセトン中、約 0 ~ 約 100 の温度でプロモアルキルエステルによりアルキル化すると、目的とする式 33 のアミドまたはスルホンアミドが生成する。

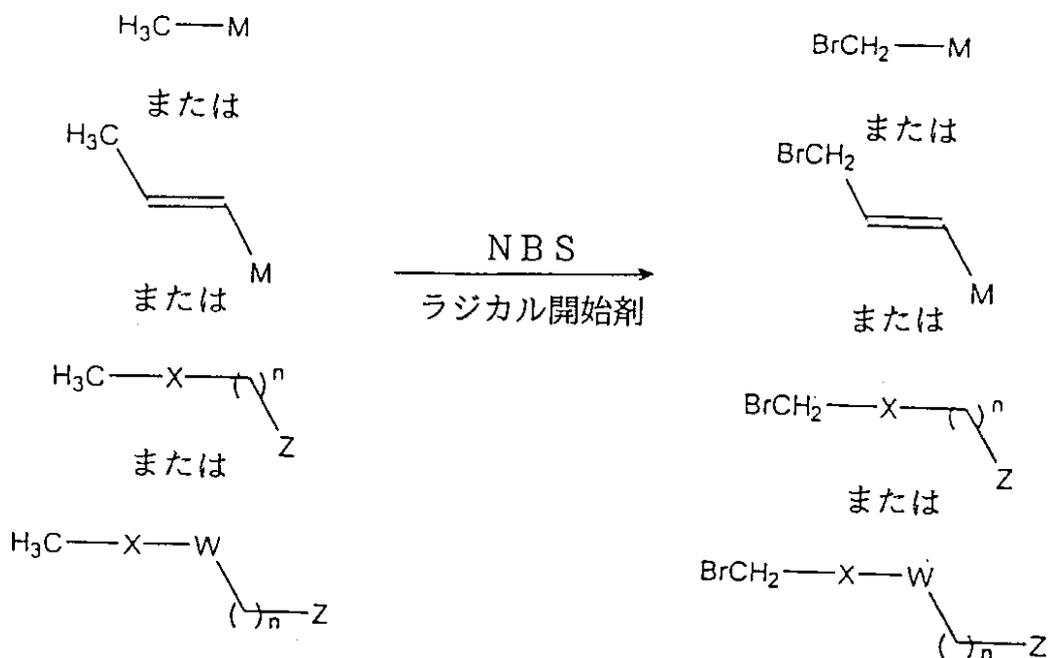
反応経路 19



アルキル化剤

上記方法で使用する目的アルキル化剤の合成法は多数あり、当業者に既知である (“The Chemistry of Carbon-Halogen Bond”, S. Patai 編、ジョン・ワイリー、ニューヨーク、1973、ならびに “The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides”, S. Patai および Z. Rappaport 編、ジョン・ワイリー、ニューヨーク、1983 参照)。若干の例を反応経路 20 ~ 26 に示す。反応経路 20 に示すように、トリルまたはアリル置換基をハロゲン化によりベンジルおよびアリルプロミド類 (M、X、W および Z は概要に記載したものである) に変換できる。この反応は一般に N-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いて、ラジカル開始剤、たとえば AIBN または過酸化物 (好ましくは過酸化ベンゾイル) の存在下で実施される。あるいは光でこの反応を開始できる。この反応は不活性溶媒、たとえば四塩化炭素またはクロロホルム中、約 50 ~ 約 100 の温度で行われる。

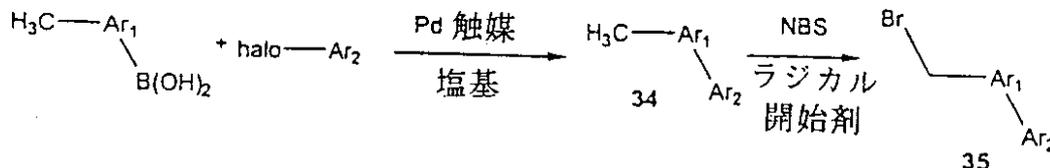
反応経路 20



反応経路 21 は、M がピアリールまたはアリール環式基を表す式 I の化合物を製造するのに有用なアルキル化剤の合成を示す。反応経路 9 に記載した条件を用いたアリールヨージ

ドもしくはプロミド、またはビニルプロミドもしくはヨージド含有環系 (Ar^2) とメチルアリールボロン酸 (Ar^1) のスズキ型結合により、式 34 の化合物が得られる。ビニルプロミドまたはヨージドを用いる場合、式 34 の化合物を還元して、全飽和環を製造することができる。この還元は、パラジウムまたは白金触媒の存在下に、一般にプロトン溶媒 (メタノールまたはエタノール)、テトラヒドロフランまたは酢酸エチル中で水素化することにより行われる。反応経路 20 に記載した試薬および条件を用いたメチル基のハロゲン化により、式 35 のアルキル化剤が得られる。

反応経路 21



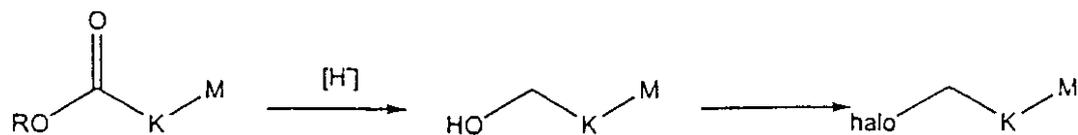
10

ハロゲン化アルキルを得るための他の一般法は、アルコール類またはアルコール誘導体のハロゲン化である。アルコール類は市販されているか、または当業者に既知の方法で製造できる。たとえば反応経路 22 では、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン-テトラヒドロフラン複合体、ボラン-硫化メチル複合体などの試薬を用い、カルボン酸またはエステルを還元してアルコール類にする。対応する塩化アルキルは、一般にこれらのアルコール類から塩化水素、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リン、またはトリフェニルホスフィン/四塩化炭素などの試薬を用いて製造される。臭化アルキルを製造するには、これらのアルコール類を一般に臭化水素、三臭化リン、トリフェニルホスフィン/臭素、またはカルボニルジイミダゾール/臭化アリルなどの試薬で処理する (Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K., Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189)。ヨウ化アルキルを得るには、これらのアルコール類を一般にトリフェニルホスフィン/ヨウ素/イミダゾール、またはヨウ化水素などの試薬と反応させる。塩化アルキルは、アセトンまたはメチルエチルケトンなどの溶媒中、無機塩、たとえば臭化ナトリウム、臭化リチウム、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムで処理することによって、より反応性の高い臭化アルキルまたはヨウ化アルキルに変換できる。スルホン酸アルキルも求電子体として使用でき、またはハロゲン化アルキルに変換できる。スルホナートは上記アルコール類から緩和な塩基、たとえばトリエチルアミンまたはピリジンおよび塩化スルホニルを用いて、不活性溶媒、たとえば塩化メチレンまたはジエチルエーテル中で製造される。ハロゲン化物への変換は、無機ハロゲン化物 (ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化カリウム、塩化リチウム、臭化リチウムなど) またはハロゲン化テトラブチルアンモニウムで処理することにより行われる。

20

30

反応経路 22



40

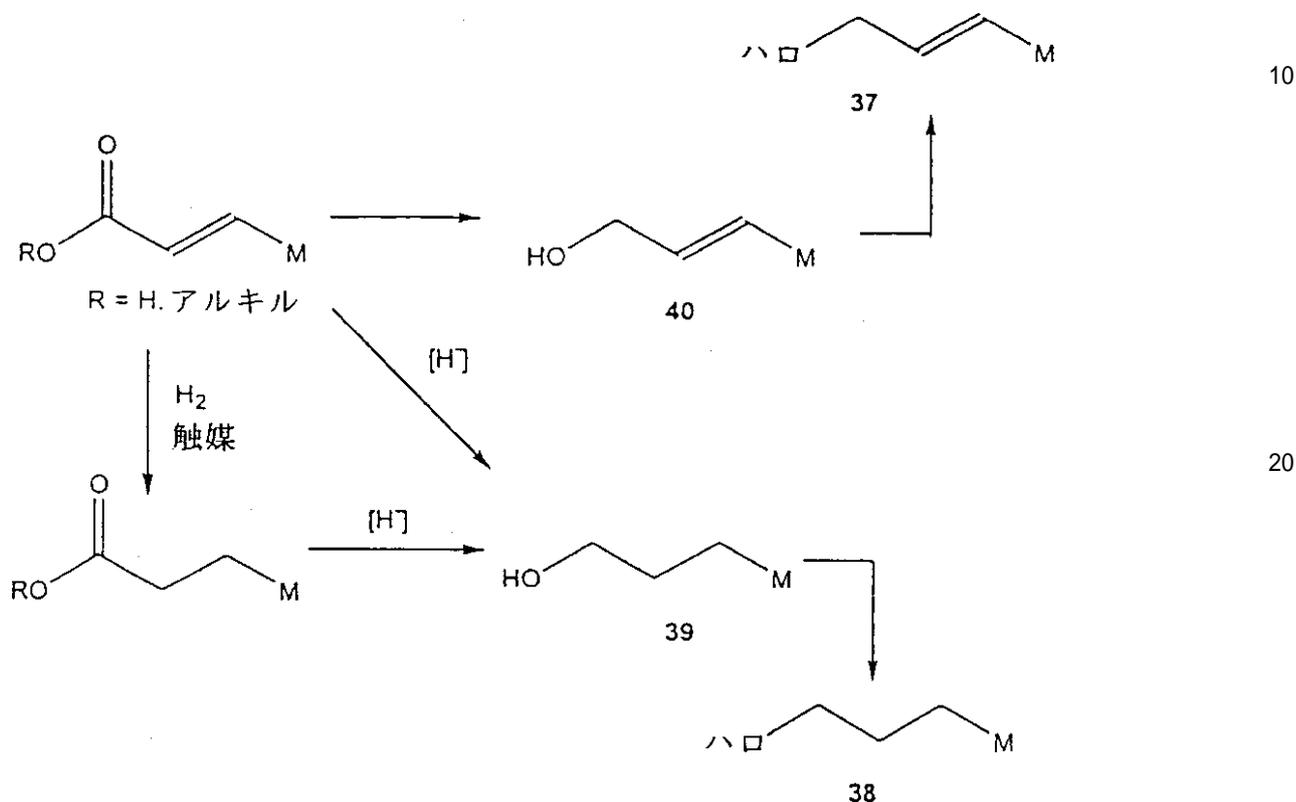
R = H, アルキル

ケイ皮酸またはエステルは市販されており、下記により式 37 または 38 のアルキル化剤に変換できる (反応経路 23 参照)。ケイ皮酸またはエステル誘導体を、パラジウムまたは白金触媒の存在下にプロトン溶媒 (たとえばメタノールまたはエタノール)、テトラヒドロフランまたは酢酸エチル中での水素化により還元する。反応経路 22 に記載したように還元し、そしてハロゲン化アルキルまたはアルキルスルホナートに変換すると、式 38 が得られる。適切ならば、ケイ皮酸またはエステルを、不活性溶媒、たとえばテトラヒド

50

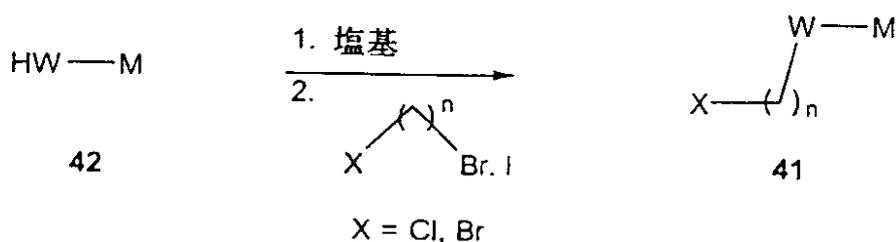
ロフランおよびジエチルエーテル中、水素化アルミニウムリチウムなどの試薬で処理することにより、直接に式 39 のアルコール類に変換する。あるいは水素化アルミニウムリチウム / 塩化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムまたは水素化ホウ素リチウムなどの試薬を用いて、ケイ皮酸またはエステルを式 40 のアリルアルコールに還元できる。反応経路 22 に記載したようにハロゲン化アリルまたはアリルスルホナートに変換すると、式 37 の試薬が得られる。

反応経路 23



式 41 のアルキル化剤 (W および M は前記概要に記載したものである) の製造を反応経路 24 に記載する。式 42 の化合物を種々の塩基でアルキル化する。その選択は W および M の性質に依存する。若干の好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドおよびカリウム t-ブトキシドなどである。得られたアニオンを種々のハロゲン化ジアルキルで処理すると、目的とする式 41 のアルキル化剤が生成する。W が酸素を表し、かつ M が芳香環である化合物を製造するために好ましい条件は、水酸化ナトリウムによりアルコキシドアニオンを形成した後、ジハロアルカン、たとえばジブromoアルカンを追加するものである。この反応は普通は水中、約 75 ~ 約 125 で行われる。

反応経路 24



反応経路 5 に記載した化学反応に有用なアルデヒド類は市販されているか、または入手可能な中間体から当業者に既知の方法で製造できる。反応経路 25 は式 43 のヒドロキシアルデヒド (反応経路 5 の M がヒドロキシ置換アルキル基を含む) の製造に用いる方法の一

10

20

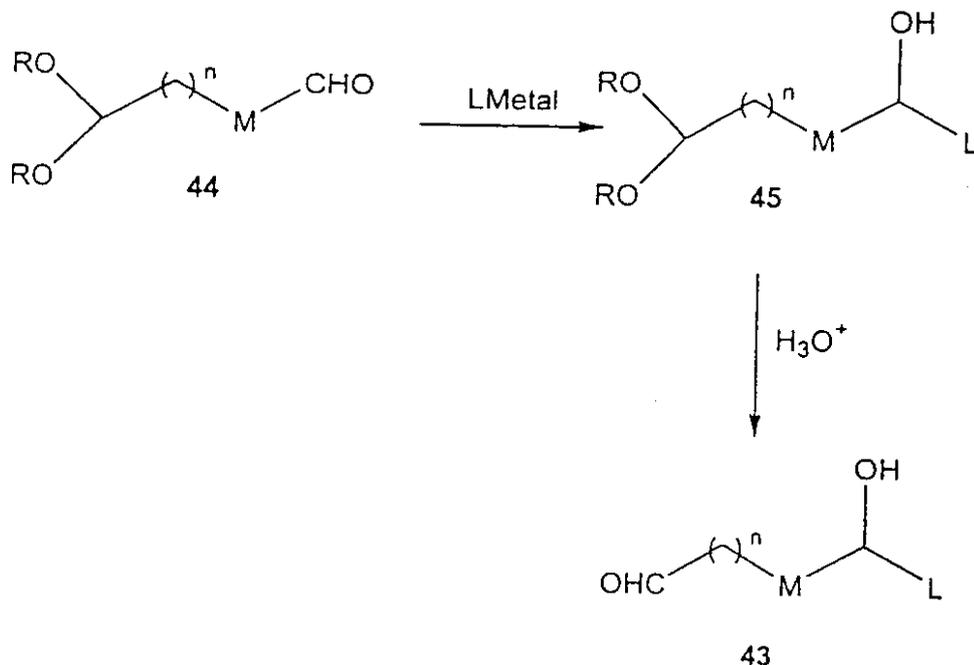
30

40

50

例を示す。一方のアルデヒドが式 44 のアセタールとして保護されたジアルデヒド（OR 基はアセタール保護基中に慣用される置換基である）を、不活性溶媒、たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中、有機金属試薬（LMetal）、好ましくは有機リチウム試薬またはグリニャール試薬で処理すると、式 45 の化合物が得られる。次いで緩和な酸性条件下に、たとえば希塩化水素、アンバーリスト - 15（Amberlyst - 15）樹脂、シリカゲル、または“Protecting Groups in Organic Synthesis”、第 2 版、T. W. Green および P. G. M. Wuts、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社、1991 に記載される他の試薬下に、アセタール加水分解すると、目的とする式 43 のヒドロキシアルデヒドが得られる。

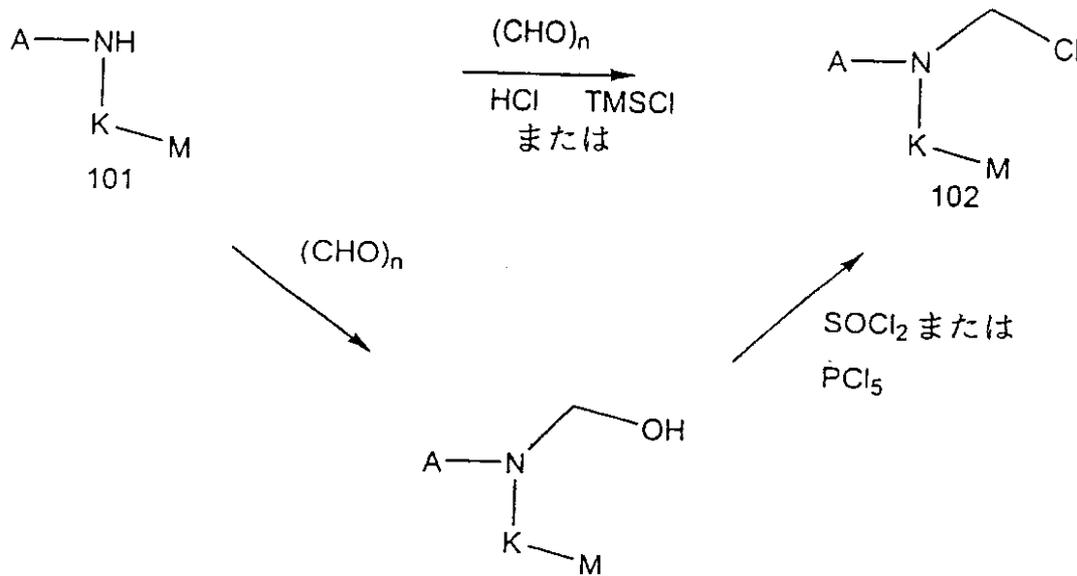
反応経路 25



クロロメチル中間体

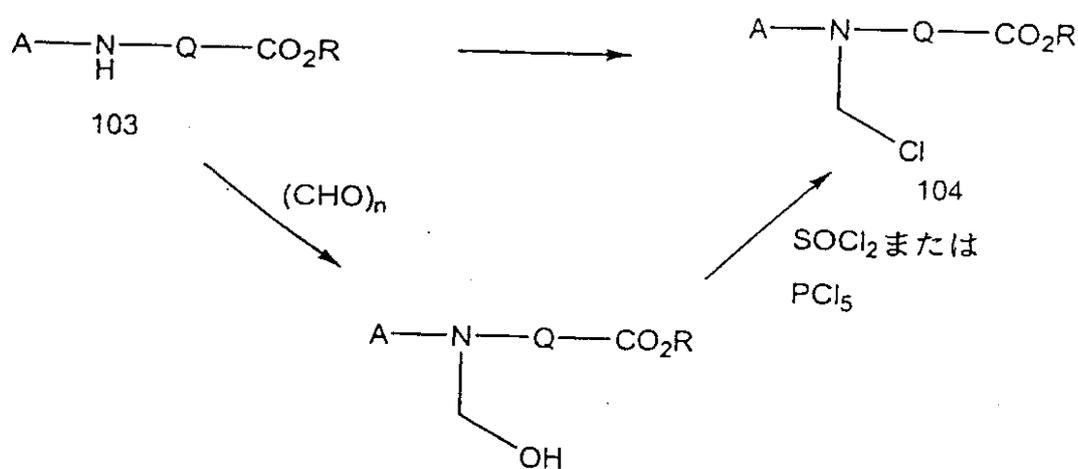
中間体クロロメチル化合物は反応経路 26 および 27 の記載に従って製造できる。一般に、適切な式 101 または 103 のスルホンアミドまたはカルボキシアミドを、適切な触媒、たとえば HCl 、塩化亜鉛または塩化トリメチルシリルを含む不活性有機溶媒、たとえば塩化メチレンまたはクロロホルム中、約 0 ~ 約 60 の温度で、ホルムアルデヒド同等物、たとえばパラホルムアルデヒドにより処理すると、それぞれ式 102 または 104 のクロロメチル誘導体が得られる。

反応経路 26



10

反応経路 27



20

30

抗吸収薬（たとえばプロゲスチン類、ポリホスホナート類、ピホスホナート（類）エストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト類、エストロゲン、エストロゲン/プロゲスチンの組合わせ、プレマリン（Premarin）、エストロン、エストリオール、または17-もしくは17-エチニルエストラジオール）を本発明化合物と一緒に使用できることは当業者に自明であらう。

プロゲスチンの一例は市販されており、下記のものが含まれる：アルゲスチンアセトフェニド、アルトレノゲスト、酢酸アマジノン、酢酸アナゲストン、酢酸クロマジノン、シンゲストール、酢酸クロゲストン、酢酸クロメゲストン、酢酸デルマジノン、デソゲストレル、ジメチステロン、ダイドロゲステロン、エチネロン、ジ酢酸エチノジオール、エチノゲストレル、酢酸フルロゲストン、ゲスタクロン、ゲストデン、カブロン酸ゲストノロン、ゲストリノン、ハロプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、レボノルゲストレル、リネステノール、メドゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メレンゲストロール、ジ酢酸メチノジオール、ノレチンドロン、酢酸ノレチンドロン、ノレチノドレル、ノルゲスチメート、ノルゲストメト、ノルゲストレル、フェンプロピオン酸オキソゲストン、プロゲステロン、酢酸キングスタノール、キングゲストロンおよびトリゲストール。

40

50

好ましいプロゲステンはメドロキシプロゲステロン、ノレチンドロンおよびノレチノドレルである。

骨吸収阻害性ポリホスホナートには、米国特許第3,683,080号(1972年8月8日に交付)に開示されるタイプのポリホスホナートが含まれる。その開示内容を本明細書に援用する。好ましいポリホスホナートはgem-ジホスホナート(ビスホスホナートとも呼ばれる)である。チルドロナート(tildronate)二ナトリウムは特に好ましいポリホスホナートである。イバンドロン酸(ibandronic acid)は特に好ましいポリホスホナートである。アレンドロナート(alendronate)は特に好ましいポリホスホナートである。他の好ましいポリホスホナートは、6-アミノ-1-ヒドロキシ-ヘキシリデン-ビスホスホン酸および1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ)-プロピリデン-ビスホスホン酸である。ポリホスホナートは酸、可溶性のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩の形で投与できる。ポリホスホナートの加水分解性エステルも含まれる。具体例には下記のものが含まれる：エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、メタンジホスホン酸、ペンタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、メタンジクロロジホスホン酸、メタンヒドロキシジホスホン酸、エタン-1-アミノ-1,1-ジホスホン酸、エタン-2-アミノ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-N,N-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-3,3-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、フェニルアミノメタン1-ジホスホン酸、N,N-ジメチルアミノメタンジホスホン酸、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノメタンジホスホン酸、ブタン-4-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、ペンタパン-5-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、ヘキサン-6-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、ならびにその薬剤学的に許容しうるエステルおよび塩類。

特に本発明化合物を哺乳動物エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストと併用できる。いかなるエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストも本発明の第2化合物として使用できる。エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストという用語は、エストロゲン受容体と結合して骨代謝回転を阻害し、骨損失を防止する化合物を表す。特に、本明細書においてエストロゲンアゴニストを、1またはそれ以上の組織において哺乳動物組織のエストロゲン受容体部位に結合してエストロゲンの作用を模倣しうる化合物と定義する。本明細書においてエストロゲンアンタゴニストを、1またはそれ以上の組織において哺乳動物組織のエストロゲン受容体部位に結合してエストロゲンの作用を遮断しうる化合物と定義する。そのような活性は当業者が標準アッセイ法に従って容易に測定できる。これにはエストロゲン受容体結合アッセイ法、標準骨組織形態計測法およびデンスitometry法が含まれる(Erikson E. F.ら, Bone Histomorphometry, ラバン・プレス, ニューヨーク, 1994, p. 1-74; Griener S. J.ら, 動物における二重エネルギーX線吸光光度法の採用, Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50-62; Wahner H. W.およびFogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptimetry in Clinical Practice, マーチン・デュニッツ社, ロンドン, 1994, p. 1-296)。多様なこれらの化合物を以下に記載し、参照する。

好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第5,047,431号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示されるドロロキシフェン(droloxifen, フェノール、3-[1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニル-1-ブテニル]-、(E)-)および関連化合物である。

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第4,536,516号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示されるタモキシフェン(tamoxifen): (エタナミン、2-[4-(1,2-ジフェニル-1-ブフェニル)フェノキシ]-N,N-ジメチル、(Z)-2-、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカル

10

20

30

40

50

ボキシラート(1:1)および関連化合物である。

他の関連化合物は、米国特許第4,623,660号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示される4-ヒドロキシタモキシフェンである。

好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第4,418,068号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示されるロラキシフェン(raloxifen): (メタノン、[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル][4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-、塩酸塩)である。

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第4,996,225号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示されるトレミフェン(toremifen): (エタナミン、2-[4-(4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N,N-ジメチル-、(Z)-、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボキシラート(1:1))である。

10

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第3,822,287号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示されるセンチロマン(centchroman): 1-[2-[4-(メトキシ-2,2-ジメチル-3-フェニル-クロマン-4-イル)-フェノキシ]-エチル]-ピロリジンである。レボルメロキシフェン(levormeroloxifen)も好ましい。

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第4,839,155号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示されるヨードキシフェン(idoxifen): ピロリジン、1-[-4-[1-(4-ヨードフェニル)-2-フェニル-1-ブテニル]フェノキシ]エチル]である。

20

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第5,484,795号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示される6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル]-ナフタレン-2-オールである。

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、製造方法と共に国際特許出願公開第WO 95/10513号(ファイザー社に譲渡)に開示される{4-[2-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-エトキシ]-フェニル}-[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル]-メタノンである。

30

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、GW5638: 3-[4-(1,2-ジフェニル-プト-1-エニル)-フェニル]-アクリル酸である; Wilson, T.M.ら, Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911 参照。

他の好ましいエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、同一出願人による米国特許第5,552,412号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示される化合物が含まれる。そこに記載される特に好ましい化合物は下記のものである:

cis-6-(4-フルオロ-フェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール;

40

(-)-cis-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール;

cis-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール;

cis-1-[6-ピロリジノエトキシ-3-ピリジル]-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン;

1-(4-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;

cis-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール; およ

50

び

1 - (4 - ピロリジノエトキシフェニル) - 2 - フェニル - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン。

他のエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、米国特許第 4 , 1 3 3 , 8 1 4 号 (その開示内容を本明細書に援用する) に開示されている。米国特許第 4 , 1 3 3 , 8 1 4 号には、2 - フェニル - 3 - アロイル - ベンゾチオフェンおよび 2 - フェニル - 3 - アロイルベンゾチオフェン - 1 - オキシドの誘導体が開示されている。

他の骨同化作用薬 (骨質量増加薬) を本発明化合物と併用しうることは、当業者に自明であろう。骨質量増加薬は、骨質量を骨折閾値 (世界保健機関による世界保健機関研究 “ 骨折リスクの評価と閉経後骨粗しょう症のスクリーニングへのその応用 (1 9 9 4) . 世界保健機関研究グループの報告 . 世界保健機関テクニカルシリーズ 8 4 3 ” に詳述) より高い水準にまで増加させる化合物である。

10

いかなるプロスタグランジン、またはプロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストも本発明の第 2 化合物として使用できる (これには 2 種の異なる式 I の本発明化合物を用いることが含まれる) 。 I G F - 1 (I G F - 1 結合蛋白質 3 を含むもの、または含まないもの) 、フッ化ナトリウム、副甲状腺ホルモン (P T H) 、副甲状腺ホルモンの活性フラグメント、成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進薬も使用できることは、当業者に自明であろう。以下の節に本発明の第 2 化合物の例をより詳細に記載する。

いかなるプロスタグランジンも本発明の第 2 化合物として使用できる。プロスタグランジンという用語は、天然プロスタグランジン P G D₁、P G D₂、P G E₂、P G E₁ および P G F₂ の類似体であって、骨粗しょう症の処置に有用な化合物を表す。これらの化合物はプロスタグランジン受容体に結合する。そのような結合は当業者が標準アッセイ法に従って容易に判定できる (たとえば A n S . ら , プロスタグランジン E₂ に対する E P₂ サブタイプのヒト受容体のクローニングと発現 , B i o c h e m i c a l a n d B i o p h y s i c a l R e s e a r c h C o m m u n i c a t i o n s , 1 9 9 3 , 1 9 7 (1) : 2 6 3 - 2 7 0) 。

20

プロスタグランジンは基本化合物プロスタ酸に関連する脂環式化合物である。基本プロスタグランジンの炭素原子に、カルボキシル炭素原子からシクロペンチル環を経て隣接側鎖の末端炭素原子まで順に番号をつける。普通は隣接側鎖はトランス配向である。シクロペンチル部分の C - 9 にオキシ基があるのは E クラスのプロスタグランジンであることを示し、P G E₂ は C₁₃ - C₁₄ にトランス不飽和二重結合、C₅ - C₆ にシス二重結合を含む。

30

多様なプロスタグランジンを以下に記載し、参照するが、他のプロスタグランジンも当業者に既知であろう。プロスタグランジンの例は米国特許第 4 , 1 7 1 , 3 3 1 および 3 , 9 2 7 , 1 9 7 号 (それらの開示内容を本明細書に援用する) に開示されている。

N o r r d i n ら , インビボでの骨におけるプロスタグランジンの役割 (P r o s t a g l a n d i n s L e u c o t r i e n e E s s e n t i a l F a t t y A c i d s , 4 1 , 1 3 9 - 1 5 0 , 1 9 9 0) は、骨同化性プロスタグランジンの概説である。

J e e および M a , 骨におけるプロスタグランジンのインビボ同化作用 (B o n e , 2 1 , 2 9 7 - 3 0 4) は、プロスタグランジンの骨同化作用についての最近の概説である。

40

いかなるプロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストも本発明の第 2 化合物として使用できる。プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストという用語は、プロスタグランジン受容体に結合し (たとえば J . W . R e g a n ら , 薬理的に定義した E P₂ サブタイプの特性をもつ新規なヒトプロスタグランジン受容体のクローニング , M o l e c u l a r P h a r m a c o l o g y , 4 6 : 2 1 3 - 2 2 0 , 1 9 9 4) 、インビボでプロスタグランジンの作用を模倣する (たとえば骨形成を刺激し、骨の質量および強度を高める) 化合物を表す。そのような作用は、当業者が標準アッセイ法に従って容易に測定できる (E r i k s e n E . F . ら , B o n e H i s t o m o r p h o m e t r y , ラバン・プレス , ニューヨーク , 1 9 9 4 , p . 1 - 7 4 ; G r i e r S . J . , ら , 動物における二重エネルギー X 線吸光光度法の採用 , I n v . R a d i o l . , 1 9 9 6 ,

50

31(1):50-62:Wahner H.W.およびFogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptometry in Clinical Practice., マーチン・デュニッツ社, ロンドン, 1994, p.1-296)。多様なこれらの化合物を以下に記載し、参照するが、他のプロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストも当業者に既知であろう。プロスタグランジンアゴニスト/アンタゴニストの例を下記に開示する。

同一出願人による米国特許第3,932,389号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用な2-デスカルボキシ-2-(テトラゾール-5-イル)-11-デスオキシ-15-置換-ペンタノルプロスタグランジンが開示されている。

10

同一出願人による米国特許第4,018,892号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用な16-アリール-13,14-ジヒドロ-PGE₂ p-ビフェニルエステルが開示されている。

同一出願人による米国特許第4,219,483号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用な2,3,6-置換-4-ピロンが開示されている。

同一出願人による米国特許第4,132,847号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用な2,3,6-置換-4-ピロンが開示されている。

米国特許第4,000,309号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用な16-アリール-13,14-ジヒドロ-PGE₂ p-ビフェニルエステルが開示されている。

20

米国特許第3,982,016号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用な16-アリール-13,14-ジヒドロ-PGE₂ p-ビフェニルエステルが開示されている。

米国特許第4,621,100号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用な置換シクロペンタンが開示されている。

米国特許第5,216,183号(その開示内容を本明細書に援用する)には、骨形成活性に有用なシクロペンタノン類が開示されている。

フッ化ナトリウムを本発明の第2化合物として使用できる。フッ化ナトリウムという用語は、そのすべての形のフッ化ナトリウムを表す(たとえば徐放性フッ化ナトリウム、持続放出性フッ化ナトリウム)。持続放出性フッ化ナトリウムは米国特許第4,904,478号(その開示内容を本明細書に援用する)に開示されている。フッ化ナトリウムの活性は当業者が生物学的プロトコールに従って容易に測定できる(Eriksen E.F.ら, Bone Histomorphometry, ラバン・プレス, ニューヨーク, 1994, p.1-74; Griener S.J.ら, 動物における二重エネルギーX線吸光光度法の採用, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W.およびFogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptometry in Clinical Practice., マーチン・デュニッツ社, ロンドン, 1994, p.1-296)。

30

いかなる副甲状腺ホルモン(PTH)も本発明の第2化合物として使用できる。副甲状腺ホルモンという用語は、骨形成を刺激し、骨質量を高める副甲状腺ホルモン、そのフラグメントまたは代謝産物およびその構造類似体を表す。副甲状腺ホルモン関連ペプチド、ならびに副甲状腺ホルモン関連ペプチドの活性フラグメントおよび類似体も含まれる。国際特許出願公開第WO 94/01460号参照。そのような機能活性は当業者が標準アッセイ法に従って容易に測定できる(Eriksen E.F.ら, Bone Histomorphometry, ラバン・プレス, ニューヨーク, 1994, p.1-74; Griener S.J.ら, 動物における二重エネルギーX線吸光光度法の採用, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W.およびFogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptometry in Cli

40

50

nical Practice, マーチン・デュニッツ社, ロンドン, 1994, p. 1-296)。多様なこれらの化合物を以下に記載し、参照するが、他の副甲状腺ホルモンも当業者に既知であろう。副甲状腺ホルモンの例は以下の参考文献に開示されている。“ヒト副甲状腺ペプチドによる脊椎骨粗しょう症の治療”, Osteoporosis Int., 3 (Supp. 1): 199-203。

“ホルモン置換療法を追加したPTH-1-34による骨粗しょう症の治療：生化学的、動態学および組織学的応答”, Osteoporosis Int., 1: 162-170。

いかなる成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進薬も本発明の第2化合物として使用できる。成長ホルモン分泌促進薬という用語は、成長ホルモンの放出を刺激し、または成長ホルモンの作用を模倣する（たとえば骨形成を高め、骨質量を高める）化合物を表す。そのような作用は、当業者が標準アッセイ法に従って容易に測定できる。多様なこれらの化合物が下記の公開された国際特許出願に示されている：WO 95/14666；WO 95/13069；WO 94/19367；WO 94/13696；およびWO 95/34311。しか他の成長ホルモンまたは成長ホルモン分泌促進薬も当業者に既知である。

特に好ましい成長ホルモン分泌促進薬は、N-[1(R)-[1,2-ジヒドロ-1-メタンスルホニルスピロ[3H-インドール-3,4-ピペリジン]-1-イル]カルボニル]-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-2-アミノ-2-メチルプロパンアミド：MK-677である。

他の好ましい成長ホルモン分泌促進薬には下記のものが含まれる：

2-アミノ-N-[2-(3a-(R)-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]-イソブチルアミドまたはそのL-酒石酸塩；

2-アミノ-N-{1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-[3a-(R)-(4-フルオロ-ベンジル)-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-2-オキソ-エチル}イソブチルアミド；および

2-アミノ-N-[2-(3a-(R)-ベンジル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(R)-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-エチル]-イソブチルアミド。

2-アミノ-N-{1-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシメチル-2-オキソ-2-[3-オキソ-3a-ピリジン-2-イルメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エチル}-2-メチル-プロピオンアミド。

本明細書に記載する化合物の製造に有用なある製造方法では、離れた位置にある官能基（たとえば式Iの前駆物質の第一級アミン、第二級アミン、カルボキシル）を保護する必要があるかもしれない。そのような保護の必要性は、離れた位置にある官能基の性質および製造方法の条件に応じて異なるであろう。そのような保護の必要性は当業者が容易に判定できる。そのような保護/脱保護方法の使用も当業者に自明である。保護基の一般的記載およびそれらの使用についてはT. W. Green, Protecting Groups in Organic Synthesis, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社, ニューヨーク, 1991を参照。

前記化合物の出発物質および試薬も容易に入手できるか、または慣用される有機合成法を用いて当業者が容易に合成できる。たとえばその際用いる多くの化合物が天然化合物に関連するか、またはそれらから誘導される。これらの天然化合物は科学的に関心が高く、したがってそのような多くの化合物が市販され、または文献に報告され、または市販化合物から文献に報告された方法で容易に製造される。そのような化合物にはたとえばプロスタグランジンが含まれる。

10

20

30

40

50

ある種の本発明化合物は不斉炭素を含み、したがって鏡像異性体またはジアステレオマーである。ジアステレオマー混合物をそれらの物理化学的相異に基づいて、それ自体既知の方法で、たとえばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化により、それらの各ジアステレオマーに分離できる。鏡像異性体は、その鏡像異性体混合物を適切な光学活性化合物(たとえばアルコール類)と反応させることによりジアステレオマー混合物に変換し、そのジアステレオマー混合物を分離し、そして各ジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換する(たとえば加水分解する)ことにより分離できる。ジアステレオマー、鏡像異性体およびその混合物を含めてそのような異性体をすべて本発明の一部とみなす。またある種の本発明化合物はアトロプ異性体(たとえば置換ピアリアル)であり、本発明の一部とみなされる。

10

本発明化合物の多くは酸性であり、薬剤学的に許容しうるカチオンと塩を形成する。ある種の本発明化合物は塩基性であり、薬剤学的に許容しうるアニオンと塩を形成する。そのような塩類はすべて本発明の範囲に含まれ、常法により調製できる。たとえばそれらは酸性物質と塩基性物質を通常は化学量論的比率で、適宜、水性、非水性または部分水性媒質中において接触させるだけで簡単に調製できる。塩類は、適宜、ろ過により、非溶剤で沈殿させた後にろ過することにより、溶剤の蒸発により、または水溶液の場合は凍結乾燥により回収される。

さらに、本発明化合物が水和物または溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物はすべて、哺乳動物、特にヒトの骨形成を刺激し、骨質量を高める薬剤として療法に使用できる。骨形成は骨粗しょう症および骨関連障害の発症に密接な関係をもつので、これらの化合物は骨に対するそれらの作用により、骨粗しょう症を予防、阻止および/または回復させる。

20

哺乳動物(たとえばヒト、特に女性)において骨質量低下を呈する状態(骨粗しょう症)を処置する医薬としての本発明化合物の有用性は、インビボアッセイ、受容体結合アッセイ、サイクリックAMPアッセイおよび骨折治癒アッセイ(すべて後記)を含めた慣用されるアッセイ法において本発明化合物が活性であることにより証明される。インビボアッセイ(当業者に自明の範囲での適宜な変更を含む)は、他の同化作用薬および本発明のプロスタグランジンアゴニストの活性を測定するのに使用できる。エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコールは、特にエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストおよび他の抗吸収薬の活性を測定するのに使用できる(当業者に自明の範囲での適宜な変更を含む)。以下に記載する組み合わせおよび逐次処理プロトコールは、本明細書に記載する同化作用薬(たとえば本発明化合物)と抗吸収薬(たとえばエストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト)の組み合わせの有用性を証明するのに有用である。そのようなアッセイ法は、本発明化合物(または本明細書に記載する他の同化作用薬および抗吸収薬)の活性を相互に、および他の既知化合物の活性と、比較できる手段も提供する。これらの比較の結果は、ヒトを含めた哺乳動物においてそのような疾患を処置するために投与量を決定するのに有用である。

30

同化作用薬インビボアッセイ

骨形成を刺激し、骨質量を高める骨同化作用薬の活性は、無傷の雌雄ラット、性ホルモン欠乏雄(精巣摘除)または雌(卵巣摘除)ラットにおいて試験できる。

40

種々の月齢(たとえば3カ月齢)の雌雄ラットを試験に使用できる。ラットは無傷であるか、または去勢(卵巣摘除または精巣摘除)され、次いでプロスタグランジンアゴニストを種々の量(たとえば1、3または10mg/kg/日)で30日間、皮下注射または胃管投与する。去勢ラットでは、手術の翌日(骨損失を防ぐために)または既に骨損失が起きた時点で(骨質量再生のために)処置を開始する。試験中、すべてのラットに水、およびカルシウム1.46%、リン0.99%およびビタミンD₃ 4.96IU/gを含有する市販のペレット状飼料(テクラド・ローデント・ダイエット(Teklad Rodent Diet) 8064、ハーラン・テクラド、ワイオミング州マジソン)を自由に摂取させる。すべてのラットに屠殺前12日目および2日目に10mg/kgのカルセ

50

イン (calcium) を皮下注射する。ラットを屠殺する。下記の終末点を測定する：
大腿骨無機質測定：

剖検に際し各ラットから右大腿骨を摘出し、“局所高解像度走査”ソフトウェア（ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム）付き二重エネルギー X 線吸光光度計（DXA、QDR 1000/W、ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム）により走査する。走査フィールドサイズは 5.08×1.902 cm、解像は 0.0254×0.0127 cm、走査速度は 7.25 mm/秒である。大腿骨走査画像を分析し、全大腿骨（WF）、遠位大腿骨幹端（DFM）、大腿骨幹（FS）および近位大腿骨（PF）の、骨面積、骨無機質含量（BMC）および骨無機質密度（BMD）を測定する。

脛骨組織形態計測分析：

剖検に際し右脛骨を摘出し、筋肉を切除し、3部分に切断する。近位脛骨および脛骨幹を 70% エタノール中で固定し、濃度勾配エタノール中で脱水し、アセトン中で脱脂し、次いでメタクリル酸メチル（イーストマン・オーガニック・ケミカルズ、ニューヨーク州チェスター）に包埋する。

ライヘルト-ユング・ポリカット（Reichert-Jung Polycut）S ミクロトームで、厚さ 4 および $10 \mu\text{m}$ の近位脛骨幹端前切片を切り取る。 $4 \mu\text{m}$ 切片を改変マッソンズ・トリクロム（Masson's Trichrome）染料で染色し、一方、 $10 \mu\text{m}$ の切片は染色せずにおく。各ラットから $4 \mu\text{m}$ の切片 1 枚および $10 \mu\text{m}$ の切片 1 枚を海綿骨組織形態計測に用いる。

ライヘルト-ユング・ポリカット S ミクロトームで厚さ $10 \mu\text{m}$ の脛骨幹の断面切片を切り取る。これらの切片を皮質骨組織形態計測に用いる。

海綿骨組織形態計測： 成長板 - 骨端接合部に対し遠位 1.2 mm から 3.6 mm までの近位脛骨幹端の二次海綿状態の静的および動的組織形態計測に、バイオカント（Bioquant）OS / 2 組織形態計測システム（R & M バイオメトリックス社、テネシー州ナッシュビル）を用いる。測定を二次海綿状態に限定するために、脛骨幹端領域の最初の 1.2 mm を除く必要がある。 $4 \mu\text{m}$ の切片を用いて骨体積、骨構造および骨吸収に関連する指数を測定し、一方、 $10 \mu\text{m}$ の切片を用いて骨形成および骨代謝回転に関連する指数を測定する。

I) 海綿質の体積および構造に関連する測定および計算： (1) 全骨幹端面積 (TV, mm^2) : 成長板 - 骨端接合部に対し遠位 1.2 mm から 3.6 mm までの脛骨幹端面積。

(2) 海綿質面積 (BV, mm^2) : TV 内の全小柱面積。(3) 海綿質周界 (perimeter) (BS, mm) : 小柱の全周界の長さ。(4) 海綿質体積 (BV / TV, %) : $BV / TV \times 100$ 。(5) 海綿質の数 (TBN, /mm) : $1.199 / 2 \times BS / TV$ 。(6) 海綿質の厚さ (TBT, μm) : $(2000 / 1.199) \times (BV / BS)$ 。(7) 海綿質の間隔 (TBS, μm) : $(2000 / 1.199) \times (TV - BV)$ 。

II) 骨吸収に関連する測定および計算： (1) 破骨細胞数 (OCN,) : 全骨幹端領域内の全破骨細胞数。(2) 破骨細胞周界 (OCP, mm) : 破骨細胞で覆われた小柱周界の長さ。(3) 破骨細胞数 / mm (OCN / mm, /mm) : OCN / BS 。(4) 破骨細胞周界 % (% OCP, %) : $OCP / BS \times 100$ 。

III) 骨の形成および代謝回転に関連する測定および計算： (1) 単一カルセイン標識周界 (SLS, mm) : 1 回のカルセイン標識で標識した小柱周界の全長。(2) 二重カルセイン標識周界 (DLS, mm) : 2 回のカルセイン標識で標識した小柱周界の全長。(3) 標識間幅 (ILW, μm) : 2 回のカルセイン標識間の平均距離。(4) 無機質化周界 % (PMS, %) : $(SLS / 2 + DLS) / BS \times 100$ 。(5) 無機質付着速度 (MAR, $\mu\text{m} / \text{日}$) : $ILW / \text{標識間隔}$ 。(6) 骨形成速度 / 表面基準 (ref.) (BFR / BS, $\mu\text{m}^2 / \text{d} / \mu\text{m}$) : $(SLS / 2 + DLS) \times MAR / BS$ 。(7) 骨代謝回転速度 (BTR, % / y) : $(SLS / 2 + DLS) \times MAR / BV \times 100$ 。

皮質骨組織形態計測： 脛骨幹皮質骨の静的および動的組織形態計測に、バイオカント OS / 2 組織形態計測システム（R & M バイオメトリックス社、テネシー州ナッシュビル）を

10

20

30

40

50

用いる。全組織面積、髓腔面積、骨膜周界、内皮質周界、単一標識周界、二重標識周界、ならびに骨膜表面および内皮質表面の両方の標識間幅を測定し、皮質骨面積（全組織面積 - 髓腔面積）、皮質骨面積%（皮質面積 / 全組織面積 × 100）、髓腔面積%（髓腔面積 / 全組織面積 × 100）、骨膜および内皮質標識周界% [（単一標識周界 / 2 + 二重標識周界） / 全周界 × 100]、無機質付着率（標識間幅 / 距離）、ならびに骨形成率 [（単一標識周界 / 2 + 二重標識周界） / 全周界] を計算する。

統計量

統計量はstattview (Stat View) 4.0パッケージ (アバカス・コンセプト社、カリフォルニア州パークレー) を用いて計算できる。分散分析 (ANOVA) 試験、次いでフィッシャーPLSDを用いて、グループ間の差を比較する。

10

組換えヒトEP2およびEP4受容体を安定に過剰発現している293-S細胞系におけるcAMP増加の測定

公表された配列 (1, 2)、および一次ヒト腎細胞 (EP2) またはヒト肺細胞 (EP4) 由来のRNAに基づくオリゴヌクレオチドプライマーを鋳型として用いる逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応により、ヒトEP2およびEP4受容体の完全オープンリーディングフレームを示すcDNAを生成する。cDNAをpcDNA3 (インビトロゲン (Invitrogen)) の多重クローニング部位にクローニングし、これを用いてリン酸カルシウム共沈により293-Sヒト腎胚細胞をトランスフェクションする。G418耐性コロニーを拡張し、特異的 [3-H] PGE₂ 結合につき試験する。高水準の特異的 [3-H] PGE₂ 結合を示すトランスフェクション体をさらにスカッチャード分析により解析して、PGE₂ のBmaxおよびKdを測定する。化合物スクリーニングのために選択した系は、PGE₂ につき細胞当たり約338, 400個の受容体およびKd = 12 nMをもつもの (EP2)、およびPGE₂ につき細胞当たり約256, 400個の受容体およびKd = 2.9 nMをもつもの (EP4) であった。293-S母細胞における両受容体の構成性発現は無視できる。ウシ胎児血清 (最終10%) およびG418 (最終700 μg/ml) を補充したPRMI中で細胞を維持する。

20

293-S/EP2系および293-S/EP4系におけるcAMP応答を測定する: Ca⁺⁺ およびMg⁺⁺ を欠乏したPBS 1ml中で激しい打撃を与えることにより細胞を培養フラスコから脱離させ、最終濃度1 × 10⁶ 細胞/mlになるように無血清RPMIを添加し、3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX) を最終濃度1mMになるように添加する。直ちに細胞懸濁液1mlを各2mlのスクリーキャップ付きマイクロ遠心管に分注し、蓋をはずして37、5% CO₂、相対湿度95%で10分間インキュベートする。次いで最終DMSOまたはエタノール濃度が1%になるように、被験化合物を1:100の希釈度で細胞に添加する。化合物添加直後に遠心管に蓋をし、2回反転することにより混合し、37で12分間インキュベートする。次いで試料を100で10分間インキュベートすることにより細胞溶解し、直ちに氷上で5分間冷却する。1000 × gで5分間の遠心により細胞屑をペレット化し、澄明な溶解物を新たな試験管に移す。透明な溶解物をcAMP RIAアッセイ緩衝液中に1:10に希釈した後、市販のcAMPラジオイムノアッセイキット (NEK-033、NEN/デュポン) によりcAMP濃度を測定する。一般に1 log増分の6~8種類の濃度の被験化合物で細胞を処理する。用量応答曲線の直線部分につき、線形回帰分析によりヒューレット・パッカーD325 I Iハンドヘルド計算機でEC50の計算を行う。

30

40

参考文献

1. Regan, J. W., Bailey, T. J., Pepperl, D. J., Pierce, K. L., Bogardus, A. M., Donello, J. E., Fairbairn, C. E., Kedzie, K. M., Woodward, D. F. および Gil, D. W. 1994, 薬理的に定められたEP₂ サブタイプの特徴をもつ新規なヒトプロスタグランジン受容体のクローニング, Mol. Pharmacology, 46: 213-220.
2. Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Me

50

tters, K. および Adam, M., 1994, EP2サブタイプのヒトプロスタグランジンE2受容体のクローニング、機能性発現および解析, J. Biol. Chem. Vol. 269, 16: 11873 - 11877.

プロスタグランジンE2受容体への結合のアッセイ

膜の調製: 操作はすべて4で行われた。プロスタグランジンE2タイプ1受容体(EP1)、タイプ2受容体(EP2)、タイプ3受容体(EP3)、またはタイプ4受容体(EP4)を発現しているトランスフェクション細胞を採集し、緩衝液A[50mM トリス-HCl(pH7.4), 10mM MgCl₂, 1mM EDTA, 1mM ペファブロックペプチド(Pefabloc peptide)(シグマ、ミズーリ州セントルイス), 10μMホスホラミドンペプチド(Phosphoramidon peptide)(シグマ、ミズーリ州セントルイス), 1μMペプスタチンAペプチド(Pepstatin A peptide)(シグマ、ミズーリ州セントルイス), 10μMエラストチナルペプチド(Elastatinal peptide)(シグマ、ミズーリ州セントルイス), 100μMアンチペインペプチド(Antipain peptide)(シグマ、ミズーリ州セントルイス)]中に200万個/mlになるように懸濁する。これらをブランソン・ソニファイヤー(Branson Sonifier)(モデル250、ブランソン・ウルトラソニックス社、コネチカット州ダンベリー)により15秒のバースト2回の超音波処理で細胞溶解する。溶解しない細胞と屑を100×gで10分間の遠心により除去する。次いで45,000×gで30分間の遠心により膜を採集する。ペレット化した膜を蛋白質3~10mg/mlになるように再懸濁し、ブラッドフォード法[Bradford, M. Anal. Biochem., 72, 248(1976)]により蛋白質濃度を測定する。再懸濁した膜を次いで使用時まで-80に凍結保存する。

結合アッセイ: 前記により調製した凍結膜を融解し、緩衝液A中に蛋白質1mg/mlになるように希釈する。1容量の膜調製物を、緩衝液A中で、0.05容量の被験化合物または緩衝液および1容量の3nM 3H-プロスタグランジンE2(3H-TRK 431, アマシャム、イリノイ州アーリントン・ハイツ)と混和する。この混合物(全容量205μL)を25で1時間インキュベートする。次いでトムテック(Tomtec)ハーベスター(モデルMach II/96、トムテック、コネチカット州オレンジ)を用いてタイプGF/Cガラス繊維フィルター(1205-401、ワラック、マリーランド州ガイザースバーグ)でろ過することにより、膜を回収する。3H-プロスタグランジンE2と結合した膜はフィルターに捕獲され、緩衝液および結合していない3H-プロスタグランジンE2はフィルターを通過して廃液中に入る。次いで各試料を3mlの[50mM トリス-HCl(pH7.4), 10mM MgCl₂, 1mM EDTA]で3回洗浄する。次いでフィルターを電子レンジ内での加熱により乾燥させる。膜に結合した3H-プロスタグランジンの量を測定するために、乾燥フィルターをシンチレーション液入りプラスチックバッグに装入し、LKB 1205ベータプレートリーダー(Beta plate reader)(ワラック、マリーランド州ガイザースバーグ)で計数する。特異的に結合した3H-プロスタグランジンE2の50%を置換するのに要する被験化合物濃度から、IC₅₀を判定する。

骨折治癒アッセイ

全身投与後の骨折治癒に対する影響のアッセイ

骨折法: 3カ月齢スプラーグ-ドーレイ(Sprague-Dawley)ラットをケタミン(Ketamine)で麻酔する。右脛骨または大腿骨の近位部分の前内側面に1cmの切開部を形成する。以下に脛骨外科処置法を記載する。切開部を骨にまで到達させ、前隆線に対し2mm内側に脛骨粗面の遠位面に対し4mm近位に1mmの孔をあける。0.8mmのステンレス鋼管を骨髄内に打ち込む(最大負荷36.3N、最大剛性61.8N/mm、骨と同じ条件下で試験)。骨髄管のリーミングは行わない。特別に設計した鈍あご付き調節式鉗子で3点曲げを行うことにより、脛腓接合部の2mm上方に標準的な閉鎖骨折を形成する。軟組織の損傷を最小限にするために、骨折をずらさないように注意

10

20

30

40

50

する。皮膚をモノフィラメントナイロン縫合糸で閉じる。この手術は無菌条件下で行われる。釘打ち直後にすべての骨折のラジオグラフをとり、特定した骨幹領域外に骨折のある動物や釘がずれた動物は除外する。残りの動物を、骨折治癒試験のために下記のように各サブグループ当たり10～12匹のグループにランダムに分ける。10、20、40および80日間、第1グループにはビヒクル(水:100%エタノール=95:5)1ml/匹を毎日胃管投与し、他には被験化合物0.01～100mg/kg/日(1ml/匹)を毎日胃管投与する。

10、20、40および80日目に各グループからのラット10～12匹をケタミンで麻酔し、放血により剖検する。切開して両方の脛腓骨を摘出し、軟組織をすべて剥離する。各グループ5～6匹のラットの骨を組織学的検査のために70%エタノール中に保存し、各グループにつき他の5～6匹のラットの骨を実施予定のラジオグラフおよび生体力学的試験のために緩衝リンゲル液(+4、pH7.4)中に保存する。

組織学的分析: 骨折した骨の組織学的分析法は、これまでにMosekildeおよびBak(ラットの骨折治癒に対する成長ホルモンの影響:組織学的記載, Bone, 14:19-27, 1993)が公表している。要約すると、骨折した側を骨折線の各側に8mm縫合し(sawed 8mm)、脱灰せずにメタクリル酸メチルに包埋し、ライヘルト-ユング・ポリカットマイクロトームで、厚さ8μmの前頭骨折切片を切り取る。マッソンス・トリクロム染色した中前頭骨切片(脛骨と腓骨の両方を含む)を用いて、処置の有無による骨折治癒に対する細胞および組織の応答を視覚化する。シリウス・レッド(Sirius red)染色した切片を用いて、仮骨構造の特徴を証明し、骨折部位の網状骨と層板骨を識別する。以下の測定を行う:(1)骨折間隙-骨折部の皮質骨末端間の最小距離として測定する、(2)仮骨の長さおよび仮骨の直径、(3)仮骨領域の全骨体積、(4)仮骨内の組織面積当たりの骨組織面積、(5)仮骨内の線維組織、(6)仮骨内の軟骨面積。

生体力学的分析: 生体力学的分析法は、これまでにBakおよびAndreassen(ラットの骨折治癒に対する老化の影響, Calcif. Tissue Int. 45:292-297, 1989)が公表している。要約すると、生化学的検査の前にすべての骨折部のラジオグラフをとる。破壊的3点または4点曲げ法により、治癒しつつある骨折の力学的特性を分析する。最大負荷、剛性、最大負荷時のエネルギー、最大負荷時の撓み、および最大応力を測定する。

局所投与後の骨折治癒に対する影響のアッセイ

骨折法: ほぼ2歳の雌または雄ビーグル犬を試験に用いる。Lenehanら(Lenehan, T.M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: イヌの骨折治癒に対するEHDPの影響, J. Orthop. Res. 3:499-507; 1985)が記載した3点曲げにおける緩徐な連続負荷により横方向の橈骨骨折を形成する。骨を解剖学的に完全に分断するために、骨折部位を通してワイヤを引っ張る。次いで徐放性ペレットまたはアルゼット(Alzet)ミニポンプで10、15または20週間、化合物を徐々に放出することにより、プロスタグランジンAゴニストを骨折部位に局所投与する。

組織学的分析: 骨折した骨の組織学的分析法は、これまでにPeterら(Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A.: イヌの骨折治癒および骨の再成形に対するアレンドロナートの影響, J. Orthop. Res. 14:74-70; 1996)、ならびにMosekildeおよびBak(ラットの骨折治癒に対する成長ホルモンの影響:組織学的記載, Bone, 14:19-27, 1993)が公表している。要約すると、骨折した側を骨折線の各側に3cm縫合し、脱灰せずにメタクリル酸メチルに包埋し、ライヘルト-ユング・ポリカットマイクロトームで、厚さ8μmの前頭骨折切片を切り取る。マッソンス・トリクロム染色した中前頭骨切片(脛骨と腓骨の両方を含む)を用いて、処置の有無による骨折治癒に対する細胞および組織の応答を視覚化する。シリウス・レッド(Sirius red)染色した切片を用いて、仮骨構造の特徴を証

10

20

30

40

50

明し、骨折部位の網状骨と層板骨を識別する。以下の測定を行う：(1)骨折間隙 - 骨折部の皮膚骨末端間の最小距離として測定する、(2)仮骨の長さおよび仮骨の直径、(3)仮骨領域の全骨体積、(4)仮骨内の組織面積当たりの骨組織面積、(5)仮骨内の線維組織、(6)仮骨内の軟骨面積。

生体力学的分析：生体力学的分析法は、これまでにBakおよびAndreassen (ラットの骨折治癒に対する老化の影響, Calcif. Tissue Int. 45: 292 - 297, 1989)、ならびにPeterら (Peter, C. P.; Cook, W. O.; Nunamaker, D. M.; Provost, M. T.; Seedor, J. G.; Rodan, G. A.: イヌの骨折治癒および骨の再成形に対するアレンドロナートの影響, J. Orthop. Res. 14: 74 - 70; 1996) が公表している。要約すると、生化学的検査の前にすべての骨折部のラジオグラフをとる。破壊的3点または4点曲げ法により、治癒しつつある骨折の力学的特性を分析する。最大負荷、剛性、最大負荷時のエネルギー、最大負荷時の撓み、および最大応力を測定する。

10

エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコール

エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストは、骨代謝回転を阻害してエストロゲン欠乏誘発性骨損失を阻止する一群の化合物である。卵巣摘除ラットの骨損失モデルが閉経後骨損失のモデルとして広く用いられている。このモデルを用いると、エストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト化合物が骨損失を阻止し、骨吸収を阻害する効力を試験することができる。

種々の月齢 (たとえば5カ月齢) のスプラッグ - ドーレイ雌ラット (チャールズ・リバー、マサチューセッツ州ウィルミントン) をこの試験に用いる。実験期間中、ラットを1匹ずつ20cm x 32cm x 20cmのケージに収容する。すべてのラットに水、およびカルシウム0.97%、リン0.85%およびビタミンD₃ 1.05 IU/gを含有する市販のペレット状飼料 (アグウェイ・プロラブ (Agway ProLab) 3000、アグウェイ・カウンティ・フード社、ニューヨーク州シラキュース) を自由に摂取させる。

20

一群のラット (8 ~ 10匹) に見せかけの手術をし、ビヒクル (10%エタノールおよび90%食塩水、1ml/日) を経口投与する。一方、残りのラットを両側卵巣摘除し (OVX)、ビヒクル (経口)、17 β -エストラジオール (シグマ、E-8876、E₂、30 μ g/kg、毎日皮下注射)、またはエストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト (たとえばドロキシフェン、5、10または20mg/kg、毎日経口) で一定期間処理する (たとえば4週間)。骨組織の動的変化を調べるために、すべてのラットに屠殺前12日目および2日目に10mg/kgのカルセイン (フルオロクロム骨マーカー) を皮下注射する。処理の4週間後、ラットを屠殺し、剖検する。下記の終末点を測定する。

30

体重増加：剖検時の体重マイナス外科処置後の体重

子宮の重量および組織学的所見：剖検に際し各ラットから子宮を摘出し、直ちに秤量する。次いで、子宮断面組織面積、間質厚さおよび内腔上皮厚さなどの組織学的測定のために子宮を処理する。

全血清コレステロール：心臓穿刺により血液を採取し、4℃で凝固させ、次いで2,000gで10分間遠心する。高性能コレステロール熱量測定アッセイ法 (ベーリンガー・マンハイム・バイオケミカルズ、インディアナ州インディアナポリス) により、血清試料の全血清コレステロールを分析する。

40

大腿骨無機質測定：剖検に際し各ラットから右大腿骨を摘出し、“局所高解像度走査”ソフトウェア (ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム) 付き二重エネルギーX線吸光度計 (DEXA、QDR 1000/W、ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム) により走査する。走査フィールドサイズは5.08 x 1.902cm、解像度は0.0254 x 0.0127cm、走査速度は7.25mm/秒である。大腿骨走査画像を分析し、全大腿骨 (WF)、遠位大腿骨幹端 (DFM)、大腿骨幹 (FS) および近位大腿骨 (PF) の、骨面積、骨無機質含量 (BMC) および骨無機質密度 (BMD) を測定する。

近位脛骨幹端海綿骨の組織形態計測分析：剖検に際し右脛骨を摘出し、筋肉を切除し、

50

3部分に切断する。近位脛骨を70%エタノール中で固定し、濃度勾配エタノール中で脱水し、アセトン中で脱脂し、次いでメタクリル酸メチル(イーストマン・オーガニック・ケミカルズ、ニューヨーク州ロチェスター)に包埋する。ライヘルト-ユング・ポリカッタSミクロトームで、厚さ4および10 μm の近位脛骨幹端前切片を切り取る。各ラットから4 μm の切片1枚および10 μm の切片1枚を海綿骨組織形態計測に用いる。4 μm 切片を改変マッソンス・トリクロム染料で染色し、一方、10 μm の切片は染色せずにおく。

成長板-骨端接合部に対し遠位1.2mmから3.6mmまでの近位脛骨幹端の二次海綿状態の静的および動的組織形態計測に、バイオカントOS/2組織形態計測システム(R&Mバイオメトリックス社、テネシー州ナッシュビル)を用いる。測定を二次海綿状態に限定するために、脛骨幹端領域の最初の1.2mmを除く。4 μm の切片を用いて骨体積、骨構造および骨吸収に関連する指数を測定し、一方、10 μm の切片を用いて骨形成および骨代謝回転に関連する指数を測定する。

10

I) 海綿質の体積および構造に関連する測定および計算:

1. 全骨幹端面積(TV, mm^2): 成長板-骨端接合部に対し遠位1.2mmから3.6mmまでの脛骨幹端面積。
2. 海綿質面積(BV, mm^2): TV内の全小柱面積。
3. 海綿質周界(BS, mm): 小柱の全周界の長さ。
4. 海綿質体積(BV/TV, %): $BV/TV \times 100$ 。
5. 海綿質の数(TBN, /mm): $1.199/2 \times BS/TV$ 。
6. 海綿質の厚さ(TBT, μm): $(2000/1.199) \times (BV/BS)$ 。
7. 海綿質の間隔(TBS, μm): $(2000/1.199) \times (TV - BV)$ 。

20

II) 骨吸収に関連する測定および計算:

1. 破骨細胞数(OCN,): 全骨幹端領域内の全破骨細胞数。
2. 破骨細胞周界(OCP, mm): 破骨細胞で覆われた小柱周界の長さ。
3. 破骨細胞数/mm(OCN/mm, /mm): OCN/BS 。
4. 破骨細胞周界(%OCP, %): $OCP/BS \times 100$ 。

III) 骨の形成および代謝回転に関連する測定および計算:

1. 単一カルセイン標識周界(SLS, mm): 1回のカルセイン標識で標識した小柱周界の全長。
2. 二重カルセイン標識周界(DLS, mm): 2回のカルセイン標識で標識した小柱周界の全長。
3. 標識間幅(ILW, μm): 2回のカルセイン標識間の平均距離。
4. 無機質化周界%(PMS, %): $(SLS/2 + DLS)/BS \times 100$ 。
5. 無機質付着速度(MAR, $\mu\text{m}/\text{日}$): $ILW/\text{標識間隔}$ 。
6. 骨形成速度/表面基準(BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BS$ 。
7. 骨代謝回転速度(BTR, %/y): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BV \times 100$ 。

30

統計量

40

統計量はstattview 4.0パッケージ(アバカス・コンセプツ社、カリフォルニア州パークレー)を用いて計算する。分散分析(ANOVA)試験、次いでフィッシャーPLSDを用いて、グループ間の差を比較する。

併用および逐次処置プロトコール

以下のプロトコールはもちろん当業者が変更できる。たとえば無傷の雌雄ラット、性ホルモン欠乏雄(精巣摘除)または雌(卵巣摘除)ラットを使用できる。さらに、種々の月齢(たとえば12カ月齢)の雌雄ラットを試験に使用できる。ラットは無傷であるか、または去勢(卵巣摘除または精巣摘除)され、次いで本発明化合物のような同化作用薬を種々の量(たとえば1、3または6mg/kg/日)で一定期間(たとえば2週間ないし2カ月間)投与し、次いで抗吸収薬、たとえばドロロキシフェンを種々の量(たとえば1、5

50

または10mg/kg/日)で一定期間(たとえば2週間ないし2カ月間)投与する。あるいは同化作用薬と抗吸収薬の両方を種々の量で一定期間(たとえば2週間ないし2カ月間)用いて併用処置する。去勢ラットでは、手術の翌日(骨損失を防ぐために)または既に骨損失が起きた時点で(骨質量再生のために)処置を開始することができる。

ラットを屠殺し、剖検する。下記の終末点を測定する。

大腿骨無機質測定：剖検に際し各ラットから右大腿骨を摘出し、“局所高解像度走査”ソフトウェア(ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム)付き二重エネルギーX線吸光度計(DXA、QDR 1000/W、ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム)により走査する。走査フィールドサイズは5.08×1.902cm、解像度は0.0254×0.0127cm、走査速度は7.25mm/秒である。大腿骨走査画像を分析し、全大腿骨(WF)、遠位大腿骨幹端(DFM)、大腿骨幹(FS)および近位大腿骨(PF)の、骨面積、骨無機質含量(BMC)および骨無機質密度(BMD)を測定する。

10

腰椎無機質測定：麻酔したラットにおいて、“局所高解像度走査”ソフトウェア(ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム)付き二重エネルギーX線吸光度計(QDR 1000/W、ハロジック社、マサチューセッツ州ワルサム)により、全腰椎および6本の腰椎(LV1~6)それぞれの、骨面積、骨無機質含量(BMC)および骨無機質密度(BMD)を測定する。ケタミン/ロムパン混合物(比率4:3)1mg/kgの注射(腹腔内)によりラットを麻酔し、次いでラットプラットホームに乗せる。走査フィールドサイズは6×1.9cm、解像度は0.0254×0.0127cm、走査速度は7.25mm/秒である。全腰椎走査画像を得て分析する。骨面積(BA)および骨無機質含量(BMC)を測定し、全腰椎および6本の腰椎(LV1~6)それぞれにつき骨無機質密度(BMCをBAで割ったもの)を計算する。

20

近位脛骨幹端海綿骨の組織形態計測分析：剖検に際し右脛骨を摘出し、筋肉を切除し、3部分に切断する。近位脛骨を70%エタノール中で固定し、濃度勾配エタノール中で脱水し、アセトン中で脱脂し、次いでメタクリル酸メチル(イーストマン・オーガニック・ケミカルズ、ニューヨーク州ロチェスター)に包埋する。ライヘルト-ユング・ポリカッタSミクロトームで、厚さ4および10μmの近位脛骨幹端前切片を切り取る。各ラットから4μmの切片1枚および10μmの切片1枚を海綿骨組織形態計測に用いる。4μm切片を改変マッソンス・トリクロム染料で染色し、一方、10μmの切片は染色せずにおく。

30

成長板-骨端接合部に対し遠位1.2mmから3.6mmまでの近位脛骨幹端の二次海綿状態の静的および動的組織形態計測に、バイオカントOS/2組織形態計測システム(R&Mバイオメトリックス社、テネシー州ナッシュビル)を用いる。測定を二次海綿状態に限定するために、脛骨幹端領域の最初の1.2mmを除く必要がある。4μmの切片を用いて骨体積、骨構造および骨吸収に関連する指数を測定し、一方、10μmの切片を用いて骨形成および骨代謝回転に関連する指数を測定する。

I) 海綿質の体積および構造に関連する測定および計算：

1. 全骨幹端面積(TV, mm²)：成長板-骨端接合部に対し遠位1.2mmから3.6mmまでの脛骨幹端面積。
2. 海綿質面積(BV, mm²)：TV内の全小柱面積。
3. 海綿質周界(BS, mm)：小柱の全周界の長さ。
4. 海綿質体積(BV/TV, %)：BV/TV×100。
5. 海綿質の数(TBN, /mm)：1.199/2×BS/TV。
6. 海綿質の厚さ(TBT, μm)：(2000/1.199)×(BV/BS)。
7. 海綿質の間隔(TBS, μm)：(2000/1.199)×(TV-BV)。

40

II) 骨吸収に関連する測定および計算：

1. 破骨細胞数(OCN,)：全骨幹端領域内の全破骨細胞数。
2. 破骨細胞周界(OCP, mm)：破骨細胞で覆われた小柱周界の長さ。
3. 破骨細胞数/mm(OCN/mm, /mm)：OCN/BS。
4. 破骨細胞周界(%OCP, %)：OCP/BS×100。

50

III) 骨の形成および代謝回転に関連する測定および計算：

1. 単一カルセイン標識周界 (SLS, mm) : 1回のカルセイン標識で標識した小柱周界の全長。
2. 二重カルセイン標識周界 (DLS, mm) : 2回のカルセイン標識で標識した小柱周界の全長。
3. 標識間幅 (ILW, μm) : 2回のカルセイン標識間の平均距離。
4. 無機質化周界% (PMS, %) : $(SLS / 2 + DLS) / BS \times 100$ 。
5. 無機質付着速度 (MAR, $\mu\text{m} / \text{日}$) : $ILW / \text{標識間隔}$ 。
6. 骨形成速度 / 表面基準 (BFR / BS, $\mu\text{m}^2 / \text{d} / \mu\text{m}$) : $(SLS / 2 + DLS) \times MAR / BS$ 。
7. 骨代謝回転速度 (BTR, % / y) : $(SLS / 2 + DLS) \times MAR / BV \times 100$ 。

10

統計量

統計量はstattview 4.0パッケージ(アパカス・コンセプツ社、カリフォルニア州バークレー)を用いて計算できる。分散分析(ANOVA)試験、次いでフィッシャーPLSDを用いて、グループ間の差を比較する。

腎再生に際してのプロスタグランジン受容体アゴニストの使用

PGE₂またはプロスタグランジンアゴニストが野生型293S細胞およびEP₂受容体でトランスフェクションした293S細胞において骨形成蛋白質7(BMP-7)の発現を誘導する効力により、腎再生におけるプロスタグランジン受容体アゴニストの役割を調べた。

20

方法： 293S細胞およびEP₂ 293S細胞をダルベッコの改良イーグル培地(DMEM、ギブコ、BRL; マリーランド州ガイザースバーグ)中で増殖させた。PGE₂またはプロスタグランジンアゴニストで処理する1日前に、細胞を10cmの皿当たり1.5 × 10⁶個の密度で平板接種した。翌日、細胞単層をOptiMEM(ギブコ、BRL)で1回洗浄し、次いでビヒクル(DMSO)、PGE₂(10⁻⁶M)またはプロスタグランジンアゴニスト(10⁻⁶M)の存在下および不存在下で10mL/皿のOptiMEMを添加した。8、16および24時間目に細胞を採集し、RNAを抽出した。プロットを³²P-標識BMP-7プローブで調べることにより、全体(20mg/列)のノーザンプロット分析を行った。プロットを³²P-標識18sリボソームRNAプローブとのハイブリダイゼーションによりRNA装填量につき正規化した。PGE₂およびプロスタグランジンアゴニストの両方がEP₂ 293S細胞においてはBMP-7の発現を時間依存性様式で誘導するが、親細胞系では誘導しないことが認められた。BMP-7が腎再生において役割を果たすことが既知であり、かつプロスタグランジンが293S腎細胞において時間および受容体特異性様式でBMP-7の発現を誘導する効力をもつことから、プロスタグランジンが腎再生において役割を果たすことが示される。

30

本発明化合物の投与は、本発明化合物を全身および/または局所(たとえば骨折、骨切り術または矯正術の部位に)に送達するいかなる方法によってもよい。これらの方法には、経口経路、非経口経路、十二指腸内経路などが含まれる。一般に本発明化合物は経口投与されるが、標的に対し経口投与が不適切な場合、または患者が薬物を服用できない場合は、非経口投与(たとえば静脈内、筋肉内、皮下または骨髄内)を採用できる。

40

本発明化合物は、本発明化合物またはその組成物を局所投与(たとえば骨折または骨切り術の部位に)することにより骨折または骨切り術を治療し、その治癒を促進するために用いられる。たとえば適切な溶剤(たとえばラッカセイ油などの油性溶剤)中の本発明化合物を軟骨成長板に注射するか、または切開手術の場合は適切なキャリアー(たとえば骨ろう、無機質除去した骨粉、ポリマー骨セメント、骨封鎖剤など)中の本発明化合物をそこに局所適用することにより、本発明化合物を骨折または骨切り術の部位に適用する。あるいは適切なキャリアー中の本発明化合物の溶液または分散液を、矯正術に慣用される固体もしくは半固体移植片(たとえばダクロン・メッシュ、ゴア・テックス(Gore-tex、登録商標)、ゲル・フォームおよびキールボーン(kiel bone))またはプ

50

ロテーゼの表面に適用するか、またはそれに取り込ませることにより、局所適用することができる。

本発明化合物は、前記の同化作用薬または骨抗吸収薬のうち1またはそれ以上と組み合わせ、適切なキャリアー中において骨折または骨切り術の部位に適用することもできる。2種類の本発明化合物を同時に、もしくは任意の順序で逐次、併用するか、または薬剤学的に許容しうるキャリアー中に前記式Iの化合物および前記第2化合物を含む単一薬剤組成物を投与することができる。

たとえば骨同化作用薬を単独で、または抗吸収薬と組み合わせ、1週間～3年間使用し、続いて抗吸収薬を単独で3カ月～3年間使用し、所望によりこの全処置サイクルを繰り返すことができる。あるいはたとえば骨同化作用薬を単独で、または抗吸収薬と組み合わせて、1週間～3年間使用し、その後抗吸収薬を単独で患者の残りの生涯使用することができる。たとえば好ましい1投与方式では、前記式Iの化合物を1日1回投与し、前記の第2化合物(たとえばエストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト)を1日1回または多数回投与してもよい。あるいは他の好ましい投与方式ではこれら2種類の化合物を逐次投与し、その際、前記式Iの化合物を骨折閾値(世界保健機関による研究“骨折リスクの評価と閉経後骨粗しょう症のスクリーニングへのその応用(1994)”。世界保健機関研究グループの報告。世界保健機関テクニカルシリーズ843”)より高い水準にまで骨質量を増加させるのに十分な期間、1日1回投与し、続いて前記の第2化合物(たとえばエストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト)1日1回または多数回投与する。前記第1化合物を迅速送達剤形で、たとえば経口送達により(たとえば持続放出送達剤形を避けることが好ましい)1日1回投与することが好ましい。

いずれの場合も、化合物の投与量および投与時期は処置される対象、障害の程度、投与方式および処方する医師の判断に依存するであろう。したがって患者ごとの変動性のため、以下に挙げる投与量は指針であり、医師がその患者に適切であると考える処置(たとえば骨質量増加)を達成するために薬物量を決定することができる。目的とする処置の程度を考慮する際、医師は骨質量の出発水準、患者の年齢、既往症の存在、および他の疾患(たとえば心血管疾患)の存在など多数の要因のバランスをとらなければならない。

一般に本発明化合物の使用量は、骨質量を骨折閾値(前記の世界保健機関による研究に詳述)より高い水準にまで増加させるのに十分なものである。

一般に前記の同化作用薬の有効量は0.001～100mg/kg/日、好ましくは0.01～50mg/kg/日である。

以下の節に種々の抗吸収薬に関する好ましい用量範囲を示す。

抗吸収薬の使用量は、骨損失阻止薬としてのその有効性により決まる。この有効性は、前記プロトコール(たとえばエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストプロトコール)を用いて、各化合物の薬物動態、および骨損失阻止におけるその最小最大有効量により判定される。

一般に抗吸収薬の有効量は約0.001～約20mg/kg/日である。

一般にプロゲスチン類の有効量は約0.1～10mg/kg/日、好ましい用量は0.25～5mg/kg/日である。

一般にポリホスホナートの有効量は、標準アッセイ法による骨吸収阻害薬としてのその力価により決定される。

ある種のポリホスホナートの1日投与量は約0.001～約20mg/kg/日である。

一般に本発明の処置、たとえば本発明の骨吸収に対する処置につき、本発明のエストロゲンアゴニスト/アンタゴニストの有効量は0.01～200mg/kg/日、好ましくは0.5～100mg/kg/日である。

特にドロキシフェンの有効量は0.1～40mg/kg/日、好ましくは0.1～5mg/kg/日である。

特にラロキシフェンの有効量は0.1～100mg/kg/日、好ましくは0.1～10mg/kg/日である。

特にタモキシフェンの有効量は0.1～100mg/kg/日、好ましくは0.1～5m

10

20

30

40

50

g / k g / 日である。

特に

c i s - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - オール ;

(-) - c i s - 6 - フェニル - 5 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - オール ;

c i s - 6 - フェニル - 5 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - オール ;

c i s - 1 - [6 - ピロリジノエトキシ - 3 - ピリジル] - 2 - フェニル - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ;

1 - (4 - ピロリジノエトキシフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ;

c i s - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - オール ; また

は

1 - (4 - ピロリジノエトキシフェニル) - 2 - フェニル - 6 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン

の有効量は 0 . 0 0 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g / 日、好ましくは 0 . 0 0 1 ~ 1 0 m g / k g / 日である。

特に 4 - ヒドロキシタモキシフェンの有効量は 0 . 0 0 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g / 日、好ましくは 0 . 0 0 1 ~ 1 0 m g / k g / 日である。

本発明化合物は、一般に少なくとも 1 種類の本発明化合物および薬剤学的に許容しうるビヒクルまたは希釈剤を含む薬剤組成物の形で投与される。たとえば本発明化合物を個々に、または一緒に、慣用されるいかなる経口、直腸または経皮剤形でも投与できる。

経口投与のためには、薬剤組成物は液剤、懸濁液剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤などの形をとることができる。種々の賦形剤、たとえばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムを、種々の崩壊剤、たとえばデンプン（好ましくはバレイショまたはタピオカデンプン）および特定の複合ケイ酸塩、ならびに結合剤、たとえばポリビニルピロリドン、ショ糖、ゼラチンおよびアラビアゴムと共に含有する錠剤を使用する。さらに、滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクがしばしば錠剤成形用としてきわめて有用である。同様なタイプの固体組成物を軟および硬 - 充填ゼラチンカプセル剤としても使用する。これに関し好ましい材料には、乳糖および高分子量ポリエチレングリコールも含まれる。経口投与用として水性懸濁液剤および / またはエリキシル剤が好ましい場合、本発明化合物を種々の甘味剤、着香剤、着色剤、乳化剤および / または沈殿防止剤、ならびに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンなどの希釈剤、およびその種々の組合せと組み合わせることができる。

非経口投与のためには、ゴマ油もしくはラッカセイ油または水性プロピレングリコール中の溶液、および対応する水溶性塩類の無菌水溶液を使用できる。そのような水溶液を必要ならば適切に緩衝化し、液体希釈剤をまず十分な食塩水またはグルコースで等張にすることができる。これらの水溶液は静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内注射用として特に適している。これに関し、使用する無菌水性媒質はすべて、当業者に周知の標準法で容易に得られる。

経皮（たとえば局所）投与用としては、無菌、水性または部分水性の希溶液（通常は約 0 . 1 ~ 5 % 濃度）を調製する。他の点では前記の非経口服液剤と同様である。

一定量の有効成分を含む種々の薬剤組成物の調製方法は既知であるか、または当業者には本明細書の記載からみて自明であろう。薬剤組成物の調製方法の例については、R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , マック・パブリッシング・カンパニー、ペンシルベニア州イースター、第 1 5 版（1 9 7 5）参照。

本発明による薬剤組成物は、本発明化合物（1 種類またはそれ以上）を 0 . 1 ~ 9 5 %、好ましくは 1 ~ 7 0 % 含有しうる。いずれの場合も、投与される組成物または配合物は、

10

20

30

40

50

処置される対象の疾患 / 状態を処置するのに有効な量の本発明化合物（１種類またはそれ以上）を含有するであろう。

本発明は有効成分の組み合わせ（別個に投与してもよい）で処置することによる骨質量の増加および維持に関する観点をもつので、本発明は薬剤組成物を別個にキットの形で組み合わせることにも関する。このキットは２つの別個の薬剤組成物、すなわち前記の式 I の化合物および第 2 化合物を含む。キットはこれら別個の組成物を収容するための容器、たとえば分割されたボトルまたは分割された箔パッケージを含む。一般にこのキットは別個の成分を投与するための指示書を含む。キット形態は、別個の成分を異なる剤形（たとえば経口と非経口）で投与し、異なる投与間隔で投与するのが好ましい場合、または組み合わせの各成分の決定を処方する医師が行うのが望ましい場合、特に有利であろう。

10

そのようなキットの一例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは包装業界で周知であり、薬剤単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装用として広く採用されている。プリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料の箔で覆った比較的剛性である材料のシートからなる。包装過程でプラスチック箔に窪みを形成する。窪みは包装される錠剤やカプセル剤の大きさや形状をもつ。次いで錠剤またはカプセル剤を窪みに入れ、比較的剛性である材料のシートをプラスチック箔の表面（窪みを形成した方向と逆）にシールする。その結果、錠剤またはカプセル剤はプラスチック箔とシートの間の窪みにシールされる。好ましくはシートの強度は、窪みに手で圧力をかけることによりシートの窪みの位置に開口が形成され、これによりプリスターパックから錠剤またはカプセル剤を取り出すことができるものである。次いで錠剤またはカプセル剤を開口から取り出す。

20

キットに、たとえば錠剤またはカプセル剤の隣に、番号の形の記憶補助（それらの番号は、そのように特定した錠剤またはカプセル剤を服用すべき服薬法の日付に対応する）を付与することが望ましいであろう。そのような記憶補助の他の例は、カードに印刷したカレンダー、たとえば“第 1 週、月、水、……、第 2 週、月、水、……”などである。記憶補助の他の変法は自明であろう。“1 日量”は 1 個の錠剤もしくはカプセル剤、またはその日に服用すべき数個の丸剤もしくはカプセル剤であってもよい。同様に、式 I の化合物の 1 日量は 1 個の錠剤またはカプセル剤からなり、一方、第 2 化合物の 1 日量は数個の錠剤またはカプセル剤からなってもよい。逆も可能である。記憶補助はこれを反映すべきである。

30

本発明の他の具体的態様においては、それらが意図どおりに使用されるように、1 日量を一度に 1 回分ずつ分配するように設計したディスペンサーを備えてもよい。好ましくはディスペンサーは服薬法の順守をさらに容易にするための記憶補助を備えている。そのような記憶補助の例は、分配済みの 1 日量の回数を指示する機械的計数器である。そのような記憶補助の他の例は、液晶読み出しと連係した電池式マイクロチップメモリー、または可聴音合図信号であり、たとえば最後の 1 日量が取り出された日付を読み出すか、もしくは次の用量をいつ取り出すべきかを思い出させる。

単独または相互もしくは他の化合物と組み合わせた本発明化合物を、一般に好適な配合物の形で投与する。以下の配合例は説明のためのものにすぎず、本発明の範囲を限定するものと解すべきではない。

40

以下の配合物において“有効成分”とは本発明化合物を意味する。

配合物1：ゼラチンカプセル

以下のものを用いて硬ゼラチンカプセルを製造する：

成分	量 (mg/カプセル)
有効成分	0.25-100
デンプン、NF	0-650
デンプン、流動性粉末	0-50
シリコーン流体350センチストークス	0-15

10

以下の成分を用いて錠剤配合物を調製する：

配合物2：錠剤

成分	量 (mg/錠)
有効成分	0.25-100
セルロース、マイクロクリスタリン	200-650
二酸化ケイ素、ヒュームド	10-650
ステアリン酸	5-15

20

成分をブレンドし、圧縮して錠剤を成形する。

あるいはそれぞれ0.25~100mgの有効成分を含有する錠剤を下記により製造する

配合物3：錠剤

成分	量 (mg/錠)
有効成分	0.25-100
デンプン	45
セルロース、マイクロクリスタリン	35
ポリビニルピロリドン (水中10%溶液として)	4
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	1

30

有効成分、デンプンおよびセルロースをNo.45メッシュのU.S.ふるいに通し、十分に混合する。得られた粉末とポリビニルピロリドン溶液を混合し、次いでこれをNo.14メッシュのU.S.ふるいに通す。こうして調製した顆粒を50~60で乾燥させ、No.18メッシュのU.S.ふるいに通す。次いで、予めNo.60のU.S.ふるいに通したカルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを上記顆粒に添加し、混合した後、錠剤成形機で圧縮して錠剤を得る。

40

用量5ml当たりそれぞれ0.25~100mgの有効成分を含有する懸濁液剤を下記により製造する：

配合物 4 : 懸濁液剤

成分	量 (mg/5ml)
有効成分	0.25-100mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50mg
シロップ	1.25mg
安息香酸溶液	0.10mL
着香剤	任意量
着色剤	任意量
精製水	5mL

有効成分を No. 45 メッシュの U.S. ふるいに通し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合してなめらかなペーストにする。安息香酸溶液、着香剤および着色剤を少量の水で希釈し、攪拌しながら添加する。次いで必要容量を得るのに十分な水を添加する。

下記の成分を含有するエアロゾル液を調製する：

配合物 5 : エアロゾル

成分	量 (重量%)
有効成分	0.25
エタノール	25.75
噴射剤 22 (クロロジフルオロメタン)	70.00

有効成分をエタノールと混合し、この混合物を噴射剤 22 の一部に添加し、30℃ に冷却し、充填器具に移す。次いで必要量をステンレス鋼容器に入れ、残りの噴射剤で希釈する。次いでこの容器に弁ユニットを取り付ける。

坐剤を下記により製造する：

配合物 6 : 坐剤

成分	量 (mg/坐剤)
有効成分	250
飽和脂肪酸グリセリド	2,000

有効成分を No. 60 メッシュの U.S. ふるいに通し、予め必要最小量の熱により融解した飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。次いでこの混合物を公称 2 g 容量の坐剤型に注入し、冷却させる。

静注用配合物を下記により調製する：

配合物 7 : 静注液剤

成分	量
有効成分	20mg
等張塩類溶液	1,000mL

上記成分の液剤を約 1 mL / 分の速度で患者に静脈内投与する。

10

20

30

40

50

前記有効成分は薬剤の組合わせであってもよい。

一般的実験法

NMRスペクトルは、バリアン (Varian) XL-300 (バリアン社、カリフォルニア州パロ・アルト) 上にブルーカー (Bruker) AM-300 分光計により約 23 で、プロトンについては 300 MHz、炭素については 75.4 MHz で (ブルーカー社、マサチューセッツ州ピレリカ)、またはプロトン核についてはバリアン・ユニティ (Varian Unity) 400 により 400 MHz で記録された。化学シフトはトリメチルシランから下方への ppm で表示される。ピーク形状を下記により表す: s, 一重線; d, 二重線; t, 三重線; q, 四重線; m, 多重線; bs = 幅広い一重線。変動性と表示した共鳴は、試料を同一溶剤中で数滴の D₂O と共に振とうした別の NMR 実験では見られなかった。大気圧化学イオン化 (APCI) 質量スペクトルは、ファイソンス・プラットフォーム (Fisons Platform) II 分光計により求められた。化学イオン化質量スペクトルは、ヒューレット・パッカード (Hewlett-Packard) 5989 計測器 (ヒューレット・パッカード社、カリフォルニア州パロ・アルト) により求められた (アンモニアイオン化、PBMS)。塩素または臭素を含有するイオンの強度が記載されている場合、予想強度比を求め (³⁵Cl / ³⁷Cl - 含有イオンについては約 3 : 1、⁷⁹Br / ⁸¹Br - 含有イオンについては約 1 : 1)、低い方の質量のイオンのみの強度を示す。

カラムクロマトグラフィーは、ベーカー (Baker) シリカゲル (40 μm) (J. T. ベーカー、ニュージャージー州フィリップスバーグ)、またはシリカゲル 60 (E. M. サイエンス、ニュージャージー州ギブスタウン) を用い、ガラスカラム中で低い窒素圧下に行われた。ラジアルクロマトグラフィー (radial chromatography) は、別途明記しない限りクロマトロン (Chromatron) (モデル 7924 T、ハリソン・リサーチ) を用いて行われ、試薬は業者から入手したまま使用された。反応溶媒として用いたジメチルホルムアミド、2-プロパノール、テトラヒドロフランおよびジクロロメタンは、アルドリッチ・ケミカル・カンパニー (ウィスコンシン州ミルウォーキー) が供給する無水等級のものであった。微量分析はシュワルツコップ・マイクロアナリティカル・ラボラトリー (ニューヨーク州ウッドサイド) が行った。“濃縮する” および “共蒸発する (coevaporate)” という用語は、水アスピレーター圧で 45 より低い浴温の回転式蒸発器により溶媒を除去することを表す。“0 ~ 20” または “0 ~ 25” で実施した反応は、まず断熱氷浴中で容器を冷却し、これを数時間かけて室温にまで高めて行われた。略号 “min” および “h” はそれぞれ “分” および “時間” を表す。

実施例 1

7 - [(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : アルキル化

7 - [(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ] - ヘプタン酸エチル DMF (2 mL) 中における 7 - メタンスルホニル-アミノ-ヘプタン酸エチル (250 mg, 1.0 mmol) の溶液を、DMF 中の NaH (48 mg, 1.19 mmol, 油中 60%) に 0 で滴加した。室温で 45 分間攪拌した後、1-プロモメチル-4-ブチル-ベンゼン (271 mg, 1.19 mmol) を滴加した。反応物を 2 時間攪拌し、DMF を真空中で除去した。残留物を CH₂Cl₂ で希釈し、有機溶液を順に 1 N HCl (1 回)、水 (2 回) およびブライン (1 回) で洗浄した。有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。生成物をラジアルクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサンから 40% EtOAc / ヘキサンまで) により精製して、工程 A の表題化合物 (379 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.12-7.30 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.46-1.62 (m, 7H), 1.18-1.39 (m, 6H), 0.92 (t, 3H); MS 415 (M+18).

工程 B : エステルの加水分解

7 - [(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ] - ヘプタン酸 MeOH

(6 mL) 中における工程 A の表題化合物 (379 mg, 0.95 mmol) の溶液に、NaOH (1.0 mL, 5 N) を添加した。反応物を室温で 24 時間攪拌し、HCl 水溶液 (1 N) で酸性化した。MeOH を真空中で除去し、残留物を CH₂Cl₂ に溶解した。有機溶液を順に HCl (1 N、1 回)、水 (2 回) およびブライン (1 回) で洗浄した。有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。生成物をラジアルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ から 6% MeOH / CH₂Cl₂ まで) により精製して、表題化合物 (356 mg) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.30-7.12(m, 4H), 4.35(s, 2H), 3.10-3.19(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.60(t, 2H), 2.31(t, 2H), 1.48-1.65(m, 7H), 1.20-1.40(m, 6H), 0.97(t, 3H); MS387(M+18).

実施例 2 ~ 4 4

10

実施例 2 ~ 4 4 は適切な出発物質から、反応経路 1 および 2 に記載した方法を用い、実施例 1 と同様な様式で、工程 A の反応温度および時間を下記のように変更して製造された。

実施例 2

(3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.32-7.14(m, 5H), 4.32(s, 2H), 4.29(s, 2H), 3.66(s, 2H), 2.76(s, 3H), 2.60(t, 2H), 1.59(m, 2H), 1.34(m, 2H), 0.93(t, 3H); MS388(M+)

実施例 3

7 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

20

工程 A : 室温で反応時間 24 時間。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.00(m, 1H), 6.80(m, 2H), 4.12(t, 2H), 3.60(t, 2H), 3.26(t, 2H), 2.90(s, 3H), 2.37(t, 2H), 1.65(m, 4H), 1.39(m, 4H); MS412(M+).

実施例 4

4 - (2 - { [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - 安息香酸

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.02(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.20(s, 1H), 7.19(s, 2H), 6.39(d, 1H), 6.08(m, 1H), 3.94(m, 2H), 3.50(t, 2H), 3.00(t, 2H), 2.78(s, 3H).

実施例 5

7 - [メタンスルホニル - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - ヘプタン酸

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.60(d, 2H), 7.48(d, 2H), 4.41(s, 2H), 3.16(t, 2H), 2.87(s, 3H), 2.29(t, 2H), 1.40-1.61(m, 4H), 1.13-1.33(m, 4H).

実施例 6

trans - 7 - [メタンスルホニル - (3 - フェニル - アリル) - アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : 90 ° で反応時間 24 時間。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.2-7.4(m, 5H), 6.59(d, 1H), 6.12-6.21(m, 1H), 4.0(d, 2H), 3.21(t, 2H), 2.32(t, 2H), 1.55-1.70(m, 4H), 1.27-1.40(m, 4H); MS338.1(M-1).

実施例 7

40

trans - (4 - { [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - プトキシ) - 酢酸

工程 A : 100 ° で反応時間 2 時間。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.37(m, 2H), 7.23(m, 1H), 6.42-6.52(m, 1H), 6.15-6.28(m, 1H), 3.96(m, 4H), 3.52(m, 2H), 3.23(m, 2H), 2.86(s, 3H), 1.55-1.72(m, 4H); MS411.5(M+1).

実施例 8

7 - { [4 - (1 - ヒドロキシ - ヘキシル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

工程 A : 90 ° で反応時間 24 時間。融点 68 ~ 70 ° ; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.20-7.38(m, 4H), 4.62-4.66(m, 1H), 4.34(s, 2H), 3.10-3.18(m, 2H), 2.94(s, 1H), 2.83(s, 3H), 2.17-

50

2.39(m,3H),1.10-1.83(m,16H),0.80-0.90(m,3H).

実施例 9

7 - [メタンスルホニル - (2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : 室温で反応時間 2 4 時間。¹H NMR(CDCI₃400MHz) 7.75-7.23(m,8H),4.46(s,2H),3.21(t,2H),2.84(s,3H),2.34(t,2H),1.57(m,4H),1.28(m,4H).

実施例 10

7 - [(2,6 - ジクロロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : 室温で反応時間 2 4 時間。¹H NMR(CDCI₃400MHz) 7.60-7.20(m,7H),4.41(s,2H),3.21(t,2H),2.82(s,3H),2.30(t,2H),1.56(m,4H),1.27(m,4H);MS458(M+).

実施例 11

7 - [メタンスルホニル - (2 - フェノキシ - エチル) - アミノ] - ヘプタン酸

¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 7.25-7.36(m,2H),6.85-7.03(m,3H),4.11(t,2H),3.62(t,2H),3.27(t,2H),2.91(s,3H),2.34(t,2H),1.72-1.54(m,4H),1.45-1.25(m,4H).

実施例 12

7 - [(メタンスルホニル) [[4 - (2 - ピリジル) フェニル] メチル] アミノ] - ヘプタン酸塩酸塩

工程 A : 室温で反応時間 4 5 分間。¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 8.72(bs,1H),7.64-7.95(m,4H),7.48(d,2H),7.21-7.32(m,1H),4.40(s,2H),3.14(t,2H),2.85(s,3H),2.15-2.35(m,2H),1.40-1.60(m,4H),1.08-1.30(m,4H).

実施例 13

7 - [メタンスルホニル - (5 - フェニル - ベンチル) - アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : 室温で反応時間 2 時間および 7 0 で 1 8 時間。¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 7.28-7.14(m,5H),3.12(m,4H),2.78(s,3H),2.60(t,2H),2.34(t,2H),1.62(m,8H),1.32(m,6H).

実施例 14

7 - { [2 - (2,4 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ} - ヘプタン酸

工程 A : 6 5 で反応時間 2 0 時間。¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 7.33(d,1H),7.16(dd,1H),6.83(d,1H),4.13(t,2H),3.62(t,2H),3.31(t,2H),2.94(s,3H),2.31(m,2H),1.61(m,4H),1.33(m,4H).

実施例 15

trans - [3 - ({ [3 - (3,5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸

¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 7.32-7.13(m,7H),6.33(d,1H),6.09(m,1H),4.38(s,2H),3.91(d,2H),3.61(s,2H),2.89(s,3H).

実施例 16

7 - { [3 - (3,5 - ジクロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ} - ヘプタン酸

工程 A : 6 0 で反応時間 7 2 時間。¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 7.25(s,1H),7.19(s,2H),3.15(m,4H),2.81(s,3H),2.60(t,2H),2.34(t,2H),1.89(m,2H),1.60(m,4H),1.32(m,4H).

実施例 17

[3 - ({ [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸

工程 A : 室温で反応時間 2 4 時間。¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 7.31-6.91(m,8H),4.34(s,2H),3.64(s,2H),3.18(t,2H),2.81(s,3H),2.49(t,2H),1.78(m,2H);MS413(M+18).

実施例 18

7 - [(2 - インダン - 2 - イル - エチル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : 室温で反応時間 4 時間。¹H NMR(400MHz,CDCI₃) 7.13(m,4H),3.24(t,2H),3.17(t,2H),3.08(m,2H),2.83(s,3H),2.62(m,2H),2.48(m,1H),2.35(t,2H),1.81(m,2H),1.62(m,4H)

), 1.37(m, 4H).

実施例 19

7 - [メタンスルホニル - (4 - フェニル - ブチル) - アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : 60 で反応時間 72 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.26(m, 2H), 7.17(m, 3H), 3.16(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.78(s, 3H), 2.63(t, 2H), 2.34(t, 2H), 1.70-1.51(m, 8H), 1.32(m, 4H).

実施例 20

[3 - ({ [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸

工程 A : 室温で反応時間 24 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.27(m, 5H), 4.48(s, 2H), 3.97(t, 2H), 3.64(s, 2H), 3.57(t, 2H), 2.92(s, 3H).

10

実施例 21

4 - (4 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - フェニル) - 酪酸

工程 A : 室温で反応時間 1 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.32-6.97(m, 8H), 3.67(t, 2H), 2.85(s, 3H), 2.68(t, 2H), 2.63(t, 2H), 2.40(t, 2H), 1.97(m, 2H), 1.77(m, 2H).

実施例 22

[2 - (2 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - フェノキシ] - 酢酸

工程 A : 室温で反応時間 1 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.29-6.71(m, 8H), 4.64(s, 2H), 3.44(t, 2H), 3.23(m, 2H), 2.95(t, 2H), 2.71(s, 3H), 2.58(t, 2H), 1.89(m, 2H).

20

実施例 23

[3 - ({メタンスルホニル - [3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸

工程 A : 室温で反応時間 24 時間。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.42-7.21(m, 4H), 4.34(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.22(t, 2H), 2.81(s, 3H), 2.56(t, 2H), 1.79(m, 2H); MS447(M+18).

実施例 24

{4 - [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - ブトキシ} - 酢酸

工程 A : 100 で反応時間 2 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.23(m, 2H), 7.14(m, 2H), 4.34(s, 2H), 4.03(s, 2H), 3.48(t, 2H), 3.19(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.59(t, 2H), 1.57(m, 6H), 1.32(m, 2H), 0.91(t, 3H); MS370(M-1).

30

実施例 25

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程 A : 100 で反応時間 5 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.71(m, 1H), 7.24-7.15(m, 3H), 7.03(m, 1H), 6.83(m, 1H), 3.19(m, 4H), 2.89(t, 2H), 2.81(s, 3H), 2.61(t, 2H), 1.94(m, 4H).

実施例 26

7 - { [5 - (1 - ヒドロキシ - ヘキシル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 6.87(d, 1H), 6.81(d, 1H), 4.86(t, 1H), 4.53(s, 2H), 3.20(t, 2H), 2.76(s, 3H), 2.33(t, 2H), 1.79(m, 2H), 1.22-1.68(m, 14H), 0.82-0.92(m, 3H).

40

実施例 27

5 - {3 - [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程 A : 100 で反応時間 4 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.65(s, 1H), 7.20(m, 4H), 6.68(s, 1H), 4.33(s, 2H), 3.22(s, 2H), 2.81(m, 5H), 2.59(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.33(m, 2H), 0.91(m, 3H); MS408(M-1).

実施例 28

trans - 7 - { [3 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 6.87(m, 2H), 6.70(m, 1H), 6.50(d, 1H), 6.14-6.25(m, 1H), 3.98(d, 2H

50

), 3.20(t, 2H), 2.85(s, 3H), 2.32(t, 2H), 1.61(m, 4H), 1.35(m, 4H).

実施例 29

7 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンシルホニル - アミノ } - ヘブタン酸

工程 A : 室温で反応時間 24 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.04-7.30(m, 4H), 3.15(m, 4H), 2.80(s, 3H), 2.62(t, 2H), 2.35(t, 2H), 1.90(m, 2H), 1.50-1.67(m, 4H), 1.25-1.40(m, 4H).

実施例 30

trans - 5 - (3 - { [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンシルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程 A : 100 で反応時間 4 時間。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 7.15-7.46(m, 4H), 6.79(s, 1H), 6.55(d, 1H), 6.35(m, 1H), 3.99(d, 2H), 3.29(m, 2H), 2.91(m, 5H), 1.99(m, 2H); MS447.7(M-1).

実施例 31

7 - [(4 - イソブチル - ベンジル) - メタンシルホニル - アミノ] - ヘブタン酸

工程 A : 室温で反応時間 72 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.24(d, 2H), 7.12(d, 2H), 4.32(s, 2H), 3.12(t, 2H), 2.79(s, 3H), 2.45(d, 2H), 2.30(t, 2H), 1.85(m, 1H), 1.45-1.62(m, 4H), 1.16-1.32(m, 4H), 0.90(d, 6H).

実施例 32

7 - { [3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンシルホニル - アミノ } - ヘブタン酸

工程 A : 室温で反応時間 24 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.10-7.39(m, 4H), 3.22(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.82(s, 3H), 2.73(t, 2H), 2.35(t, 2H), 1.86-2.00(m, 2H), 1.52-1.70(m, 4H), 1.28-1.45(m, 4H); MS376(M+1).

実施例 33

7 - [(2 - クロロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - メタンシルホニル - アミノ] - ヘブタン酸

工程 A : 室温で反応時間 24 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.21-7.50(m, 8H), 4.44(s, 2H), 3.15-3.26(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.27-2.38(m, 2H), 1.48-1.68(m, 5H), 1.20-1.38(m, 4H).

実施例 34

7 - [(4 - ベンジル - ベンジル) - メタンシルホニル - アミノ] - ヘブタン酸

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.13-7.30(m, 9H), 4.32(s, 2H), 3.98(s, 2H), 3.12(t, 2H), 2.90(s, 3H), 2.30(t, 2H), 2.45-2.60(m, 4H), 1.16-1.32(m, 4H).

実施例 35

trans - [3 - ({ [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンシルホニル - アミノ } - メチル) - フェノキシ] - 酢酸

工程 A : 100 で反応時間 4 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.30-7.22(m, 3H), 7.14(m, 1H), 6.98-6.82(m, 3H), 6.34(d, 1H), 6.09(m, 1H), 4.66(s, 2H), 4.38(s, 2H), 3.93(d, 2H), 2.89(s, 3H); MS443.8(M-1).

実施例 36

(4 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンシルホニル - アミノ] - メチル } - フェノキシ) - 酢酸

工程 A : 100 で反応時間 4 時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.29-7.13(m, 5H), 6.98-6.82(m, 3H), 4.65(s, 2H), 4.29(s, 4H), 2.76(s, 3H), 2.58(t, 2H), 1.57(m, 2H), 1.33(m, 2H), 0.91(t, 3H); MS4.5(M+).

実施例 37

3 - (2 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンシルホニル - アミノ } - エトキシ) - 安息香酸

工程 A : 100 で反応時間 4 時間。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 7.60(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.34(t, 1H), 7.11(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.83(s, 1H), 4.20(m, 4H), 3.73(m, 4H), 3.01(s, 3H); MS447.8(M-1).

10

20

30

40

50

実施例 3 8

7 - { [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

工程 A : 6 5 で反応時間 2 4 時間。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.19(m,1H),6.94(m,1H),6.86(m,1H),6.76(m,1H),4.09(t,2H),3.59(t,2H),3.25(t,2H),2.89(s,3H),2.33(t,2H),1.63(m,4H),1.35(m,4H);MS395(M+18).

実施例 3 9

7 - [(2 - シアノ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタン酸

工程 A : 9 0 で反応時間 6 時間。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.75(d,1H),7.65(t,1H),7.40-7.60(m,6H),4.20(s,2H),3.20(t,2H),2.85(s,3H),2.25(t,2H),1.55(m,4H),1.25(m,4H);MS414(M+1).

実施例 4 0

5 - (3 - { [2 - (3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程 A : 室温で反応時間 7 2 時間。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.69(d,1H),6.84(d,1H),6.62(s,1H),6.46(s,2H),4.08(t,2H),3.62(t,2H),3.35(t,2H),2.92(m,5H),2.27(s,6H),2.07(m,2H);MS411(M+).

実施例 4 1

5 - (3 - { [2 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程 A : 室温で反応時間 2 4 時間。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.69(d,1H),6.84(d,1H),6.09(m,1H),6.01(m,2H),4.08(t,2H),3.74(s,6H),3.61(t,2H),3.34(t,2H),2.93(t,2H),2.90(s,3H),2.07(m,2H);MS444(M+1).

実施例 4 2

5 - (3 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程 A : 1 0 0 で反応時間 5 時間。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.70(d,1H),6.97(m,1H),6.84(d,1H),7.22(d,2H),4.08(t,2H),3.59(t,2H),3.33(t,2H),2.92(t,2H),2.89(s,3H),2.06(m,2H);MS452(M+1).

実施例 4 3

[3 - ({ [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェノキシ] - 酢酸

工程 A : 1 0 0 で反応時間 5 時間。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 7.30-6.85(m,8H),4.66(s,2H),4.32(s,2H),3.18(t,2H),2.82(s,3H),2.49(t,2H),1.76(m,2H);MS412(M+).

実施例 4 4

[3 - ({ [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェノキシ] - 酢酸

工程 A : 1 0 0 で反応時間 5 時間。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) 7.24(t,1H),6.98(m,3H),6.84(m,1H),6.78(d,2H),4.60(s,2H),4.44(s,2H),3.99(t,2H),3.57(t,2H),2.98(s,3H);MS448(M+).

実施例 4 5

trans - 7 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

工程 A : ヘック結合

trans - 7 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸エチル

DMF (3 mL) 中における 7 - (アリル - メタンスルホニル - アミノ) - ヘプタン酸エチルエステル (2 5 0 mg , 0 . 8 6 mmol)、1 - アセチルオキシ - 3 - ヨード - ベンゼン (2 2 5 mg , 0 . 8 6 mmol) およびトリエチルアミン (1 3 9 mL , 1 mmol) を用いて反応させる。

o 1) の溶液に、酢酸パラジウム (25 mg) を添加した。反応物を窒素下で 80 に 24 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、チオ硫酸ナトリウム水溶液および CH_2Cl_2 を添加した。この水溶液を CH_2Cl_2 (2 回) で抽出し、有機層を合わせて水 (1 回) およびブライン (1 回) で洗浄した。有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。生成物をラジアルクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサンから 25% EtOAc / ヘキサンまで) により精製して、工程 A の表題化合物 (95 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ 6.88-7.34(m, 4H), 6.53-6.60(m, 1H), 6.13-6.20(m, 1H), 4.10(q, 2H), 3.95(d, 2H), 3.17-3.21(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.31(s, 3H), 1.56-1.62(m, 4H), 1.27-1.33(m, 4H), 1.23(t, 3H).

工程 B : エステルの加水分解

trans - 7 - { [3 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

実施例 1 の工程 B に記載したのと同様な方法で工程 A の表題化合物を加水分解して、表題化合物 (53 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.14-7.25(m, 1H), 6.81-6.89(m, 2H), 6.74-6.77(m, 1H), 6.50(d, 1H), 6.08-6.15(m, 1H), 3.95(d, 2H), 3.16-3.20(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.26-2.33(m, 2H), 1.50-1.65(m, 4H), 1.20-1.38(m, 4H); MS353.9(M-1).

実施例 46 ~ 50

実施例 46 ~ 50 は適切な出発物質から、実施例 45 と同様な様式で製造された。

実施例 46

trans - 7 - { [3 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 6.49(d, 1H), 6.12(m, 1H), 3.94(d, 2H), 3.18(t, 2H), 2.85(s, 3H), 2.31(t, 2H), 1.58(m, 4H), 1.32(m, 4H); MS353.9(M-1).

実施例 47

trans - 7 - { [3 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.19-7.41(m, 4H), 6.58(d, 1H), 6.13-6.25(m, 1H), 4.70(s, 2H), 3.92-4.02(m, 2H), 3.15-3.25(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.29(t, 2H), 1.52-1.68(m, 4H), 1.18-1.39(m, 4H); MS368(M-1).

実施例 48

trans - 7 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.25(m, 3H), 4.80(d, 1H), 6.15-6.28(m, 1H), 3.98(m, 2H), 3.22(t, 2H), 2.87(s, 3H), 2.35(m, 2H), 1.48-1.72(m, 4H), 1.19-1.42(m, 4H).

実施例 49

trans - 7 - { [3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.77(m, 3H), 6.66(m, 1H), 6.36(m, 1H), 4.02(d, 2H), 3.24(t, 2H), 2.89(s, 3H), 2.33(t, 2H), 1.62(m, 4H), 1.35(m, 4H).

実施例 50

trans - 7 - [メタンスルホニル - (4 - フェニル - ブト - 3 - エニル) - アミノ] - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.23(m, 5H), 6.46(d, 1H), 6.13(m, 1H), 3.31(t, 2H), 3.19(t, 2H), 2.83(s, 3H), 2.52(m, 2H), 2.34(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.35(m, 4H); MS353(M+).

実施例 51

7 - { [3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

水素化

MeOH (10 mL) 中における trans - 7 - { [3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチル - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ} - ヘプタン酸 (210 mg, 0.44 mmol) の溶液を、10% Pd / カーボン (200 mg) に添加した。この混合物を 50 psi のパル (Parr) 水素化反応器に装入し、20 時間水素化した。MeOH を用いて反応物をセライトでろ過し、溶媒を真空中で除去した。ラジアルクロマトグラフィー (2 mm 回転プレート、20 : 80 : 0 / 1 v / v / v EtOAc / ヘキサン / AcOH) により表題化合物 (190 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ 7.69(s, 1H), 7.63(s, 2H), 3.20(t, 2H), 3.14(t, 2H), 2.81(m, 5H), 2.28(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.32(m, 4H); MS495(M+18).

実施例 52 ~ 54

実施例 52 ~ 54 は適切な出発物質から、実施例 51 と同様な様式で製造された。

10

実施例 52

7 - [メタンスルホニル - (3 - フェニル - プロピル) - アミノ] - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.10-7.30(m, 5H), 3.18(t, 2H), 3.13(t, 2H), 2.80(s, 3H), 2.63(t, 2H), 2.34(t, 2H), 1.92(m, 2H), 1.48-2.72(m, 4H), 1.09-1.42(m, 4H).

実施例 53

7 - [メタンスルホニル - (3 - m - トリル - プロピル) - アミノ] - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 6.94 - 7.21 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.85 - 2.97 (m, 2H), 2.50 - 2.68 (m, 5H), 1.23 - 1.40 (m, 5H)。

実施例 54

7 - { [3 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ} - ヘプタン酸

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 6.60 - 6.78 (m, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.18 - 1.42 (m, 4H)。

20

実施例 55

7 - { [4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - プロピル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ} - ヘプタン酸

工程 A : グリニヤール反応

エチル - 7 - { [4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - プロピル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ} - ヘプタノエート。CH₂Cl₂ (2.5 mL) 中のエチル 7 - [(4 - ホルミル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタノエート (200 mg, 0.54 ミリモル) の溶液を 0 に冷却した。塩化フェネチルマグネシウム (0.6 mL, THF 中 1 M, 0.6 ミリモル) を滴下により添加し、その反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。水及び HCl (1 N) を添加し、その水溶液を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を水 (1×)、続いて食塩水 (1×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン ないし 40% EtOAc / ヘキサン) により精製し、工程 A の表題化合物を得た (40 mg)。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.13 - 7.40 (m, 7H), 4.65 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.00 - 3.22 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60 - 2.81 (m, 1H), 1.96 - 2.34 (m, 4H), 1.15 - 1.70 (m, 12H); MS 493 (M + 18)。

30

40

工程 B : エステル加水分解

7 - { [4 - (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - プロピル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ} - ヘプタン酸。実施例 1 の工程 B に記載される手順と同様な方法で、工程 A の表題化合物を加水分解して表題の化合物 (11 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ 7.93 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.15 - 7.38 (m, 7H), 4.31 - 4.50 (m, 2H), 3.02 - 3.35 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.60 - 2.80 (m, 1H), 1.96 - 2.33 (m, 4H), 1.12 - 1.61 (m, 8H)。

実施例 56 - 58

50

実施例56 - 58は適切な出発物質から実施例55と同様の方法で調製した。

実施例56

7 - { [4 - (1 - ヒドロキシ - ペンチル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.35 - 7.25 (m, 4H), 4.66 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.55 - 1.12 (m, 13H), 0.90 - 0.82 (m, 3H); MS 417 (399 + 18) 。

実施例57

7 - { [4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.15 - 7.35 (m, 9H), 4.85 - 4.97 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.98 - 3.05 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 1.40 - 1.60 (m, 4H), 1.14 - 1.32 (m, 4H); MS 451 (M + 18) 。

実施例58

7 - { [2' - (1 - ヒドロキシ - ヘキシル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.15 - 7.45 (m, 7H), 4.74 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.12 - 3.28 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (t, 3H), 1.43 - 1.75 (m, 6H), 1.05 - 1.32 (m, 11H), 0.80 (t, 3H); MS 507 (M + 18) 。

実施例59

トランス - N - [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - N - [6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミド

工程A: アルキル化

トランス - N - (6 - シアノ - ヘキシル) - N - [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホンアミド

実施例1の工程Aに記載される手順と同様の方法で、トランス - N - [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホンアミド (500mg, 2.45ミリモル) を 7 - プロモヘプタンニトリル (781mg, 2.94ミリモル) を用いて室温で24時間にわたってアルキル化し、工程Aの表題化合物 (760mg) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7.26 (m, 3H), 6.49 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.36 (t, 2H), 1.68 - 1.35 (m, 8H) 。

工程B: テトラゾール形成

トランス - N - [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - N - [6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミド

トリメチルシリルアジド (0.136mL, 1.026ミリモル) 及び酸化ジブチルスズ (38mg, 0.15ミリモル) をトルエン (4mL) 中のトランス - N - (6 - シアノ - ヘキシル) - N - [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホンアミド (59A) (199mg, 0.52ミリモル) の溶液に添加した。この反応物を還流温度で一晩加熱した。この反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、その有機溶液を HCl (1N, 1x), 水 (1x), 及び食塩水で連続的に洗浄した。その有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をラジアルクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 から 5% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製し、表題の化合物 (120mg) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7.26 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.83 (t, 2H), 1.62 (t, 2H), 1.38 (m, 4H); MS 132 (M +) 。

実施例60 - 61

実施例60 - 61は適切な出発物質から実施例59と同様の方法で調製した。

実施例60

N - (4 - ブチル - ベンジル) - N - [6 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミド

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.26 - 7.17 (m, 4H)、4.36 (s, 2H)、3.17 (t, 2H)、3.00 (t, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.59 (t, 2H)、1.88 (t, 2H)、1.54 (m, 6H)、1.15 (m, 4H)、0.93 (t, 3H); MS 394 (M + 1)。

実施例61

N - [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - N - [6 - (1H - テトラゾル - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミド

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) 6.99 (m, 1H)、6.78 (m, 2H)、4.10 (t, 2H)、3.61 (t, 2H)、3.25 (t, 2H)、3.02 (t, 2H)、2.96 (s, 3H)、1.84 (m, 2H)、1.64 (m, 2H)、1.40 (m, 4H); MS 436 (M +)。

実施例62

7 - [(2' - ヒドロキシメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタン酸

工程A: 還元

エチル7 - [(2' - ヒドロキシメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタノエート

水素化ホウ素ナトリウム (37mg, 0.95ミリモル) を MeOH (4mL) 中のエチル7 - { [2' - (1 - ホルミル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] } - ヘプタノエート (415mg, 0.95ミリモル) の溶液に - 78 で添加した。この反応物を - 20 で1.5時間攪拌し、水を添加した。この反応物を CH₂Cl₂ で希釈し、有機層を水 (1x) 及び食塩水 (1x) で洗浄した。その有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサンから50% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、工程Aの表題化合物を得た (397mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.55 - 7.62 (m, 1H)、7.23 - 7.45 (m, 7H)、4.62 (s, 2H)、4.42 (s, 2H)、4.09 (q, 2H)、3.20 (t, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.26 (t, 2H)、1.19 - 1.70 (m, 11H); MS 465 (M + 18)。

工程B: 加水分解

7 - [(2' - ヒドロキシメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタン酸

実施例1の工程Bに記載の手順と同様の方法で工程Aの表題化合物を加水分解し、表題の化合物 (300mg) を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.51 - 7.59 (m, 1H)、7.22 - 7.43 (m, 7H)、4.60 (s, 2H)、4.42 (s, 2H)、3.20 (t, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.30 (t, 2H)、1.45 - 1.62 (m, 4H)、1.20 - 1.30 (m, 4H); MS 437 (M + 18)。

実施例63

7 - (ビフェニル - 4 - イルメチル - メタンスルホニル - アミノ) - ヘプタン酸

工程A: スズキ・カップリング

エチル7 - (ビフェニル - 4 - イルメチル - メタンスルホニル - アミノ) - ヘプタノエート

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (102mg, 0.09ミリモル)、Na₂CO₃ 水溶液 (0.9mL, 1M)、及びフェニルホウ酸 (216mg, 1.77ミリモル) をトルエン (37mL) 及び EtOH (7mL) 中のエチル7 - { [4 - ヨードベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタノエート (415mg, 0.89ミリモル) の溶液に添加した。この反応混合物を還流温度で3時間加熱した。この溶液を EtOAc で希釈し、水 (2x)、続いて食塩水 (1x) で洗浄した。この有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。ラジアルクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサンから30% EtOAc / ヘキサン) により精製することで工程Aの表題化合物を得た (298mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.62 - 7.30 (m, 4H)、4.41 (s, 2H)、4.12 (q, 2H)、3.20 (t, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.23 (t, 3H)、1.58 (m, 4H)、1.35 (m, 7H); MS 418.3 (M +)。

工程B: 加水分解

7 - (ビフェニル - 4 - イルメチル - メタンスルホニル - アミノ) - ヘプタン酸

実施例1の工程Bに記載される手順と同様の方法で工程Aの表題化合物 (298mg, 0.71ミリモ

10

20

30

40

50

ル)を加水分解し、表題の化合物を得た(200mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.62 - 7.30 (m、9H)、4.42 (s、2H)、3.20 (t、2H)、2.87 (s、3H)、2.30 (t、2H)、1.58 (m、4H) ; MS 407 (M + 18)。

実施例64

7-[(2'-ホルミル-ビフェニル-4-イルメチル) -メタンスルホニル-アミノ] -ヘプタン酸

工程A: スズキ・カップリング

エチル7- { [2' - (1-ホルミル) -ビフェニル-4-イルメチル] } -ヘプタノエート
 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (85mg、0.07ミリモル)、 Na_2CO_3 (0.8mL、1M) 及び2-ホルミルベンゼンホウ酸をトルエン(30mL) 及びEtOH (6mL) 中のエチル7- { [4-ヨードベンジル] -メタンスルホニル-アミノ} -ヘプタノエート(345mg、0.74ミリモル)の溶液に添加した。3時間還流した後、この溶液をEtOAcで希釈し、水(2x)、続いて食塩水(1x)で洗浄した。この有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。この生成物をラジアルクロマトグラフィーにより精製し、エチル7- { [2' - (1-ホルミル) -ビフェニル-4-イルメチル] } -ヘプタノエート(320mg)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 9.95 (s、1H)、8.05 (d、1H)、7.35 - 7.70 (m、7H)、4.46 (s、2H)、4.10 (q、2H)、3.19 - 3.28 (m、2H)、2.90 (s、3H)、2.28 (t、2H)、1.50 - 1.62 (m、5H)、1.20 - 1.35 (m、6H) ; MS 463 (M + 18)。

工程B: 加水分解

7- [(2'-ホルミル-ビフェニル-4-イルメチル) -メタンスルホニル-アミノ] -ヘプタン酸

実施例1の工程Bに記載される手順と同様の方法でエチル7- { [2' - (1-ホルミル) -ビフェニル-4-イルメチル] }ヘプタノエート(75mg、0.172ミリモル)を加水分解し、表題の化合物を得た(55mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 9.93 (s、1H)、8.04 (d、1H)、7.63 (m、1H)、7.52 - 7.37 (m、6H)、4.43 (s、2H)、3.22 (t、2H)、2.91 (s、3H)、2.32 (t、2H)、1.56 (m、4H)、1.30 (m、4H)。

実施例65

7- { [4- (3-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル) -ベンジル] -メタンスルホニル-アミノ} -ヘプタン酸

工程A: スズキ・カップリング

エチル7- { [4- (3-ホルミル-チオフェン-2-イル) -ベンジル] -メタンスルホニル-アミノ} -ヘプタノエート

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (91mg、0.08ミリモル)、 Na_2CO_3 (0.87mL、1M) 及び5-ホルミル-2-チオフェンホウ酸(247mg、1.58ミリモル)をトルエン(33mL) 及びEtOH (6.5mL) 中のエチル7- { [4-ヨードベンジル] -メタンスルホニル-アミノ} -ヘプタノエート(371mg、0.79ミリモル)の溶液に添加した。この反応混合物を還流温度で3時間攪拌した。この溶液をEtOAcで希釈し、その有機溶液を水(2x)、続いて食塩水(1x)で洗浄した。その有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をラジアルクロマトグラフィー(25% EtOAc/ヘキサンから50% EtOAc/ヘキサン)により精製し、工程Aの表題化合物を得た(75mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 9.89 (s、1H)、7.44 - 7.60 (m、5H)、7.21 - 7.31 (m、1H)、4.45 (s、2H)、4.10 (q、2H)、3.20 (t、2H)、2.90 (s、3H)、2.25 (t、3H)、1.58 (m、4H)、1.35 (m、7H) ; MS 452 (M +)。

工程B: 還元

エチル7- { [4- (3-ヒドロキシ-チオフェン-2-イル) -ベンジル] -メタンスルホニル-アミノ} -ヘプタノエート

水素化ホウ素ナトリウム(6.0mg、0.16ミリモル)をMeOH(1mL)中の工程Aの表題化合物(70mg、0.16ミリモル)の溶液に-78で添加した。この反応物を-20で2時間攪拌し、水を添加した。この混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、その有機溶液を水(1x)及び

10

20

30

40

50

食塩水(1×)で洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して65B(62mg)を得、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.15-7.52(m、6H)、4.68(s、2H)、4.40(s、2H)、4.09(q、2H)、3.19(t、2H)、2.86(s、3H)、2.24(t、2H)、1.82(bs、1H)、1.18-1.60(m、11H)。

工程C：加水分解

7- {[4-(3-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル)-ベンジル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸

実施例1の工程Bに記載される手順と同様の方法で工程Bの表題化合物(60mg、0.13ミリモル)を加水分解し、表題の化合物を得た(29mg)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.15-7.52(m、7H)、4.68(s、2H)、4.40(s、2H)、3.19(t、2H)、2.88(s、3H)、2.30(t、2H)、1.52(m、4H)、1.33(m、4H); MS 443(M+18)。

実施例66

7-[(4-ヘキサノイル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸

CH₂Cl₂(2mL)中の7- {[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸(88mg、0.21ミリモル)及びデス・マーチン(Dess-Martin)試薬(145mg、0.34ミリモル)の溶液を室温で72時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム溶液を添加し、その反応混合物を全ての固体が溶解するまで攪拌した。水層をCH₂Cl₂(2×)で抽出し、その有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。ラジアルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂から5% MeOH/CH₂Cl₂)により精製することで表題の化合物を得た(93.6mg)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.92(d、2H)、7.43(d、2H)、4.40(s、2H)、3.15(t、2H)、2.95(t、2H)、2.85(s、3H)、2.28(t、2H)、1.71(m、2H)、1.50(m、4H)、1.15-1.40(m、8H) 0.85-0.95(m、3H)。

実施例67

(4-{2-[(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-エチル}-フェニル)-酢酸

工程A：アルキル化

(4-{2-[(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-エチル}-フェニル)-酢酸メチルエステル

[4-[2-メタンスルホニルアミノ-エチル]-フェニル]-酢酸メチルエステル(38mg、0.14ミリモル)、1-プロモメチル-4-ブチルベンゼン(35mg、0.15ミリモル)、K₂CO₃(25mg、0.182ミリモル)及びアセトニトリルの混合物を還流温度で1時間加熱した。HCl水溶液(2mL、1N)及びEtOAc(30mL)をこの反応物に添加した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー(30% EtOAc/ヘキサン)により精製し、工程Aの表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.28-7.05(m、8H)、4.37(s、2H)、3.65(s、3H)、3.58(s、2H)、3.26(t、2H)、2.77(t、2H)、2.69(s、3H)、2.60(t、2H)、1.59(m、2H)、1.37(m、2H) 0.94(t、3H)。

工程B：加水分解

(4-{2-[(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-エチル}-フェニル)-酢酸

実施例1の工程Bと同様の方法で工程Aの表題化合物を加水分解し、表題の化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.15(m、8H)、4.35(s、2H)、3.66(s、2H)、3.35(t、2H)、2.75(t、2H)、2.65(s、3H)、2.59(m、2H)、1.58(m、2H)、1.34(m、2H)、0.91(t、3H)。

実施例68

7-[[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]- (プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-ヘプタン酸

工程A：還元アミノ化

7-メチル- {[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-アミノ}-ヘプタノエート

MeOH (50mL) 中の7-アミノヘプタン酸メチルエステル塩酸塩 (1.57g、8.02ミリモル)、4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンズアルデヒド (1.98g、9.63ミリモル)、酢酸ナトリウム (1.32g、16.05ミリモル) 及び NaBH₃CN (605mg、9.63ミリモル) の溶液を室温で24時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、EtOAcで希釈した。この溶液をNaHCO₃ (1×)、水 (1×)、及び食塩水 (1×) で連続的に洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (1% MeOH / CHCl₃ から5% MeOH / CHCl₃) により精製し、7-メチル- {[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-アミノ}-ヘプタノエート (1.28g) を得た。

10

工程B: アミド形成

7-[[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-ヘプタン酸メチルエステル

CH₂Cl₂ (10mL) 中の7-メチル- {[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-アミノ}-ヘプタノエート (82.2mg、0.235ミリモル)、1-プロパンスルホニル塩化物 (29.1μL、0.259ミリモル) 及び4-メチルモルホリン (28.5μL、0.259ミリモル) の溶液を室温で24時間攪拌した。1-プロパンスルホニル塩化物 (14.5μL) 及び4-メチルモルホリン (14.3μL) をさらに添加し、その反応物を5日間攪拌した。この有機溶液を5.5% HCl、水、NaHCO₃水溶液、及び食塩水で連続的に洗浄した。この有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して7-[[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-ヘプタン酸メチルエステルを得、これをさらに精製することなく次工程で用いた。

20

工程C: 加水分解

7-[[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-ヘプタン酸

実施例1の工程Bに記載される手順と同様の方法で、7-[[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-ヘプタン酸メチルエステルを室温で24時間加水分解し、表題の化合物 (43mg) を油状物質として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.35-7.22 (d、2H)、7.11-7.00 (d、2H)、4.61 (q、1H)、4.50 (s、2H)、3.31 (t、2H)、2.40-2.20 (m、4H)、2.81-1.43 (m、10H)、1.41-1.22 (m、8H)、1.31-0.81 (m、6H); MS 440 (M-1)。

30

実施例69

実施例69は適切な出発物質から実施例68と同様の方法で調製した。

実施例69

7-[メタンスルホニル-(4-フェニル-チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-ヘプタン酸

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.55 (d、1H)、7.40-7.20 (m、6H)、4.65 (s、2H)、3.20 (t、2H)、3.02 (s、3H)、2.25 (t、2H)、1.60 (m、4H)、1.25 (m、4H); MS 394 (M-1)。

40

実施例70

7-{ [4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-プロピオニル-アミノ}-ヘプタン酸

工程A: アミド形成

7-メチル- {[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-プロピオニル-アミノ}-ヘプタノエート

CH₂Cl₂ (20mL) 中の7-メチル- {[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-アミノ}-ヘプタノエート (314mg、0.90ミリモル)、プロピオン酸 (73.02mg、0.99ミリモル)、及びDCC (203.6mg、0.99ミリモル) の溶液を室温で24時間攪拌した。固体を濾過により除去し、その濾液を真空中で濃縮した。その残滓にEtOAcを添加し、不

50

溶物を濾過により除去した。この有機溶液をHCl水溶液(5.5%、1×)、水(1×)、NaHCO₃水溶液(1×)、及び食塩水(1×)で連続的に洗浄した。この有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、7-メチル-{[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-プロピオニル-アミノ}-ヘプタノエート(403mg)を油状物質として得、これをさらに精製することなく用いた。

工程B:加水分解

7-{[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-プロピオニル-アミノ}-ヘプタン酸

実施例1の工程Bに記載される手順と同様の方法で、7-メチル-{[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-プロピオニル-アミノ}-ヘプタノエート(365mg、0.90ミリモル)を室温で24時間にわたって加水分解し、表題の化合物(254mg)を油状物質として得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.33-7.11(m、4H)、4.43-4.66(m、3H)、3.33(t、1H)、3.17(t、1H)、2.25-2.47(m、4H)、1.02-1.87(m、19H)、0.86(m、3H);MS 391.4(M+).

10

実施例71-72

実施例71-72は適切な出発物質から実施例70と同様の方法で調製した。

実施例71

7-{ブチリル-[4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンジル]-アミノ}-ヘプタン酸

¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.32-7.21(d、2H)、7.15-7.02(d、2H)、4.60(q、1H)、4.40(s、2H)、3.22(t、2H)、2.70(t、2H)、2.41-2.20(t、2H)、1.85-1.55(m、10H) 1.45-1.22(m、8H)、1.01-0.85(m、6H);MS 404(M-1).

20

実施例72

7-[4-ブチル-ベンジル]-プロピオニル-アミノ]-ヘプタン酸

¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.32-7.21(d、2H)、7.10-7.00(d、2H)、4.50(s、2H)、3.30(t、2H)、2.50(m、2H)、2.32(m、4H)、1.50(m、4H)、1.22(m、8H)、1.20(t、3H)、0.95(t、3H);MS 348(M+).

実施例73

7-[メタンスルホニル-(4-フェネチル-ベンジル)-アミノ]-ヘプタン酸

工程A:アルキル化

トランス-7-[メタンスルホニル-(4-スチリル-ベンジル)-アミノ]-ヘプタン酸エチルエステル

実施例1の工程Aに記載される手順と同様の方法で、エチル-7-アミノ-ヘプタノエート(502mg、2ミリモル)をトランス-4-クロロメチルスチルベン(502.7mg、2.2ミリモル)を用いて室温で24時間にわたってアルキル化し、トランス-7-[メタンスルホニル-(4-スチリル-ベンジル)-アミノ]-ヘプタン酸エチルエステル(0.90g)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.50(m、4H)、7.40-7.20(m、5H)、7.10(m、2H)、4.36(s、2H)、4.09(q、2H)、3.15(t、2H)、2.81(s、3H)、2.22(t、2H)、1.54(m、4H)、1.15-1.32(m、7H)。

30

工程B:水素化

7-[メタンスルホニル-(4-フェネチル-ベンジル)-アミノ]-ヘプタン酸エチルエステル

MeOH(5mL)及びEtOAc(50mL)中のトランス-7-[メタンスルホニル-(4-スチリル-ベンジル)-アミノ]-ヘプタン酸エチルエステル(0.60g)の溶液を10%Pd/炭素(0.2g)に添加した。この反応混合物をパール水素化装置(Parrhydrogenator)に入れ、50psiで20時間水素化した。この反応混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して7-[メタンスルホニル-(4-フェネチル-ベンジル)-アミノ]-ヘプタン酸エチルエステル(0.60g)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.30-7.10(m、9H)、4.32(s、2H)、4.10(q、2H)、3.12(t、2H)、2.90(s、4H)、2.79(s、3H)、2.25(t、2H)、1.60-1.45(m、4H)、1.30-1.19(m、7H)。

40

50

工程C：エステル加水分解7- [メタンシルホニル - (4-フェネチル - ベンジル) - アミノ] - ヘプタン酸

実施例1の工程Bに記載される手順と同様の方法で7- [メタンシルホニル - (4-フェネチル - ベンジル) - アミノ] - ヘプタン酸エチルエステル (600mg) を加水分解し、表題の化合物を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.30 - 7.10 (m、9H)、4.32 (s、2H)、3.13 (t、2H)、2.91 (s、4H)、2.79 (s、3H)、2.30 (t、2H)、1.61 - 1.47 (m、4H)、1.32 - 1.18 (m、4H)。

実施例74

トランス - 4 - {2- [メタンシルホニル - (3-フェニル - アリル) - アミノ] エトキシ} - 安息香酸

10

工程A：アルキル化

トランス - 4 - {2- [メタンシルホニル - (3-フェニル - アリル) - アミノ] - エトキシ} - 安息香酸メチルエステル

DMF (10mL) 中の4- (2-メタンシルホニルアミノ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル (62mg、0.23ミリモル) の溶液に0 でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF中1.0M、0.24mL、0.24ミリモル) を滴下により添加した。20分後、臭化シンナミル (51mg、0.26ミリモル) を添加し、その反応物を室温で2時間攪拌した。1N HCl水溶液を添加し、その生成物をEtOAcで抽出した。その有機溶液を1N HCl (3x)、続いて食塩水で洗浄した。この有機溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。ラジアルクロマトグラフィー (ヘキサン中の20% EtOAc) によりトランス - 4 - {2- [メタンシルホニル - (3-フェニル - アリル) - アミノ] - エトキシ} - 安息香酸メチルエステル (70mg) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.97 (d、2H)、7.35 - 7.23 (m、5H)、6.88 (d、2H)、6.58 (d、1H)、6.18 (m、1H)、4.20 (t、2H)、4.12 (d、2H)、3.88 (s、3H)、3.68 (t、2H)、2.95 (s、3H)。

20

工程B：加水分解

トランス - 4 - {2- [メタンシルホニル - (3-フェニル - アリル) - アミノ] - エトキシ} - 安息香酸

実施例1の工程Bに記載される手順と同様の方法で、トランス - 4 - {2- [メタンシルホニル - (3-フェニル - アリル) - アミノ] - エトキシ} - 安息香酸メチルエステル (60mg) を加水分解し、表題の化合物 (35mg) を得た。¹H NMR (300MHz、CDCl₃) 8.04 (d、2H)、7.30 (m、5H)、6.92 (d、2H)、6.60 (d、1H)、6.19 (m、1H)、4.24 (t、2H)、4.15 (d、2H)、3.71 (t、2H)、2.98 (s、3H) ; MS 375 (M⁺)。

30

調製A1

N - (4-ブチル - ベンジル) - メタンシルホンアミド

工程A：ニトリル還元

4-ブチルベンジルアミン。THF (10mL) 中の4-ブチルベンゾニトリル (3.63g、22.8ミリモル) をビグルー (vigreux) カラム及び短路蒸留ヘッドを備える三首丸底フラスコに入れた。この溶液を加熱して還流させ、BH₃-硫化メチル錯体 (THF中2.0M、15mL、30ミリモル) を滴下により15分にわたって添加した。硫化メチルをこの反応混合物から1時間にわたって留去し、その溶液を室温に冷却した。HCl水溶液 (6N、25mL) を添加漏斗を介して徐々に添加し、その混合物を還流温度で30分間加熱した。この反応物を0に冷却し、NaOH (7.0g) を少しずつ添加した。その水溶液をEtOAc (3x) で抽出し、その有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して濃縮した。その生成物 (4.01g) をさらに精製することなく次工程で用いた。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.34 (m、2H)、7.24 (m、2H)、4.04 (s、2H)、2.62 (t、2H)、1.58 (m、2H)、1.34 (m、2H)、0.92 (t、3H)。

40

工程B：スルホンアミド形成

CH₂Cl₂ (75mL) 中の4-ブチルベンジルアミン (4.01g、24.6ミリモル) の溶液にピリジン (4.0mL、49ミリモル) を添加し、続いて塩化メタンシルホニル (2.5mL、32.3ミリモル) を滴下により添加した。この反応物を室温で24時間攪拌し、水を添加した。この生成

50

物を CH_2Cl_2 (2×) で抽出し、その有機溶液を乾燥させ (MgSO_4)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2:1から1:1のヘキサン: EtOAc) により表題の化合物を白色固体として得た (3.4114g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.23 (d, 2H)、7.15 (d, 2H)、4.84 (m, 1H)、4.25 (d, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.58 (t, 2H)、1.56 (m, 2H)、1.33 (m, 2H)、0.91 (t, 3H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から、上記調製A1の一般手順を用いて調製した。

調製A2

N - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホンアミド

調製A3

N - [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホンアミド

調製A4

4 - ヨードベンジル - メタンスルホンアミド

表題の化合物を4 - ヨードベンジルアミンから調製A1の工程Bと同様の方法で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.69 (d, 2H)、7.10 (d, 2H)、4.82 (bs, 1H)、4.28 (d, 2H)、2.87 (s, 3H)。

調製A5

N - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホンアミド

調製B1

エチル7 - { [4 - ヨードベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタノエート

実施例1の工程Aに記載される手順と同様の方法で、4 - ヨードベンジル - メタンスルホンアミド (2.67g、8.59ミリモル) をエチル - 7 - プロモヘプタノエート (2.00g、8.44ミリモル) を用いて50 で2時間及び室温で24時間アルキル化し、表題の化合物 (3.61g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.68 (d, 2H)、7.12 (d, 2H)、7.31 (s, 2H)、4.12 (q, 2H)、3.13 (t, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.27 (t, 2H)、1.42 - 1.65 (m, 5H)、1.15 - 1.35 (m, 6H) ; MS 468 (M+)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から、上記調製B1の一般手順を指示されるように反応温度及び時間を変化させながら用いて調製した。

調製B2

7 - (アリル - メタンスルホニル - アミノ) - ヘプタン酸エチルエステル

調製B1に記載される通り：室温で24時間。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 5.71 - 5.81 (m, 1H)、5.16 - 5.24 (m, 2H)、4.01-4.10 (m, 2H)、3.70 - 3.80 (m, 2H)、3.07 - 3.15 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.21 (t, 2H)、1.47 - 1.58 (m, 4H)、1.22 - 1.34 (m, 4H)、1.18 (t, 3H)。

調製B3

7 - (ブト - 3 - エニル - メタンスルホニル - アミノ) - ヘプタン酸エチルエステル

調製B1に記載される通り：90 で24時間。

調製B4

N - (6 - シアノ - ヘキシル) - メタンスルホンアミド

調製B1に記載される通り：90 で24時間。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 4.24 (m, 1H)、3.11 (q, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.35 (t, 2H)、1.70 - 1.37 (m, 8H) ; MS 222 (M+18)。

調製C1

5 - (3 - メタンスルホニルアミノ - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル

工程A

5 - (3 - メタンスルホニルアミノ - プロピル - 1 - イニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。5 - プロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.66g、8.0ミリモル)、N - プロピル - 2 - イニル - メタンスルホンアミド (1.09g、8.2ミリモル)、 Et_3N (1.7mL、12.1ミリモル)、及び CH_3CN (30mL) の溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、(462m

10

20

30

40

50

g、0.4ミリモル)、続いてCuI (76mg、0.4ミリモル)を添加した。この反応物を還流温度で24時間加熱し、室温に冷却した。揮発性物質を真空中で除去し、その残滓をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の20% EtOAcからヘキサン中の33% EtOAc)により精製して、5-(3-メタンスルホニルアミノ-プロピ-1-イニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを淡黄色固体として得た(1.1g)。¹H NMR (300MHz、CDCl₃) 7.64(d、1H)、7.14(d、1H)、4.60(m、1H)、4.22(d、2H)、3.88(s、3H)、3.10(s、3H) : MS 274 (M+1)。

工程B: 水素化

EtOAc (100mL) 及びMeOH (50mL) 中の5-(3-メタンスルホニルアミノ-プロピ-1-イニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(3.0g、10.9ミリモル)の溶液をPd/C (680mg)を用いて50psiで7時間水素化した。この溶液を、MeOHの助けを借りてセライトパッドを通して濾過し、真空中で濃縮して表題の化合物をオフホワイトの固体として得た(2.95g)。¹H NMR (300MHz、CDCl₃) 7.62(d、1H)、7.23(d、1H)、4.29(m、1H)、3.85(s、3H)、3.18(q、2H)、2.93(m、5H)、1.96(m、2H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から上記調製C1の一般手順を用いて調製した。

調製C2

N-[3-(3-クロロ-フェニル)-プロピル]-メタンスルホンアミド

調製C3

N-[3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピル]-メタンスルホンアミド

調製D1

1-プロモメチル-4-ブチル-ベンゼン

HBrを、CH₂Cl₂ (100mL) 中の(4-ブチル-フェニル)-メタノール(10.0g、60.9ミリモル)の溶液において15分間泡立てた。この反応物をさらに45分間攪拌し、氷水に注ぎ入れた。この水溶液をCH₂Cl₂ (2×)で抽出して乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して表題の化合物を得、これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.29(d、2H)、7.14(d、2H)、4.49(s、2H)、2.60(t、2H)、1.58(m、2H)、1.36(m、2H)、0.92(t、3H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から調製D1の一般手順を用いて調製した。

調製D2

1-プロモメチル-4-イソプロピル-ベンゼン

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.31(d、2H)、7.19(d、2H)、4.49(s、2H)、2.90(m、1H)、1.24(d、6H)。

調製E1

4'-プロモメチル-2-クロロ-ビフェニル

工程A: スズキ・カップリング

4'-メチル-2-クロロ-ビフェニル。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (637mg、0.551ミリモル)、Na₂CO₃ (5mL、1M) 及び4-メチルベンゼンホウ酸(1.5g、11.0ミリモル)をトルエン(98mL) 及びEtOH (20mL) 中の2-クロロヨードベンゼン(1.315g、5.514ミリモル)の溶液に添加した。この反応混合物を還流温度で3時間加熱した。冷却した溶液をEtOAcで希釈し、その有機溶液を水(2×)、続いて食塩水(1×)で洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンから10% EtOAc/ヘキサン)により精製し、4'-メチル-2-クロロ-ビフェニル(1.08g)を得た。¹H NMR (CDCl₃、400MHz) 7.49-7.21(m、8H)、2.39(s、3H)。

工程B: ベンジルの臭素化

CCl₄ (37mL) 中の4'-メチル-2-クロロ-ビフェニル(1.08g、5.33ミリモル)、NBS (1.14g、6.40ミリモル) 及びAIBN (175mg、1.06ミリモル)の混合物を還流温度で3時間攪拌した。この反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、その有機溶液を飽和NaHC

10

20

30

40

50

O₃水溶液(2×)、水(1×)、及び食塩水(1×)で連続的に洗浄した。その有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンから5% EtOAc/ヘキサン)により精製し、表題の化合物を得た(920mg)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.63 - 7.25(m, 8H)、4.56(s, 2H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から上記調製E1の一般手順を用いて調製した。

調製E2

4'-プロモメチル-2-トリフルオロメチル-ピフェニル

調製E3

4'-プロモメチル-2,6-ジクロロ-ピフェニル

調製F1

(3-プロモメチル-フェニル)-酢酸メチルエステル

CCl₄(200mL)中のm-トリル-酢酸メチルエステル(11.41g、69.49ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド(12.59g、70.73ミリモル)、AIBM(100mg)の溶液を還流温度で16時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、NaHCO₃水溶液(飽和)を添加した。この水溶液をCH₂Cl₂(2×)で抽出し、その有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンから9:1ヘキサン:EtOAc)により精製することで表題の化合物を透明かつ無色の液体として得た(11.99g)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.27(m, 4H)、4.47(s, 2H)、3.69(s, 3H)、3.62(s, 2H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から上記調製F1の一般手順を用いて調製した。

調製F2

2-(4-プロモメチル-フェニル)-ピリジン

調製G1

4-[(1-アセチルオキシ)-ヘキシル] -ベンジル臭化物

工程A: グリニヤール反応及び保護

4-[(1-アセチルオキシ)-ヘキシル] -トルエン。臭化ベンチルマグネシウム(Et₂O中2.0M、25mL、50ミリモル)をTHF(50mL)中のp-トリルベンズアルデヒド(5.0mL、42.4ミリモル)に0 で徐々に添加した。この反応物を室温に暖め、3時間攪拌した。1N HCl水溶液を添加し、その水溶液をEtOAcで抽出した。その有機溶液を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残滓をピリジン(35mL)に溶解し、Ac₂O(10mL)を添加した。この反応物を24時間攪拌し、水で希釈した。その生成物をEtOAc(3×)で抽出し、その有機溶液を1N HCl、次いで食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー(10% EtOAc/ヘキサン)により精製し、4-[(1-アセチルオキシ)-ヘキシル] -トルエン(2.082g)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.12 - 7.28(m, 4H)、5.69(t, 1H)、2.33(s, 3H)、2.04(s, 3H)、1.88(m, 1H)、1.74(m, 1H)、1.27(m, 6H)、0.86(m, 3H); MS 252(M+18)。

工程B: ベンジルの臭素化

CCl₄(30mL)中の4-[(1-アセチルオキシ)-ヘキシル] -トルエン(2.082g、8.89ミリモル)、NBS(1.58g、8.89ミリモル)、及び触媒量のAIBMの混合物を還流温度で2時間加熱した。この反応物を冷却し、NaHCO₃水溶液(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー(5% EtOAc/ヘキサン)により精製し、表題の化合物を得た(2.67g)、¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.40(m, 4H)、5.70(t, 1H)、4.47(s, 2H)、2.06(s, 3H)、1.86(m, 1H)、1.73(m, 1H)、1.27(m, 6H)、0.85(m, 3H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から上記調製G1の一般手順を用いて調製した。

10

20

30

40

50

調製G2酢酸1-(5-ブロモメチル-チオフェン-2-イル)ヘキシルエステル調製H1トランス-1-(3-ブロモ-プロペニル)-3,5-ジクロロ-ベンゼン工程A: グリニヤール反応

1-3,5-ジクロロ-フェニル)-プロップ-2-エン-1-オール。THF (75mL) 中の3,5-ジクロロベンズアルデヒド (7.5g、43ミリモル) の溶液を0 に冷却し、臭化ビニルマグネシウム (THF 中1M、48mL、48ミリモル) を滴下により添加した。この反応物を室温に暖めて一晩攪拌した。HCl 水溶液 (1N) 及び EtOAc を添加した。この水溶液を EtOAc で抽出し、その有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して濃縮した。その残滓をさらに精製することなく次工程で用いた。

10

工程B: 臭素化

工程Aにおいて調製した残滓を Et₂O に溶解し、その溶液中で HBr ガス約15分間ゆっくりと泡立てた。その反応物を室温で24時間攪拌し、水及び EtOAc を添加した。その水溶液を EtOAc で抽出し、有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン) による精製で表題の化合物を得た (6.91g)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.24 (s、3H)、6.53 (d、1H)、6.40 (m、1H)、4.10 (m、2H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から上記調製H1の一般手順を用いて調製した。

20

調製H2トランス-1-(3-ブロモ-プロペニル)-3,5-ジフルオロ-ベンゼン

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.83 - 6.95 (m、2H)、6.65 - 6.75 (m、1H)、6.55 (d、1H)、6.34 - 6.45 (m、1H)、4.10 (d、2H)。

調製I1臭化4-イソブチルベンジル工程A: 還元

(4-イソブチル-フェニル)-メタノール。水素化アルミニウムリチウムの溶液 (30mL、THF 中1N、30ミリモル) を THF (50mL) 中の4-イソブチル安息香酸 (5.34g、30ミリモル) に0 で滴下により添加した。氷浴を取り除き、この反応物を室温で1時間攪拌した。その反応物を氷及び HCl 水溶液 (10mL、6N) の混合物に注意深く注いだ。その生成物を EtOAc で抽出し、有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して(4-イソブチル-フェニル)-メタノールを得、それをさらに精製することなく次工程で用いた。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.26 (d、2H)、7.13 (d、2H)、4.65 (s、2H)、2.46 (d、2H)、1.85 (m、1H)、0.89 (d、6H)。

30

工程B: 臭素化

Et₂O (50mL) 中の(4-イソブチル-フェニル)-メタノール (5g、28ミリモル) の溶液を通して HBr ガスを10 - 15分間泡立てた。この反応物を1時間攪拌し、氷 (100g) に注いだ。Et₂O を添加し、有機溶液を食塩水 (2x) で洗浄した。その有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して濃縮し、表題化の化合物を得た (6g)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.28 (d、2H)、7.10 (d、2H)、4.49 (s、2H)、2.45 (d、2H)、1.84 (m、1H)、0.89 (d、6H)。

40

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から上記調製I1の一般手順を用いて調製した。

調製I21-(ブロモメチル)-4-(フェニルメチル)-ベンゼン調製J17-[(4-ホルミル-ベンジル)-メタンシルホニル-アミノ] -ヘプタン酸工程A

1-ブロモメチル-4-ビニル-ベンゼン。臭素 (16.4g、103ミリモル) を CH₂Cl₂ (26

50

0mL) 中のトリフェニルホスフィン (28.87g、110.1ミリモル) の溶液に0 で徐々に添加した。10分後、4 - ビニルベンジルアルコール (12.5g、93.3ミリモル) を添加し、その反応混合物を0 で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (1×)、続いて食塩水 (1×) で洗浄した。その有機溶液を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物を石油エーテル (3×) で摩砕し、そのエーテル溶液を真空中で濃縮した。その残滓をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン) により精製し、臭化4 - ビニル - ベンジルを得た (6.23g)。 1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) 7.32 - 7.45 (m、4H)、6.72 (dd、1H)、5.77 (d、1H)、5.28 (d、1H)、4.50 (s、2H)。

工程B: アルキル化

エチル - 7 - [(4 - ビニル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタノエート

10

。調製B1に記載される手順に従い、エチル - 7 - メタンスルホニル - アミノ - ヘプタノエート (2.30g、9.02ミリモル) を、臭化4 - ビニルベンジル (1.77g、9.02ミリモル) を用いて室温で3時間にわたりアルキル化し、フラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサンから50% EtOAc / ヘキサン) の後に、エチル - 7 - [(4 - ビニル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタノエート (2.21g) を得た。 1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) 7.23 - 7.45 (m、4H)、6.72 (dd、1H)、5.76 (d、1H)、5.28 (d、1H)、4.38 (s、2H)、4.12 (q、2H)、3.14 (t、2H)、2.83 (s、3H)、2.24 (t、2H)、1.15 - 1.64 (m、11H); MS 385 (M + 18)。

工程C: 酸化

ジオキサン (45mL) 中のエチル - 7 - [(4 - ビニル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタノエート (2.2g、6.0ミリモル) の溶液を水 (45mL) 中のN - メチルモルホリンN - オキシド (1.47g、12.5ミリモル) の溶液に添加した。四酸化オスミウム (4.6mL、2 - メチル - 2 - プロパノール中2.5重量%) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。1N HCl (50mL) で反応を停止させ、その水溶液を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を水 (1×)、続いて食塩水 (1×) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その残滓を35% THF 水溶液 (100mL) に溶解し、 $NaIO_4$ (1.41g、6.59ミリモル) を添加した。この混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc 及び水で希釈した。有機溶液を水 (1×)、続いて食塩水 (1×) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題の化合物を得 (1.9g)、それをさらに精製せずに用いた。 1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) 10.0 (s、1H)、7.82 - 7.90 (d、1H)、7.50 - 7.59 (d、2H)、5.30 (s、2H)、4.45 (s、2H)、4.05 - 4.18 (m、2H)、3.12 - 3.22 (m、2H)、2.86 (s、3H)、2.19 - 2.30 (m、2H)、1.42 - 1.62 (m、6H)、1.18 - 1.30 (m、3H); MS 387 (M + 18)。

20

30

調製K1

(4 - メタンスルホニルアミノ - ブトキシ) - 酢酸エチルエステル

工程A: アルキル化

(4 - プロモ - ブトキシ) - 酢酸エチルエステル。DMF (50mL) 中のグリコール酸エチル (4.6g、44ミリモル) の溶液を0 に冷却し、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中1.0M、53mL、53ミリモル) を徐々に添加した。この反応物を15分間攪拌し、1, 4 - ジブロモブタン (5.6mL、48.4ミリモル) を添加した。この反応物を室温に暖めて24時間攪拌した。Et₂O を添加し、有機溶液をHCl (1N、3×)、水 (3×)、及び食塩水で連続的に洗浄した。この有機溶液を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して濃縮した。真空蒸留を試みることで大部分の不純物が除去され、生成物と1, 4 - ジブロモブタンの混合物が得られた (3.539g)。この物質のフラッシュクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン: EtOAc) により、(4 - プロモ - ブトキシ) - 酢酸エチルエステルが得られた (1.862g)。 1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) 4.19 (q、2H)、4.04 (s、2H)、3.54 (t、2H)、3.45 (t、2H)、1.97 (m、2H)、1.75 (m、2H)、1.26 (t、3H); MS 239.1 (M +)。

40

工程B: アルキル化

NaH (油中60%、167mg、4.18ミリモル) 及びDMF (10mL) の混合物にDMF (5mL)

50

中のメタンスルホンアミド (398mg、4.18ミリモル) の溶液を添加した。この混合物を100 で1.5時間加熱し、室温に冷却した。DMF (10mL) 中の(4-ブロモ-ブトキシ)-酢酸エチルエステル (1.000g、4.182ミリモル) の溶液を添加し、その反応物を100 で21時間加熱した。冷却した反応混合物に水を添加し、その水溶液を濃HClでpH=2に酸性化した。その水溶液をEtOAc (4x) で抽出し、有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過して濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (60% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を得た (181mg)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 4.90 (m, 1H)、4.20 (q, 2H)、4.04 (s, 2H)、3.54 (m, 2H)、3.16 (m, 2H)、2.93 (s, 2H)、1.69 (m, 4H)、1.26 (t, 3H); MS 254.1 (M+1)。

調製L1

1-(2-ブロモ-エトキシ)-3,5-ジクロロ-ベンゼン

水 (20mL) 中のNaOH (2.45g、61.3ミリモル) の溶液に3,5-ジクロロフェノール (5g、30.7ミリモル) を添加した。この溶液を還流温度で1時間加熱して室温に冷却した。ジブロモエタン (11.52g、61.3ミリモル) を添加し、その反応物を還流温度で24時間加熱した。冷却した溶液をEtOAcで希釈し、有機溶液をHCl (1N、1x)、水 (1x)、及び食塩水 (1x) で連続的に洗浄した。この有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン中の5% EtOAc) により精製することで表題の化合物を得た (3.79g)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.98 (m, 1H)、6.82 (m, 2H)、4.25 (t, 2H)、3.61 (t, 2H)。

同様の方法で、以下の化合物を適切な出発物質から上記調製L1の一般手順を用いて調製した。

調製L2

1-(2-ブロモ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンゼン

調製L3

1-(2-ブロモ-エトキシ)-3,5-ジメトキシ-ベンゼン

調製M1

4-(1-ヒドロキシ-ヘキシル)-ベンズアルデヒド

THF (3mL) 中の4-ジエトキシメチル-ベンズアルデヒド (0.300mL、1.51ミリモル) の溶液を0 に冷却した。臭化ペンチルマグネシウム (3.0mL、THF中2.0M、6ミリモル) を滴下により添加した。この反応物を0 で1時間攪拌し、室温に暖めた。NH₄Cl水溶液 (飽和) を添加し、その水溶液をEtOAcで抽出した。有機溶液を食塩水で洗浄して乾燥させ(MgSO₄)、濾過して濃縮した。その残滓を10%アセトン水溶液 (50mL) に溶解し、湿潤アンバーリスト-15 (Amberlyst-15) 樹脂 (1.5g) を添加した。この混合物を24時間攪拌し、セライトを通して樹脂を濾別した。この溶液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4:1ヘキサン:EtOAc) による精製で表題の化合物を得た (1.15g)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 9.99 (s, 1H)、7.86 (d, 2H)、7.51 (d, 2H)、4.77 (m, 1H)、1.89 (m, 1H)、1.74 (m, 2H)、1.48 - 1.28 (m, 6H)、0.87 (m, 3H)。

調製N1

1-(3-ブロモ-プロピル)-3-クロロ-ベンゼン

工程A:還元

3-(3-クロロ-フェニル)-プロパン-1-オール。THF (100mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (2.08g、54.7ミリモル) のスラリーを-78 に冷却した。THF (25mL) 中の3-クロロケイ皮酸 (5.00g、27.4ミリモル) の溶液を滴下により添加した。冷浴を取り除き、この混合物を室温に暖めた。6時間後、硫酸ナトリウム10水和物を添加することにより反応を停止させ、その混合物を一晩攪拌した。固体をEtOAcの助けを借りて濾過により除去し、その有機溶液を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して3-(3-クロロ-フェニル)-プロパン-1-オール (5.17g) を油状物質として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.30 - 7.07 (m, 4H)、5.06 (bs, 1H)、3.67 (m, 2H)、2.69 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)。

10

20

30

40

50

工程B：臭素化

C H₃ C N中の3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロパン - 1 - オール (12.54g、73.6ミリモル) 及びN、N' - カルボニルジイミダゾール (13.12g、81ミリモル) の溶液を室温で1時間攪拌した。臭化アリル (53.43g、442ミリモル) を添加し、その混合物を還流温度で24時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、食塩水及びE t O A cを添加した。その水溶液をE t O A cで抽出し、有機溶液を乾燥させ (M g S O₄)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより表題の化合物を約85%の収率で得た。¹H N M R (400 M H z、C D C l₃) 7.30 - 7.09 (m、4H)、3.38 (t、2H)、2.76 (t、2H)、2.15 (t、2H)。

調製O1臭化2 - インダニル - エチル工程A：還元

2 - インダニルエタノール。水素化アルミニウムリチウム (E t₂O中1M、14mL、14ミリモル) をE t₂O中の2 - インダニル酢酸 (2.5g、14ミリモル) の溶液に徐々に添加した。この反応混合物を還流温度で2時間加熱して室温に冷却した。水及びE t O A cを添加し、有機溶液を水 (2×) 及び食塩水 (1×) で洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して2 - インダニルエタノール (2.1g) を得、それをさらに精製することなく次工程で用いた。¹H N M R (400 M H z、C D C l₃) 7.08 - 7.24 (m、4H)、3.75 (t、2H)、3.07 (m、2H)、2.61 (m、3H)、1.80 (m、2H) ; M S 180 (M + 18)。

工程B：臭素化

臭素化2 - インダニル - エチル。N、N - カルボニルジイミダゾール (2.0g、12.3ミリモル) をアセトニトリル中の2 - インダニルエタノール (2.0g、12.3ミリモル) の溶液に添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、臭化アリル (8.93g、73.8ミリモル) を添加した。この反応混合物を70 で24時間加熱し、水に注いだ。その水溶液をE t₂Oで抽出し、有機溶液を水 (1×)、続いて食塩水 (1×) で洗浄した。その有機溶液をM g S O₄で乾燥させ、濾過して濃縮し、表題の化合物を得た (2.54g)。¹H N M R (400 M H z、C D C l₃) 7.10 - 7.25 (m、4H)、3.48 (t、2H)、3.11 (m、2H)、2.63 (m、3H)、2.07 (m、2H)。

調製P1トランス - 3 - [(3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホンアミド

メタンスルホンアミド (3.27g、34.4ミリモル)、トランス - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル臭化物 (1.83g、6.88ミリモル)、K₂C O₃ (0.95g、6.88ミリモル) 及びC H₃ C Nの混合物を55 に24時間加熱した。この反応混合物をE t O A c及び1N H C lに注いだ。その有機溶液を1N H C lで数回洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (30% E t O A c / ヘキサンから40% E t O A c / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を得た (1.40g)。¹H N M R (400 M H z、C D C l₃) 7.24 (m、3H)、6.50 (d、1H)、6.25 (m、1H)、4.45 (m、1H)、3.94 (m、2H)、3.00 (s、3H)。

調製Q1(4 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - 酪酸エチルエステル工程A：エステル化

4 - (4 - アミノ - フェニル) - 酪酸エチルエステル。触媒量の硫酸をE t O H中の4 - (4 - アミノフェニル) 酪酸 (6.0g、33.48ミリモル) の溶液に添加した。この反応混合物を室温で24時間攪拌した。H C l (5mL、6N) を添加し、その反応混合物を還流温度で24時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮し、C H₂C l₂及び水を添加した。N a H C O₃水溶液 (飽和) でp Hを7に調製した。有機溶液を水 (1×) 及び食塩水 (1×) で洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して4 - (4 - アミノ - フェニル) - 酪酸エチルエステル (1.53g) を得た。¹H N M R (400 M H z、C D C l₃) 6.95 (d、2H)、6.61 (d、2H)、4.10 (q、2H)、3.66 (bs、2H)、2.53 (t、2H)、2.29 (t、2H)、1.88 (m、2H)、1.24 (t、3H)。

10

20

30

40

50

工程B：スルホンアミド形成

ピリジン (0.87mL、10.9ミリモル) を CH_2Cl_2 中の 4-(4-アミノ-フェニル)-酪酸エチルエステル (1.50g、7.25ミリモル) の溶液に添加した。この反応混合物を 0 に冷却し、塩化メタンスルホニル (913mg、7.97ミリモル) を添加した。この反応物を 0 で 1 時間及び室温で 2 時間攪拌した。この混合物を水に注ぎ、 CH_2Cl_2 を添加した。1N HCl を用いて pH を 1.0 に調製した。その有機溶液を水 (1x) 及び食塩水 (1x) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物を静置することで結晶化させ、表題の化合物を得た (2.03g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.09-7.32 (m, 4H)、4.12 (q, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.60 (t, 2H)、2.30 (t, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.24 (t, 3H)。

10

調製R1[2-(2-メタンスルホニルアミノ-エチル)-フェノキシ]-酢酸エチルエステル工程A：スルホンアミド形成

N-[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-メタンスルホンアミド。ピリジン (12.0mL、150ミリモル) を CH_2Cl_2 (100mL) 中の 2-メトキシフェネチルアミン (15.1g、100ミリモル) の溶液に添加した。この反応物を 0 に冷却し、塩化メタンスルホニル (12.6g、110ミリモル) を添加した。この反応物を 0 で 0.5 時間、室温で 2 時間攪拌した。水を添加し、その水層を CH_2Cl_2 (2x) で抽出した。この有機溶液を水 (1x) 及び食塩水 (1x) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して N-[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-メタンスルホンアミド (18.5g) を得た。

20

工程B：脱メチル化

N-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-メタンスルホンアミド。三臭化ホウ素 (CH_2Cl_2 中 1.0M、80.8mL、80.8ミリモル) を CH_2Cl_2 (200mL) 中の N-[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-メタンスルホンアミド (18.5g、80.8ミリモル) の溶液に添加した。この反応物を室温で 2 時間攪拌し、水 (200mL) に注いだ。その水層を CH_2Cl_2 (2x) で抽出し、有機溶液を水 (1x) 及び NaHCO_3 水溶液 (飽和、1x) で洗浄した。この有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して N-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-メタンスルホンアミド (16.8g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.11 (m, 2H)、6.86 (m, 1H)、6.80 (m, 1H)、4.79 (m, 1H)、3.39 (t, 2H)、2.88 (t, 2H)、2.77 (s, 3H)。

30

工程C：アルキル化

N-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-メタンスルホンアミド (4.3g、20ミリモル)、 NaI (1.2g、8.0ミリモル)、 K_2CO_3 (6.07g、44ミリモル)、プロモ酢酸エチル (3.34g、20ミリモル)、及び DMF (70mL) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。この反応物を水に注ぎ入れ、その水溶液を CH_2Cl_2 で抽出した。有機溶液を水 (1x)、続いて食塩水 (1x) で洗浄した。その有機溶液を乾燥させ (MgSO_4)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサンから 7:3 ヘキサン:EtOAc) により表題の化合物を得た (800mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.18 (m, 2H)、6.93 (t, 1H)、6.71 (d, 1H)、4.97 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、4.24 (q, 2H)、3.42 (m, 2H)、2.94 (t, 2H)、2.75 (s, 3H)、1.27 (t, 3H); MS 319 (M+18)。

40

調製S11-(3,5-ジクロロフェニル)-プロピル臭化物工程A

3-(3,5-ジクロロフェニル)-酢酸。3,5-ジクロロベンズアルデヒド (15.0g、85.7ミリモル)、マロン酸 (12.5g、120.2ミリモル)、及びピペリジン (5mL) の混合物を 100 で 2 時間及び 150 で 1 時間加熱した。この反応物を 3N HCl (200mL) に注ぎ、沈殿を濾過により除去した。この生成物を再結晶 (100mL 熱 EtOH) により精製し、3-(3,5-ジクロロフェニル)-アクリル酸を得た (11.5g)。 $^1\text{H NMR}$ (250MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 12.6 (bs, 1H)、7.83 (m, 2H)、7.64-7.51 (m, 2H)、6.72 (d, 1H)。

50

工程B：水素化

3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロピオン酸。THF (200mL) 中の10% Pd / C (1.5g) の溶液に3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - アクリル酸 (11.5g) を添加した。この反応物をパール振盪器により50psiで3時間水素化した。セライトを通す濾過により結晶を除去し、その有機溶液を真空中で濃縮して、3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロピオン酸 (11.3g) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.00 - 7.35 (m、3H)、2.89 (t、2H)、2.66 (t、2H)。

工程C：還元

3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロパノール。LiAlH₄ (Et₂O中1M、10mL、10ミリモル) をEt₂O (50mL) 中の3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロピオン酸 (2.19g、10ミリモル) に徐々に添加した。この反応物を還流温度で2時間加熱した。その反応物を室温に冷却し、2N NaOH (1mL) 及びNH₄Cl (飽和、3mL) を注意深く添加した。この溶液をセライトを通して濾過し、その溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (25% EtOAc / ヘキサン) により精製し、3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロパノール (640mg) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.17 (m、1H)、7.07 (m、2H)、3.64 (m、2H)、2.65 (t、2H)、1.84 (m、2H)。

工程D：臭素化

トリフェニルホスフィン (315mg、1.20ミリモル) をCH₂Cl₂ (20mL) 中の3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - プロパノール (200mg、0.98ミリモル) の溶液に添加した。この混合物を0℃に冷却し、臭素 (207mg、1.30ミリモル) を滴下により添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌して室温に暖めた。その反応物を水に注ぎ入れ、その水溶液をCH₂Cl₂で抽出した。有機溶液を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン) により精製し、表題の化合物を得た (134mg)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.21 (m、1H)、7.08 (m、2H)、3.37 (t、2H)、2.74 (t、2H)、2.13 (m、2H)。

調製T14 - (2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル工程A：脱保護

4 - (2 - アミノ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル塩酸塩。EtOH (6mL) 中の4 - [2 - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニルアミノ) - エトキシ] - 安息香酸メチルエステル (350mg) の溶液に0℃で濃HCl (3mL) を添加した。この溶液を室温に暖め、真空中で濃縮して4 - (2 - アミノ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルの塩酸塩 (266mg) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次工程で用いた。

工程B：スルホンアミド形成

塩化メタンスルホニル (144mg、1.27ミリモル) をCH₂Cl₂ (10mL) 中の4 - (2 - アミノ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル (266mg、1.15ミリモル) 及びピリジン (255mg、2.52ミリモル) の溶液に0℃で添加した。この溶液を室温に暖めて24時間攪拌した。EtOAcを添加し、その有機溶液をHCl (1N、2x)、続いて食塩水で洗浄した。この有機溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して濃縮し、表題の化合物を白色固体として得た (240mg)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.99 (dd、2H)、6.90 (dd、2H)、4.77 (m、1H)、4.15 (t、2H)、3.88 (s、3H)、3.58 (m、2H)、3.02 (s、3H)；MS 274 (M + 1)。

調製U17 - (4 - ブチル - フェニルアミノ) - ヘプタン酸メチルエステル

実施例68の工程Aに記載される手順に従い、4 - ブチル - ベンズアルデヒド (1.50g、9.26ミリモル) を7 - アミノヘプタン酸メチルエステル塩酸塩 (1.51g、7.72ミリモル) で還元アミノ化することにより表題の化合物を得た (955mg)。¹H NMR (300MHz、CDCl₃) 7.29 (d、2H)、7.16 (d、2H)、3.85 (s、2H)、3.67 (s、3H)、3.54 (m、1H)、2.70 (t、2H)、2.59 (t、2H)、2.29 (t、2H)、1.60 (m、6H)、1.32 (m、6H)、0

.92 (t, 3H); MS 306 (M + 1)。

調製V1

[3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-フェノキシ]-酢酸

工程A: スルホンアミド形成

N-(3-メトキシ-ベンジル)-メタンスルホンアミド。塩化メタンスルホニル(4.170g、36.4ミリモル)をTHF(100mL)中の3-メトキシベンジルアミン(5.000g、36.4ミリモル)及びトリエチルアミン(3.946g、39.0ミリモル)の溶液に室温で添加した。この混合物を18時間攪拌し、不純物を濾過により除去した。この有機溶液を濃縮して黄色油とし、これをフラッシュクロマトグラフィー(6:4ヘキサン:EtOAcから1:1ヘキサン:EtOAc)により精製してN-(3-メトキシ-ベンジル)-メタンスルホンアミドを得た(7.431g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.26(m, 1H)、6.92-6.82(m, 3H)、4.62(m, 1H)、4.28(d, 2H)、3.80(s, 3H)、2.87(s, 3H); MS 214(M - 1)。

10

工程B: 脱メチル化

N-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-メタンスルホンアミド。BBr₃の溶液(CH₂Cl₂中1.0M、111mL、111ミリモル)をCH₂Cl₂(200mL)中のN-(3-メトキシ-ベンジル)-メタンスルホンアミド(12.000g、55.7ミリモル)の溶液に0で徐々に添加した。この反応物を室温に暖めて4時間攪拌した。メタノール(100mL)を慎重に添加し、その溶液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1:1ヘキサン:EtOAc)によりN-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-メタンスルホンアミドを得た(11.50g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.20(m, 1H)、6.84(m, 2H)、6.77(m, 1H)、4.83(bs, 1H)、4.24(s, 2H)、2.86(s, 3H); MS 201(M+)。

20

工程C: アルキル化

N-(3-ヒドロキシ-ベンジル)-メタンスルホンアミド(6.000g、29.82ミリモル)、プロモ酢酸メチル(4.562g、29.82ミリモル)、K₂CO₃(4.121g、29.82ミリモル)、及びアセトン(250mL)の混合物を室温で68時間攪拌した。固体を濾過により除去し、溶液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1:1ヘキサン:EtOAc)による精製で表題の化合物を得た(5.637g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.25(m, 1H)、6.96(m, 1H)、6.89(s, 1H)、6.82(m, 1H)、4.63(m, 3H)、4.28(m, 2H)、3.80(s, 3H)、2.86(s, 3H); MS 274(M + 1)。

30

本発明はここに記載される特定の態様に限定されるものではなく、以下の請求の範囲によって定義されるこの新規概念の精神及び範囲から逸脱することなしに様々な変更及び変形をなし得ることは理解されるべきである。

調製W1

[3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-フェニル]-酢酸エチルエステル

工程A: エステル形成

(3-プロモ-フェニル)-酢酸エチルエステル。CH₃CN(150mL)中の3-プロモフェニル酢酸(10.0g、46.5ミリモル)の溶液にK₂CO₃(7.39g、53.5ミリモル)、続いてヨウ化エチル(5.6mL、70.0ミリモル)を添加した。この混合物を還流温度で2.5時間加熱し、室温に冷却した。揮発性物質を真空中で除去し、水を添加した。この水溶液をEtOAc(3x)で抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄した。この有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、(3-プロモ-フェニル)-酢酸エチルエステル(9.30g)を油状物質として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.43(s, 1H)、7.38(m, 1H)、7.21-7.16(m, 2H)、4.14(q, 2H)、3.56(s, 2H)、1.24(t, 3H)。

40

工程B: ニトリル形成

(3-シアノ-フェニル)-酢酸エチルエステル。(3-プロモ-フェニル)-酢酸エチルエステル(9.15g、37.6ミリモル)、シアン化銅(5.06g、56.5ミリモル)、及び1-メチル-2-ピロリジノン(80mL)の混合物を、防御シールドの背後で120に加熱した油浴に入れた。この反応物を200に1時間加熱し、シアン化銅(スパーテルの先端)をさらに添加した。さらに0.5時間加熱した後、反応物を室温に冷却した。この反応物をEtOAc

50

で希釈し、その有機溶液を水/水酸化アンモニウム溶液(2:1 v/v)で、その水溶液がもはや青くなくなるまで洗浄した。その有機溶液を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(9:1 ヘキサン:EtOAc)により(3-シアノ-フェニル)-酢酸エチルエステル(6.31g)を透明油として得、これを静置することにより固化した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.57-7.50(m, 3H)、7.42(m, 1H) 4.15(q, 2H)、3.63(s, 2H)、1.24(t, 3H)。

工程C: ニトリル還元

(3-アミノメチル-フェニル)-酢酸エチルエステル塩酸塩。EtOH(50mL)中の(3-シアノ-フェニル)-酢酸エチルエステル(6.3g、33.29ミリモル)の溶液をEtOH(50mL)中の10%Pd/C(1.26g)の混合物に窒素の下で添加した。EtOH(150mL)をさらに添加し、続いてジオキサン中のHClの溶液(4M、11.4mL、45.6ミリモル)を添加した。この混合物をパール振盪器により45psiで20時間水素化し、セライトを通す濾過により触媒を除去した。この溶液を濃縮し、(3-アミノメチル-フェニル)-酢酸エチルエステルを塩酸塩として得た(7.31g)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 7.42-7.32(m, 4H)、4.12(q, 2H)、4.09(s, 2H)、3.68(s, 2H)、1.23(t, 3H)。

工程D: スルホンアミド形成

[3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-フェニル]-酢酸エチルエステル。塩化メタンスルホニル(2.6mL、34ミリモル)をCH₂Cl₂(100mL)中の(3-アミノメチル-フェニル)-酢酸エチルエステル塩酸塩(7.31g、34ミリモル)及びトリエチルアミン(9.8mL、70ミリモル)の溶液に0 で添加した。この混合物を1時間攪拌し、1N HCl水溶液を添加した。この水溶液をCH₂Cl₂(3x)で抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1:1 ヘキサン:EtOAc)による精製で表題のスルホンアミド(8.56g)を透明かつ無色の油状物質として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.34-7.21(m, 4H)、4.70(ブロード, 1H)、4.29(d, 2H)、4.12(q, 2H)、3.60(s, 2H)、2.86(s, 3H)、1.24(t, 3H)。

さらなる一般的実験手順

中速クロマトグラフィーはフラッシュ40バイオテージ・システム(Flash40BiotageSystem)(BiotageInc., Dya x Corp., Charlottesville, VA)で行った。

実施例75-110

実施例75-110は、実施例1と同様の方法で、アルキル化工程Aにおいて適切なアルキル化剤及びスルホンアミドで開始し、次いで工程Bにおいてエステル加水分解を行って調製し、工程Aにおける反応温度及び時間は示される通りに変化させた。

実施例75

5-{3-[(6-クロロ-キノリン-2-イルメチル)-メタンスルホニル-アミノ]-プロピル}-チオフェン-2-カルボン酸

工程A: 室温で2時間及び75 で24時間の反応時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.01(d, 1H)、7.80(d, 1H)、7.70(s, 1H)、7.52-7.54(m, 2H)、7.35(d, 1H)、6.50(d, 1H)、4.54(s, 2H)、4.02(bs, 1H)、3.19-3.24(m, 2H)、2.89(m, 2H)、2.62(t, 2H)、1.72(t, 2H); MS 453(M+14)。

実施例76

5-(3-{[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェノキシ)-エチル]-メタンスルホニル-アミノ}-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸

工程A: 室温で24時間の反応時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.69(d, 1H)、7.48(s, 1H)、7.25(s, 2H)、6.84(d, 1H)、4.22(t, 2H)、3.63(t, 2H)、3.36(t, 2H)、2.91-2.96(m, 5H)、2.10(t, 2H); MS 519(M+1)。

実施例77

5-(3-{メタンスルホニル-[2-(3-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-アミノ}-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸

工程A: 室温で30分の反応時間。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.70(d, 1H)

、7.15 - 7.19 (m, 1H)、6.84 (d, 1H)、6.51 - 6.54 (m, 1H)、6.39 - 6.47 (m, 2H)、4.10 (t, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.62 (t, 2H)、3.35 (t, 2H)、2.91 - 2.97 (m, 5H)、2.07 (t, 2H) ; MS 412 (M - 1)。

実施例78

7 - { [3 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェノキシ) - プロピル] - メタンシルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.48 - 6.51 (m, 2H)、6.32 (s, 1H)、3.97 (t, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.33 (t, 2H)、3.16 (t, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.33 (t, 2H)、2.07 (t, 2H)、1.60 - 1.61 (m, 4H)、1.31 - 1.33 (m, 4H) ; MS 420 (M - 1)。

10

実施例79

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェノキシ) - プロピル] - メタンシルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.69 (d, 1H)、6.81 (d, 1H)、6.47 - 6.50 (m, 2H)、6.30 - 6.31 (m, 1H)、3.97 (t, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.36 (t, 2H)、3.24 (t, 2H)、2.90 (t, 2H)、2.83 (s, 2H)、1.98 - 2.11 (m, 4H) ; MS 460 (M - 1)。

実施例80

5 - (3 - { [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - プロピル] - メタンシルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.69 (d, 1H)、6.94 (t, 1H)、6.82 (d, 1H)、6.76 (s, 2H)、3.99 (t, 2H)、3.35 (t, 2H)、3.24 (t, 2H)、2.90 (t, 2H)、2.84 (s, 3H)、1.98 - 2.12 (m, 4H) ; MS 466 (M - 1)。

20

実施例81

5 - (3 - { [2 - (3 - エチル - フェノキシ) - エチル] - メタンシルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.70 (d, 1H)、7.19 (t, 1H)、6.81 - 6.85 (m, 2H)、6.65 - 6.68 (m, 2H)、4.11 (t, 2H)、3.64 (t, 2H)、3.36 (t, 2H)、2.91 - 2.95 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.60 (q, 2H)、2.06 - 2.12 (m, 2H)、1.19 - 1.25 (m, 3H) ; MS 410 (M⁺ - 1)。

30

実施例82

5 - (3 - { [2 - (3 - イソプロピル - フェノキシ) - エチル] - メタンシルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.70 (d, 1H)、7.20 (t, 1H)、6.84 - 6.86 (m, 2H)、6.65 - 6.71 (m, 2H)、4.11 (t, 2H)、3.64 (t, 2H)、3.37 (t, 2H)、2.92 - 2.95 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.82 - 2.89 (m, 1H)、2.08 (t, 2H)、1.22 (d, 6H) ; MS 424 (M⁺ - 1)。

実施例83

5 - (3 - { メタンシルホニル - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - エチル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.68 (d, 1H)、7.37 (t, 1H)、7.21 - 7.23 (m, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.00 (d, 1H)、6.82 (d, 1H)、4.14 (t, 2H)、3.62 (t, 2H)、3.34 (t, 2H)、2.92 (t, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.07 (t, 2H) ; MS 450 (M⁺ - 1)。

40

実施例84

2 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンシルホニル - アミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸

工程A : 100 で5時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.20 (s, 1H)、6.98 (s, 1H)、6.89 (s, 2H)、4.16 (t, 2H)、3.62 (t, 2H)、3.37 (t, 2H)、3

50

.08 (t, 2H)、2.93 (s, 3H)、2.15 (t, 2H) ; MS 452 (M⁺ - 1)。

実施例85

5 - { 3 - [メタンスルホニル - (3 - フェニル - プロピル) - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 100 で5時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.57 (d, 1H)、7.22 - 7.26 (m, 2H)、7.12 - 7.18 (m, 3H)、6.86 (d, 1H)、3.16 - 3.22 (m, 4H)、2.87 (t, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.61 (t, 2H)、1.84 - 1.97 (m, 4H) ; MS 380 (M⁺ - 1)。

実施例86

7 - { [3 - (3,5 - ジクロロ - フェノキシ) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸 10

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.70 (d, 1H)、7.19 - 7.23 (m, 1H)、6.84 (d, 1H)、6.61 - 6.70 (m, 2H)、6.56 (d, 1H)、4.10 (t, 2H)、3.62 (t, 2H)、3.34 (t, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.86 - 2.95 (m, 2H)、2.07 (t, 2H) ; MS 401 (M⁺ - 1)。

実施例87

5 - (3 - {メタンスルホニル - [2 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] - アミノ} - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.70 (d, 1H)、7.19 - 7.23 (m, 1H)、6.84 (d, 1H)、6.61 - 6.70 (m, 2H)、6.56 (d, 1H)、4.10 (t, 2H)、3.62 (t, 2H)、3.34 (t, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.86 - 2.95 (m, 2H)、2.07 (t, 2H) ; MS 400 (M⁺ - 1)。

実施例88

5 - (3 - {メタンスルホニル - [3 - (3 - メトキシ - フェニル) - プロピル] - アミノ} - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.71 (d, 1H)、7.20 (t, 1H)、6.83 (d, 1H)、6.71 - 6.78 (m, 3H)、3.78 (s, 3H)、3.17 - 3.22 (m, 4H)、2.89 (t, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.61 (t, 2H)、1.88 - 2.01 (m, 4H) ; MS 441 (M⁺)。

実施例89

5 - [3 - (ベンゾフラン - 2 - イルメチル - メタンスルホニル - アミノ) - プロピル] - チオフェン - 2 - カルボン酸 30

工程A : 室温で2時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.68 (d, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.22 - 7.32 (m, 2H)、6.82 (d, 1H)、6.68 (s, 1H)、4.58 (s, 2H)、3.32 (t, 2H)、2.92 (t, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.01 - 2.08 (m, 2H) ; MS 393 (M⁺)。

実施例90

5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.71 (d, 1H)、6.84 (d, 1H)、6.53 (s, 1H)、6.44 (s, 1H)、6.28 (s, 1H)、4.08 (t, 2H)、3.75 (t, 3H)、3.60 (t, 2H)、3.34 (t, 2H)、2.90 - 2.95 (m, 3H)、2.07 (t, 2H) ; MS 448 (M⁺)。

実施例91

5 - (3 - { [2 - (3 - エトキシ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.69 (d, 1H)、7.16 (t, 1H)、6.83 (d, 1H)、6.50 - 6.53 (m, 1H)、6.39 - 6.44 (m, 1H)、4.10 (t, 2H)、3.98 (q, 2H)、3.62 (t, 2H)、3.35 (t, 2H)、2.86 - 2.94 (m, 5H)、2.04 - 2.11 (m, 2H)、1.39 (t, 3H) ; MS 428 (M⁺)。

実施例92

(4 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ブトキシ) - 酢酸

工程A: 室温で2時間の反応時間。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 6.96 (s, 1H)、6.77 (s, 2H)、4.10 (s, 4H)、3.56 - 3.60 (m, 4H)、3.30 (t, 2H)、2.89 (s, 3H)、1.73 - 1.80 (m, 2H)、1.63 - 1.69 (m, 2H); MS 415 ($M + 1$)。

実施例93

(3 - { [(4 - ブトキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: 室温で2時間及び70 で3時間の反応時間。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.28 - 7.33 (m, 1H)、7.17 - 7.25 (m, 5H)、6.85 (d, 2H)、4.29 (s, 2H)、4.24 (s, 2H)、3.94 (t, 2H)、3.64 (s, 3H)、2.73 (s, 3H)、1.72 - 1.79 (m, 2H)、1.44 - 1.53 (m, 2H)、0.97 (t, 3H); MS 423 ($M + 18$)。 10

実施例94

7 - [(4 - ブトキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタン酸

工程A: 室温で2時間の反応時間。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.23 (d, 2H)、6.85 (d, 2H)、4.29 (s, 2H)、3.94 (t, 2H)、3.11 (t, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.29 (t, 2H)、1.75 (m, 2H)、1.58 - 1.43 (m, 6H)、1.24 (m, 4H)、0.96 (t, 3H); MS 403 ($M + 18$)。 20

実施例95

7 - [(6 - クロロ - キノリン - 2 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] ヘプタン酸

工程A: 室温で2時間の反応時間。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.13 (d, 1H)、8.03 (d, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.67 (m, 2H)、4.72 (s, 2H)、3.26 (t, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.25 (t, 2H)、1.52 (m, 4H)、1.22 (m, 4H); MS 417 ($M + 18$)。 30

実施例96

{ 3 - [(ベンゾフラン - 2 - イルメチル - メタンスルホニル - アミノ) - メチル] - フェニル } - 酢酸

工程A: 室温で2時間の反応時間。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.52 - 7.19 (m, 8H)、4.42 (s, 2H)、4.37 (s, 2H)、3.63 (s, 2H)、2.91 (s, 3H)。 30

実施例97

(3 - { [(4 - エチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3 - { [(4 - エチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.29 - 7.33 (m, 1H)、7.16 - 7.25 (m, 7H)、4.30 (d, 4H)、3.69 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.64 (q, 2H)、1.54 (t, 3H); MS 376 ($M^+ + 1$)。 40

工程B: (3 - { [(4 - エチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.30 - 7.34 (m, 1H)、7.15 - 7.25 (m, 7H)、4.29 (d, 4H)、3.65 (s, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.63 (q, 2H)、1.20 - 1.24 (m, 3H)。 40

実施例98

(3 - { [メタンスルホニル - (4 - プロピル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3 - { [メタンスルホニル - (4 - プロピル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。MS 408 ($M^+ + 18$)。 50

工程B: (3 - { [メタンスルホニル - (4 - プロピル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。MS 374 ($M^+ - 1$)。 50

実施例99

(3- { [(4-ベンジル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸

工程A: (3- { [(4-ベンジル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.14-7.29 (m、13H)、4.28 (d、4H)、3.95 (s、2H)、3.67 (s、3H)、3.59 (s、2H)、2.75 (s、3H); MS 456 (M⁺+18)。

工程B: (3- { [(4-ベンジル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.12-7.29 (m、13H)、4.27 (d、4H)、3.94 (s、2H)、3.61 (s、2H)、3.73 (s、3H); MS 422 (M⁺-1)。

実施例100

(3- { [(4-ブチル-ベンジル)-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸

工程A: (3- { [(4-ブチル-ベンジル)-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 4.30 (d、4H)、3.69 (s、3H)、3.61 (s、2H)、2.82-2.86 (m、2H)、2.59 (t、2H)、1.78-1.84 (m、2H)、1.58 (t、2H)

工程B: (3- { [(4-ブチル-ベンジル)-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.12-7.32 (m、8H)、4.30 (d、4H)、3.64 (s、2H)、2.81-2.90 (m、2H)、2.59 (t、2H)、1.74-1.83 (m、2H)、1.54-1.61 (m、2H)、1.31-1.40 (m、2H)、0.87-0.97 (m、6H); MS 416 (M⁺-1)。

実施例101

7- {メタンスルホニル-[3-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-プロピル]-アミノ}-ヘプタン酸

工程A: 7- {メタンスルホニル-[3-(5-メチル-チオフェン-2-イル)プロピル]-アミノ}-ヘプタン酸メチルエステル。60 で1時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.55 (d、2H)、3.66 (s、2H)、3.12-3.21 (m、4H)、2.80 (s、3H)、2.76-2.80 (m、2H)、2.42 (s、3H)、2.30 (t、2H)、1.89-1.97 (m、2H)、1.53-1.65 (m、4H)、1.31-1.36 (m、4H); MS 376 (M⁺+1)、393 (M⁺+18)。

工程B: 7- {メタンスルホニル-[3-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-プロピル]-アミノ}-ヘプタン酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.53-6.57 (m、2H)、3.12-3.21 (m、4H)、2.80 (s、3H)、2.78 (t、2H)、2.42 (s、3H)、2.34 (t、2H)、1.89-1.97 (m、2H)、1.54-1.66 (m、4H)、1.30-1.40 (m、4H); MS 379 (M⁺-18)。

実施例102

5- {3- [(3-フラン-2-イル)-プロピル]-メタンスルホニル-アミノ}-プロピル}-チオフェン-2-カルボン酸

工程A: 5- {3- [(3-フラン-2-イル)-プロピル]-メタンスルホニル-アミノ}-プロピル}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。室温で2時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.62 (d、1H)、7.29 (d、1H)、6.80 (d、1H)、6.26-6.28 (m、1H)、6.00 (d、1H)、3.85 (s、3H)、3.18-3.23 (m、4H)、2.88 (t、2H)、2.81 (s、3H)、2.66 (t、2H)、1.90-2.03 (m、4H)。

工程B: 5- {3- [(3-フラン-2-イル)-プロピル]-メタンスルホニル-アミノ}-プロピル}-チオフェン-2-カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.71 (d、1H)、7.29 (d、1H)、6.84 (d、1H)、6.26-6.28 (m、1H)、6.00-6.01 (m、1H)、3.22 (q、4H)、2.90 (t、2H)、2.82 (s、3H)、2.67 (t、2H)、1.88-2.03 (m、4H); MS 370 (M⁺-1)。

実施例103

7- {メタンスルホニル-[3-(3-メトキシフェニル)-プロピル]-アミノ}-ヘプタン酸

10

20

30

40

50

工程A: 7 - {メタンスルホニル - [3 - (3 - メトキシフェニル) - プロピル] - アミノ} - ヘプタン酸メチルエステル。室温で2時間の反応時間。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.18 - 7.22 (m, 1H)、6.75 - 6.78 (m, 2H)、6.73 (s, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.66 (s, 3H)、3.11 - 3.20 (m, 4H)、2.80 (s, 3H)、2.61 (t, 2H)、2.29 (t, 2H)、1.88 - 1.95 (m, 2H)、1.52 - 1.64 (m, 4H)、1.28 - 1.32 (m, 4H)。

工程B: 7 - {メタンスルホニル - [(3 - (3 - メトキシフェニル) - プロピル] - アミノ} - ヘプタン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.18 - 7.22 (m, 1H)、6.75 - 6.78 (m, 2H)、6.73 (s, 1H)、3.79 (s, 3H)、3.11 - 3.20 (m, 4H)、2.80 (s, 3H)、2.61 (t, 2H)、2.34 (t, 2H)、1.89 - 1.95 (m, 2H)、1.53 - 1.66 (m, 4H)、1.29 - 1.36 (m, 4H)。

10

実施例104

[3 - ({ [4 - (1 - ヒドロキシ - ヘキシル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸

工程A: [3 - ({ [4 - (1 - ヒドロキシ - ヘキシル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。室温で2時間の反応時間。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.17 - 7.31 (m, 8H)、5.70 (t, 1H)、4.31 (s, 4H)、4.12 - 4.17 (m, 4H)、3.60 (s, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.06 (s, 3H)、1.83 - 1.88 (m, 1H)、1.57 - 1.75 (m, 1H)、1.20 - 1.27 (m, 9H)、0.85 (t, 3H); MS 525 (M⁺ + 18)。

工程B: [3 - ({ [4 - (1 - ヒドロキシ - ヘキシル) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.13 - 7.28 (m, 7H)、7.02 (s, 1H)、4.61 (t, 1H)、4.29 (d, 4H)、3.53 (s, 2H)、2.79 (s, 3H)、1.60 - 1.77 (m, 2H)、1.18 - 1.36 (m, 6H)、0.83 (t, 3H); MS 432 (M⁺ - 1)。

20

実施例105

5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。60 で18時間の反応時間。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.60 - 7.62 (m, 1H)、7.15 - 7.20 (m, 1H)、6.93 - 6.95 (m, 1H)、6.79 - 6.80 (m, 2H)、6.71 - 6.73 (m, 1H)、4.09 (t, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.60 (t, 2H)、3.32 (t, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.86 - 2.94 (m, 2H)、2.01 - 2.08 (m, 2H)。

30

工程B: 5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.67 (d, 1H)、7.11 - 7.22 (m, 1H)、6.91 - 6.93 (m, 1H)、6.81 (s, 2H)、6.69 - 6.72 (m, 1H)、4.07 (t, 2H)、3.59 (t, 2H)、3.31 (t, 2H)、2.88 (s, 3H)、2.78 - 2.91 (m, 2H)、2.01 - 2.05 (m, 2H)。

実施例106

2 - {3 - [メタンスルホニル - (3 - フェニル - プロピル) - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4カルボン酸

40

工程A: 2 - {3 - [メタンスルホニル - (3 - フェニル - プロピル) - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4カルボン酸エチルエステル。100 で5時間の反応時間。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.03 (s, 1H)、7.23 - 7.27 (m, 2H)、7.13 - 7.18 (m, 3H)、4.38 (q, 2H)、3.18 - 3.25 (m, 4H)、3.06 (t, 2H)、2.79 (s, 3H)、2.61 (t, 2H)、2.05 - 2.13 (m, 2H)、1.86 - 1.94 (m, 2H)、1.37 (t, 3H); MS 411 (M⁺ + 1)。

工程B: 2 - {3 - [メタンスルホニル - (3 - フェニル - プロピル) - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.20 (s, 1H)、7.10 - 7.24 (m, 5H)、3.17 - 3.28 (m, 4H)、3.04 (t, 2H)、2.83 (s, 3H)、2.61 (t, 2H)、2.02 - 2.09 (m, 2H)、1.85 - 1.92 (m, 2H); MS 381 (M⁺ - 1)。

50

実施例107

2- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸

工程A: 2- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル。100 で5時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.06 (s、1H)、7.16 - 7.23 (m、3H)、7.05 (d、1H)、4.40 (q、2H)、3.09 (t、2H)、3.19 - 3.28 (m、4H)、2.83 (s、3H)、2.62 (t、2H)、2.08 - 2.17 (m、2H)、1.87 - 1.95 (m、2H)、1.39 (t、3H) ; MS 445 (M⁺)。

工程B: 2- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.22 (s、1H)、7.21 - 7.25 (m、2H)、7.12 - 7.16 (m、2H)、3.20 - 3.30 (m、4H)、3.07 (t、2H)、2.86 (s、3H)、2.63 (t、2H)、2.05 - 2.12 (m、2H)、1.86 - 1.94 (m、2H) ; MS 415 (M⁺ - 1)。

10

実施例108

2- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4 - カルボン酸

工程A: 2- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル。100 で5時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.00 (s、1H)、7.21 (d、2H)、7.11 (d、2H)、4.38 (q、2H)、4.33 (s、2H)、3.23 (t、2H)、2.96 (t、2H)、2.78 (s、3H)、2.56 (t、2H)、1.96 - 2.03 (m、2H)、1.50 - 1.58 (m、2H)、1.37 (t、3H)、1.26 - 1.33 (m、2H)、0.89 (t、3H) ; MS 439 (M + 1)。

20

工程B: 2- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.15 (s、1H)、7.25 (d、2H)、7.12 (d、2H)、4.32 (s、2H)、3.22 - 3.28 (m、2H)、2.88 - 2.91 (m、2H)、2.88 (s、3H)、2.57 (t、2H)、1.87 (m、2H)、1.54 (m、2H)、1.27 - 1.32 (m、2H)、0.90 (t、3H) ; MS 409 (M - 1)。

実施例109

(5- { [(4- イソブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸

工程A: (5- { [(4- イソブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。

工程B: (5- { [(4- イソブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.80 - 7.32 (m、6H)、4.40 (s、2H)、3.80 (s、2H)、2.75 (s、3H)、1.80 (m、2H)、0.85 (d、6H) ; MS 394 (M - 1)。

30

実施例110

2- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4 - カルボン酸

工程A: 2- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル。100 で5時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.00 (s、1H)、7.21 (d、2H)、7.11 (d、2H)、4.38 (q、2H)、4.33 (s、2H)、3.23 (t、2H)、2.96 (t、2H)、2.78 (s、3H)、2.56 (t、2H)、1.96 - 2.03 (m、2H)、1.50 - 1.58 (m、2H)、1.37 (t、3H)、1.26 - 2.33 (m、2H)、0.89 (t、3H) ; MS 439 (M⁺ + 1)。

40

工程B: 2- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チアゾール - 4 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.15 (s、1H)、7.25 (d、2H)、7.12 (d、2H)、4.32 (s、2H)、3.22 - 3.28 (m、2H)、2.88 - 2.91 (m、2H)、2.88 (s、3H)、2.57 (t、2H)、1.87 (m、2H)、1.54 (m、2H)、1.27 - 1.32

50

(m, 2H)、0.90 (t, 3H) ; MS 409 (M⁺ - 1)。

実施例111

7 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸

工程A: 2 - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン。DMF (7.6mL) 中の1 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3 , 5 - ジクロロ - ベンゼン (2.41g、8.93ミリモル) 及びカリウムフタルイミド (2.00g、10.64ミリモル) の溶液を85 で1時間加熱した。この反応物を室温に冷却してクロロホルムを添加した。その有機溶液を0.2N NaOH水溶液、続いて水で洗浄した。この有機溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。その残滓をEt₂Oに懸濁し、固体を濾過により集めて表題の化合物を得た (2.21g)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.82 (m, 2H)、7.77 (m, 2H)、6.89 (m, 1H)、6.88 (m, 2H)、4.16 (t, 2H)、4.05 (t, 2H) ; MS 336 (M⁺)。 10

工程B: 2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチルアミン。MeOH (16mL) 中の2 - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (1.29g、3.84ミリモル) 及びヒドラジン水和物 (202mg、4.05ミリモル) の溶液を還流温度で2時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、Et₂Oを添加した。この懸濁液を40%水酸化カリウム水溶液と共に振盪した。その水溶液をEt₂O (3×) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (K₂CO₃) 濾過し、濃縮して表題の化合物を得た (870mg)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.95 (m, 1H)、6.80 (m, 2H)、3.95 (m, 2H)、3.07 (t, 2H)、1.70 (bs, 2H)。 20

工程C: N - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホンアミド。表題の化合物を、2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチルアミン、Et₃N、及び塩化メタンスルホニルから、調製A1の工程2に記載される手順を用いて調製した。EtOHから再結晶することで表題の化合物を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.93 (m, 1H)、6.74 (m, 2H)、5.09 (m, 1H)、4.01 (t, 2H)、3.47 (q, 2H)、2.96 (s, 3H)。 30

工程D: 7 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸エチルエステル。DMF (23mL) 中のNaH (油中60%、338mg、8.45ミリモル) の溶液を0 に冷却し、N - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホンアミド (2.0g、7.04ミリモル) を添加した。この反応物を室温で0.5時間攪拌して0 に冷却し、エチル7 - プロモヘプタノエート (2.0g、8.45ミリモル) を添加した。この反応物を65 で3時間加熱して室温に冷却した。EtOAcを添加し、有機溶液を1NHCl、水、及び食塩水で連続的に洗浄した。この有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4:1 ヘキサン : EtOAc) による精製で表題の化合物を得た (2.84g)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.95 (m, 1H)、6.75 (m, 2H)、4.06 (m, 5H)、3.56 (t, 2H)、3.22 (t, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.26 (t, 2H)、1.60 (m, 4H)、1.32 (m, 4H)、1.22 (t, 3H)。 30

工程E: 7 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸。表題の化合物を、7 - { [2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸エチルエステルから実施例1の工程Bに記載される手順を2N NaOHと共に用いて調製した。フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中の1% MeOH) による精製で表題の酸を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.95 (m, 1H)、6.75 (m, 2H)、4.07 (t, 2H)、3.56 (t, 2H)、3.23 (t, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.33 (t, 2H)、1.61 (m, 4H)、1.33 (m, 4H) ; MS 411 (M - 1)。 40

実施例番号112 - 122は本明細書においては用いない。

実施例123 - 137

実施例123 - 137は、実施例1と同様の方法で、アルキル化工程Aにおいて適切なアルキル化剤及びスルホンアミドで開始し、次いで工程Bにおいてエステル加水分解を行って調製し 50

、工程Aにおける反応温度及び時間は示される通りに変化させた。

実施例123

[5 - ({ [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸

工程A: [5 - ({ [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。

工程B: [5 - ({ [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.06 - 7.36 (m, 4H)、6.86 (m, 2H)、4.40 (s, 2H)、3.80 (s, 2H)、2.90 (s, 3H)、3.00 (t, 2H, J=7.0)、2.40 (t, 2H, J=7.0)、1.70 (m, 2H); MS 399 (M - 1)。

10

実施例124

[5 - ({ [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸

工程A: [5 - ({ [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。

工程B: [5 - ({ [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.60 - 7.60 (m, 5H)、4.60 (s, 2H)、4.10 (m, 2H)、3.80 (s, 2H)、3.60 (m, 2H)、2.90 (s, 3H); MS 436 (M - 1)、438 (M + 1)。

20

実施例125

(5 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸

工程A: (5 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。

工程B: (5 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.00 - 7.30 (m, 4H)、6.80 (d, 1H, J=4.0)、6.70 (d, 1H, J=4.0)、4.40 (s, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.80 (s, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.60 (m, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.30 (m, 2H)、0.90 (t, 3H, J=7.0); MS 394 (M - 1)。

30

実施例126

5 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。室温で72時間の反応時間; MS 450 (M + 1)。

工程B: 5 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.80 - 7.70 (m, 5H)、6.19 (d, 1H, J=3.8)、4.20 (t, 2H, J=7.0)、3.80 (m, 2H)、3.25 - 3.40 (m, 4H)、2.95 (s, 3H)、2.65 (m, 2H)、1.80 - 2.00 (m, 2H); MS 435 (M - 1)、436 (M + 1)。

40

実施例127

トランス - 5 - (3 - { [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸

工程A: トランス - 5 - (3 - { [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。室温で72時間の反応時間; MS 446 (M +)。

工程B: トランス - 5 - (3 - { [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスル

50

ホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.00 - 7.50 (m、4H)、6.00 - 6.60 (m、3H)、4.00 (d、2H、J=5.0)、3.20 (m、2H)、2.60 - 2.70 (m、2H)、1.70 - 2.00 (m、2H) ; MS 430 (M - 1)、432 (M + 1)。

実施例128

3 - (2 - { [2 - (3,5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - 安息香酸

工程A: 3 - (2 - { [2 - (3,5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - 安息香酸メチルエステル。室温で2時間の反応時間 ; MS 446 (M +)。

工程B: 3 - (2 - { [2 - (3,5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - 安息香酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.80 - 7.90 (m、7H)、4.20 (t、2H、J=6.7)、3.20 - 3.30 (m、4H)、2.85 (s、3H)、2.30 (t、2H、J=6.8) ; MS 431 (M - 1)。

実施例129

[3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フェニル] - 酢酸

工程A: [3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.03 - 7.29 (m、8H)、3.68 (s、3H)、3.59 (s、2H)、3.15 - 3.20 (m、4H)、2.80 (s、3H)、2.58 - 2.64 (m、4H)、1.84 - 1.94 (m、4H)。

工程B: [3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フェニル] - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.02 - 7.29 (m、8H)、3.61 (s、2H)、3.14 - 3.19 (m、4H)、2.78 (s、3H)、2.57 - 2.80 (m、4H)、1.82 - 1.93 (m、4H)。

実施例130

5 - {3 - [(3 - ベンゾ [1,3] ジオキソル - 5 - イル - プロピル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - {3 - [(3 - ベンゾ [1,3] ジオキソル - 5 - イル - プロピル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。室温で2時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.61 (d、1H)、6.79 (d、1H)、6.58 - 6.72 (m、3H)、5.91 (s、2H)、3.85 (s、3H)、3.14 - 3.21 (m、4H)、2.87 (t、2H)、2.80 (s、3H)、2.55 (t、2H)、1.82 - 1.99 (m、4H)。

工程B: 5 - {3 - [(3 - (ベンゾ [1,3] ジオキソル - 5 - イソ - プロピル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.70 (d、1H)、6.83 (d、1H)、6.59 - 6.73 (m、3H)、5.91 (s、2H)、3.15 - 3.22 (m、4H)、2.89 (t、2H)、2.81 (s、3H)、2.55 (t、2H)、1.83 - 2.01 (m、4H) ; MS 424 (M - 1)。

実施例131

(3 - { [(4 - イソブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3 - { [(4 - イソブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。室温で2時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.20 - 7.32 (m、6H)、7.11 (d、2H)、4.30 (d、4H)、3.69 (s、3H)、3.62 (s、3H)、3.62 (s、3H)、2.75 (s、3H)、2.46 (s、2H)、1.81 - 1.88 (m、1H)、0.88 (d、6H) ; MS 404 (M + 1)、426 (M + 23)。

工程B: (3 - { [(4 - イソブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.18 - 7.31 (m、6H)、7.10 (d、2H)、4.29 (d、4H)、3.63 (s、2H)、2.73 (s、3H)、2.45 (d、2H)、1.80

10

20

30

40

50

- 1.87 (m、1H)、0.88 (d、6H)。

実施例132

7- [(4-イソプロピル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸

工程A: 7- [(4-イソプロピル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸エチルエステル。室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.20-7.30 (m、4H)、4.35 (s、2H)、4.10 (q、2H)、3.15 (t、2H)、2.85-2.95 (m、1H)、2.80 (s、3H)、2.25 (t、2H)、1.48-1.62 (m、4H)、1.18-1.32 (m、13H); MS 384 (M+1)。

工程B: 7- [(4-イソプロピル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-ヘプタン酸。MS 356 (M+1)。

10

実施例133

7- {[2-(3,5-ジフルオロ-フェノキシ)-エチル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸

工程A: 7- {[2-(3,5-ジフルオロ-フェノキシ)-エチル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸メチルエステル。50 で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.39-6.45 (m、3H)、4.08 (t、2H)、3.65 (s、2H)、3.58 (t、2H)、3.23-3.27 (m、2H)、2.88 (s、3H)、2.30 (t、2H)、1.57-1.65 (m、5H)、1.33-1.35 (m、4H); MS 394 (M+1)。

工程B: 7- {[2-(3,5-ジフルオロ-フェノキシ)-エチル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.39-6.45 (m、3H)、4.08 (t、2H)、3.58 (t、2H)、3.25 (t、2H)、2.35 (t、2H)、1.64 (m、5H)、1.24-1.37 (m、4H); MS 380 (M-1)。

20

実施例134

7- {[2-(3,5-ジメチル-フェノキシ)-エチル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸

工程A: 7- {[2-(3,5-ジメチル-フェノキシ)-エチル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸メチルエステル。50 で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.61 (s、1H)、6.49 (s、2H)、4.06-4.14 (m、2H)、3.65 (s、3H)、3.61 (t、2H)、3.26 (t、2H)、2.90 (s、3H)、2.27-2.33 (m、8H)、1.55-1.63 (m、4H)、1.25 (bs、4H); MS 385 (M+1)。

工程B: 7- {[2-(3,5-ジメチル-フェノキシ)-エチル]-メタンスルホニル-アミノ}-ヘプタン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.61 (s、1H)、6.49 (s、2H)、4.06-4.07 (m、2H)、3.59-3.61 (m、2H)、3.27 (t、2H)、2.91 (s、3H)、2.34 (t、2H)、2.27 (s、6H)、1.63-1.65 (m、4H)、1.36 (bs、4H); MS 370 (M-1)。

30

実施例135

(2- {3- [(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-プロピル}-フェニル)-酢酸

工程A: (2- {3- [(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-プロピル}-フェニル)-酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.11-7.23 (m、7H)、6.99-7.01 (m、1H)、4.31 (s、2H)、3.63 (s、3H)、3.54 (s、2H)、3.19 (t、2H)、2.78 (s、3H)、2.49-2.59 (m、4H)、1.72-1.80 (m、2H)、1.54-1.59 (m、2H)、1.27-1.36 (m、2H)、0.89 (t、3H); MS 432 (M+1)。

工程B: (2- {3- [(4-ブチル-ベンジル)-メタンスルホニル-アミノ]-プロピル}-フェニル)-酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.13-7.27 (m、7H)、7.02 (d、1H)、4.32 (s、2H)、3.59 (s、2H)、3.21 (t、2H)、2.79 (s、3H)、2.50-2.61 (m、4H)、1.73-1.81 (m、2H)、1.54-1.62 (m、2H)、1.29-1.38 (m、2H)、0.92 (t、3H); MS 416 (M-1)。

40

実施例136

5- (3- {[2-(ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルオキシ)-エチル]-メタンスル

50

ホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - (3 - { [2 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソル - 5 - イルオキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。

室温で24時間の反応時間。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.61 (d, 1H)、6.80 (d, 1H)、6.67 - 6.70 (m, 1H)、6.41 (d, 1H)、6.24 - 6.27 (m, 1H)、5.91 (s, 2H)、4.03 (t, 2H)、3.85 (s, 3H)、3.59 (t, 2H)、3.33 (t, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.88 - 2.92 (m, 2H)、2.01 - 2.08 (m, 2H); MS 442 (M + 1)。

工程B: 5 - (3 - { [2 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソル - 5 - イルオキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.69 (d, 1H)、6.84 (d, 1H)、6.68 (d, 1H)、6.40 (s, 1H)、6.24 - 6.27 (m, 1H)、5.91 (s, 2H)、4.03 (t, 2H)、3.60 (t, 2H)、3.34 (t, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.90 - 2.94 (m, 2H)、2.02 - 2.10 (m, 2H); MS 426 (M - 1)。

実施例 137

[3 - ({ [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸

工程A: [3 - ({ [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.15 - 7.33 (m, 5H)、6.93 - 6.95 (m, 1H)、6.80 - 6.81 (m, 1H)、6.69 - 6.71 (m, 1H)、4.49 (s, 2H)、3.96 - 4.02 (m, 2H)、3.67 (s, 2H)、3.54 - 3.67 (m, 4H)、2.94 (s, 3H)。

工程B: [3 - ({ [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.13 - 7.33 (m, 5H)、6.91 (d, 1H)、6.78 (s, 1H)、6.66 - 6.69 (m, 1H)、4.48 (s, 2H)、3.98 (t, 2H)、3.62 (s, 2H)、3.56 (t, 2H)、2.92 (s, 3H)。

実施例 138

[3 - (2 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - フェニル] - 酢酸

工程A: アルキル化

[3 - (2 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - フェニル] - 酢酸 tert - ブチルエステル。工程Aは、適切な出発物質を用いて、実施例1の工程Aと同様の方法で、室温で反応時間を24時間として行った; MS 466 (M +)。

工程B: エステル加水分解

[3 - (2 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - フェニル] - 酢酸。 HCl / ジオキサン (5mL) 中の [3 - (2 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - フェニル] - 酢酸 tert - ブチルエステル (170mg, 0.36ミリモル) の溶液を室温で48時間攪拌した。この反応物を濃縮し、その残滓を希 NaOH 水溶液 (10mL、pH = 9.3) にとった。この水溶液を EtOAc (10mL) で洗浄し、層を分離した。その水層を EtOAc (10mL) で抽出した後、希 HCl 水溶液で pH 2.5 に酸性化した。この酸性水層を EtOAc (10mL) で抽出した後、有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物を油状物質として得た (20mg)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.90 - 7.50 (m, 8H)、3.00 - 3.30 (m, 4H)、2.95 (s, 3H)、2.45 - 2.85 (m, 4H)、1.80 (m, 2H); MS 408 (M - 1)。

実施例 139 - 140

実施例 139 - 140 は、実施例 138 と同様の方法で、アルキル化工程Aにおいて適切なアルキル化剤及びスルホンアミドで開始し、次いで工程Bにおいてエステル加水分解を行って調製し、工程Aにおける反応温度及び時間は示される通りに変化させた。

実施例 139

[3 - (2 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - ア

10

20

30

40

50

ミノ } - エチル) - フェニル] - 酢酸

工程A: [3 - (2 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - フェニル] - 酢酸 tert - ブチルエステル。室温で4時間の反応時間。

工程B: [3 - (2 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - エチル) - フェニル] - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.70 - 7.50 (m, 7H), 4.20 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.35 - 2.65 (m, 2H); MS 445 (M - 1)。

実施例140

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - トリフルオロアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 10

工程A: 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - トリフルオロアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。室温で24時間の反応時間。MS 508 (M + 18)。

工程B: 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - トリフルオロアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.60 - 7.80 (m, 6H), 3.22 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.60 - 2.02 (m, 4H); MS 433 (M - 1)。

実施例141

(3 - { [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 5 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸 20

工程A: 還元アミノ化

(3 - { [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 5 - イルメチル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。MeOH (2.5mL) 中の1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - カルボキシアルデヒド (100mg, 0.609ミリモル) 及び (3 - アミノメチル - フェニル) - 酢酸エチルエステル塩酸塩 (148mg, 0.645ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (65mg, 0.646ミリモル) を添加した。この反応物を3時間攪拌して0 に冷却し、NaBH₄ (37mg, 0.975ミリモル) を添加した。室温で10分間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液: H₂Oの1: 1混合液を添加した。この生成物をCH₂Cl₂で抽出し、有機溶液を水、続いて食塩水で洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物を得た (202mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.14 - 7.27 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 4.12 (q, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (s, 2H); MS 343 (M + 1)。 30

工程B: スルホンアミド形成

(3 - { [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 5 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。CH₂Cl₂ (10mL) 中の (3 - { [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 5 - イルメチル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル (200mg, 0.585ミリモル) 及びトリエチルアミン (71mg, 0.702ミリモル) の溶液に塩化メタンスルホニル (0.05mL, 0.643ミリモル) を添加した。この反応物を16時間攪拌し、CH₂Cl₂で希釈した。その有機溶液を水、続いて食塩水で洗浄し、MgSO₄で洗浄させ、濾過して濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20%のEtOAcからヘキサン中40%のEtOAc) により精製し、表題の化合物を得た (210mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.20 - 7.31 (m, 4H), 6.75 - 6.82 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.24 (t, 3H); MS 420 (M +), 437 (M + 17)。 40

工程C: エステル加水分解

(3 - { [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 5 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。MeOH (3mL) 中の (3 - { [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 5 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ 50

] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル (210mg、0.5ミリモル) の溶液に0 で NaOH水溶液 (2N、0.5mL) を添加した。この反応物を室温で16時間攪拌し、1N HClで希釈した。その生成物をCH₂Cl₂で抽出し、有機溶液を水、続いて食塩水で洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物を得た (165 mg)。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.19 - 7.32 (m、4H)、6.73 - 6.81 (m、3H)、4.29 (s、2H)、4.22 (s、4H)、4.18 (s、2H)、3.63 (s、2H)、2.75 (s、3H)。

実施例142 - 162

実施例142 - 162は、実施例141と同様の方法で、工程Aにおいて適切なアルデヒド及びアミン試薬で開始し、次いで工程Bにおいて所望のスルホンアミドを形成し、工程Cにおいてエステル加水分解を行って調製した。

実施例142

(3 - { [(5 - エチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3 - { [(5 - エチル - チオフェン - 2 - イルメチル - アミノ) - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.15 - 7.29 (m、4H)、6.70 (d、1H)、6.59 (d、1H)、4.11 - 4.15 (m、2H)、3.90 (s、2H)、3.80 (s、2H)、3.58 (s、2H)、2.76 - 2.82 (m、2H)、1.84 (bs、1H)、1.20 - 1.29 (m、6H) ; MS 318 (M⁺ + 1)。

工程B: (3 - { [(5 - (エチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ) - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.23 - 7.35 (m、4H)、6.77 (d、1H)、6.63 - 6.64 (m、1H)、4.40 (s、2H)、4.38 (s、2H)、4.15 (q、2H)、3.62 (s、2H)、2.82 (q、2H)、2.77 (s、3H)、1.23 - 1.31 (m、6H) ; MS 413 (M⁺ + 18)。

工程C: (3 - { [(5 - (エチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - メタンスルホニル - アミノ) - メチル } - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.23 - 7.33 (m、4H)、6.74 (s、1H)、6.61 (s、1H)、4.38 (s、2H)、4.36 (s、2H)、3.66 (s、2H)、2.80 (q、2H)、2.75 (s、3H)、1.25 - 1.30 (m、3H) ; MS 366 (M⁺ - 1)。

実施例143

(3 - { [メタンスルホニル - (5 - フェニル - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3 - { [(5 - フェニル - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.62 (d、2H)、7.34 (t、2H)、7.14 - 7.29 (m、5H)、6.55 (d、1H)、6.24 (d、1H)、3.81 (d、4H)、3.66 (s、3H)、3.59 (s、2H)、1.73 (bs、1H)。

工程B: (3 - { [メタンスルホニル - (5 - フェニル - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.62 (d、2H)、7.38 - 7.42 (m、2H)、7.23 - 7.38 (m、5H)、6.60 - 6.61 (m、1H)、6.34 (d、1H)、4.37 (d、4H)、3.69 (s、3H)、3.63 (s、2H)、2.89 (s、3H) ; MS 436 (M⁺ + 23)。

工程C: (3 - { [メタンスルホニル - (5 - フェニル - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.60 (d、2H)、7.37 (t、2H)、7.22 - 7.33 (m、5H)、6.57 (d、1H)、6.31 (d、1H)、4.36 (s、2H)、4.33 (s、2H)、3.64 (s、2H)、2.87 (s、3H)。398MS (M⁺ - 1)。

実施例144

(3 - { [(3 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: { 3 - [(3 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシ - ベンジルアミノ) - メチル] - フェニル } - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.24 - 7.30 (m、3H)、7.16 (d、1H)、6.91 (s、1H)、6.79 (s、2H)、3.98 (t、2H)、3.77 (s、2H)、3.70 (s、2H)、3.68 (s、3H)、3.61 (s、2H)、1.82 (q、2H)、1.03 (t、3H) ; MS 36

10

20

30

40

50

5 (M⁺ + 22)。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (3-メタンスルホニルオキシ - 4-プロポキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.31 - 7.17 (m、6H)、6.93 (d、1H)、4.28 (s、2H)、4.23 (s、2H)、3.97 (t、2H)、3.68 (s、3H)、3.61 (s、2H)、3.16 (s、3H)、2.78 (s、3H)、1.82 (m、2H)、1.03 (t、3H)。

工程C: (3- { [(3-ヒドロキシ - 4-プロポキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.34 - 7.20 (m、4H)、6.84 - 6.78 (m、3H)、4.31 (s、2H)、4.20 (s、2H)、3.98 (t、2H)、3.65 (s、2H)、2.76 (s、3H)、1.83 (m、2H)、1.04 (t、3H)。

10

実施例145

[3- ({ [2- (4-クロロ - フェニルスルホニル) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル - フェニル) - 酢酸

MS 414 (M⁺)。

実施例146

(3- { [メタンスルホニル - (4-フェネチルスルホニル - ベンジル) - アミノ] - メチル } フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(4-フェネチルスルホニル - ベンジル) - アミノ] - メチル } フェニル) - 酢酸メチルエステル。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.16 - 7.33 (m、13H)、3.78 (d、4H)、3.68 (s、3H)、3.61 (s、2H)、3.12 - 3.16 (m、2H)、2.89 - 2.93 (m、2H); MS 406 (M + 1)。

20

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (4-フェネチルスルホニル - ベンジル) - アミノ] - メチル } フェニル) - 酢酸メチルエステル。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.18 - 7.31 (m、13H)、4.30 (d、4H)、3.69 (s、3H)、3.61 (s、2H)、3.13 - 3.19 (m、2H)、2.84 - 2.94 (m、2H)、2.78 (s、3H); MS 505 (M + 22)。

工程C: (3- { [メタンスルホニル - (4-フェネチルスルホニル - ベンジル) - アミノ] - メチル } フェニル) - 酢酸。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.13 - 7.29 (m、13H)、4.27 (d、4H)、3.61 (s、2H)、3.12 - 3.16 (m、2H)、2.88 - 2.92 (m、2H)、2.76 (s、3H); MS 468 (M - 1)。

実施例147

[3- ({ [3- (3,5-ジクロロ - フェノキシ) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸

工程A: [3- ({ [3- (3,5-ジクロロ - フェノキシ) - ベンジル] - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.21 - 7.33 (m、4H)、7.15 (d、2H)、7.03 - 7.04 (m、2H)、6.88 - 6.90 (m、1H)、6.84 (s、2H)、3.78 (d、4H)、3.66 (s、3H)、3.59 (s、2H)、1.82 (bs、1H)。

工程B: [3- ({ [3- (3,5-ジクロロ - フェノキシ) - ベンジル - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.81 - 7.17 (m、11H)、4.31 (d、4H)、3.65 (s、3H)、3.58 (s、2H)、2.80 (s、3H)。

40

工程C: [3- ({ [(3- (3,5-ジクロロ - フェノキシ) - ベンジル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.07 - 7.35 (m、8H)、6.92 - 6.93 (m、2H)、6.82 (s、1H)、4.32 (d、4H)、3.62 (s、2H)、2.81 (s、3H)。

実施例148

(3- { [メタンスルホニル - (4-ピリミジン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(4-ピリミジン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。 ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.77 (d、2H)、8.37 (d、2H)、7.44 (d、2H)、7.23 - 7.29 (m、3H)、7.14 - 7.16 (m、2H)、3.86 (s、2

50

H)、3.79 (s, 2H)、3.66 (s, 2H)、3.60 (s, 2H) ; M S 348 (M + 1)。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (4-ピリジミン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.83 (s, 2H)、8.43 (s, 2H)、7.44 - 7.49 (m, 2H)、7.23 - 7.33 (m, 5H)、4.37 - 4.41 (m, 4H)、3.71 (s, 3H)、3.61 - 3.68 (m, 2H)、2.82 (s, 3H) ; M S 426 (M + 1)。

工程C: (3- { [メタンスルホニル - (4-ピリジミン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 8.82 (d, 2H)、8.15 (d, 2H)、7.30 (d, 2H)、7.24 - 7.27 (m, 3H)、7.15 - 7.17 (m, 1H)、7.03 (s, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.37 (s, 2H)、3.52 (s, 2H)、2.90 (s, 3H)。

10

実施例149

(3- { [メタンスルホニル - (4-チアゾル - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(4-チアゾル - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.82 - 7.91 (m, 3H)、7.38 - 7.40 (m, 2H)、7.22 - 7.29 (m, 4H)、7.14 - 7.16 (m, 1H)、3.82 (s, 2H)、3.78 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.59 (s, 2H) ; M S 353 (M + 1)。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (4-チアゾル - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.92 (d, 2H)、7.84 (d, 1H)、7.17 - 7.37 (m, 7H)、4.33 (d, 4H)、3.67 (s, 3H)、3.59 (s, 2H)、2.80 (s, 3H) ; M S 431 (M + 1)。

20

工程C: (3- { [メタンスルホニル - (4-チアゾル - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.98 - 7.85 (m, 10H)、4.30 - 4.40 (d, 4H)、3.45 (s, 2H)、2.82 (s, 3H) ; M S 415 (M - 1)。

実施例150

(3- { [(4-ベンジル - 3-ヒドロキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(4-ベンジル - 3-ヒドロキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.24 - 7.43 (m, 11H)、7.16 (d, 1H)、6.93 (d, 2H)、3.78 (s, 2H)、3.74 (s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.61 (s, 2H) ; M S 376 (M + 1)。

30

工程B: (3- { [(4-ベンジル - 3-ヒドロキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.20 - 7.43 (m, 12H)、6.94 (d, 2H)、4.30 (s, 2H)、4.26 (s, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)、2.75 (s, 3H) ; M S 475 (M + 22)。

工程C: (3- { [(4-ベンジル - 3-ヒドロキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.20 - 7.43 (m, 12H)、6.93 (d, 2H)、4.29 (s, 2H)、4.25 (s, 2H)、3.64 (s, 2H)、2.74 (s, 3H) ; M S 438 (M - 1)。

実施例151

40

(3- { [メタンスルホニル - (4-ピラジン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(4-ピラジン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 9.00 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.96 - 7.98 (m, 2H)、7.46 - 7.48 (m, 2H)、7.11 - 7.30 (m, 4H)、3.77 - 3.88 (m, 4H)、3.58 - 3.69 (m, 5H) ; M S 348 (M + 1)。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (4-ピラジン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 9.03 (s, 1H)、8.63 - 8.64 (m, 1H)、8.52 (d, 1H)、8.00 (d, 2H)、7.46 (d, 2H)、7.21 - 7.34 (m, 4H)、4.41 (s, 2H)、4.36 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)

50

、2.83 (s, 3H); MS 426 (M + 1)。

工程C: (3- { [メタンシルホニル - (4-ピラジン - 2-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.96 (s, 1H)、8.61 - 8.62 (m, 1H)、8.56 - 8.57 (m, 1H)、7.78 (d, 2H)、7.34 (d, 2H)、7.16 - 7.30 (m, 3H)、7.05 (s, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.38 (s, 2H)、3.52 (s, 2H)、2.91 (s, 3H); MS 410 (M - 1)。

実施例152

(3- { [メタンシルホニル - (4-フェノキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(4-フェノキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.20 - 7.34 (m, 7H)、7.17 - 7.19 (m, 2H)、7.06 - 7.11 (m, 2H)、6.96 - 7.00 (m, 4H)、3.79 (d, 4H)、3.69 (s, 3H)、3.63 (s, 2H); MS 362 (M + 1)。

工程B: (3- { [メタンシルホニル - (4-フェノキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.20 - 7.37 (m, 9H)、7.12 (t, 1H)、6.95 - 7.01 (m, 3H)、4.32 (d, 4H)、3.69 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)、2.79 (s, 3H); 457 (M + 18)。

工程C: (3- { [メタンシルホニル - (4-フェノキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.22 - 7.36 (m, 9H)、7.12 (t, 1H)、6.94 - 7.01 (m, 3H)、4.32 (d, 4H)、3.65 (s, 2H)、2.79 (s, 3H); MS 424 (M - 1)。

実施例153

[3- ({メタンシルホニル - [4- (4-メチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 1-イル) - ベンジル] - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸

工程A: [3- ({4- [(4-メチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 1-イル) - ベンジル] - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.55 (d, 2H)、7.33 (d, 2H)、7.16 - 7.30 (m, 4H)、3.84 (t, 2H)、3.77 (s, 4H)、3.68 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、2.59 (t, 2H)、2.31 (bs, 1H)、2.14 (t, 2H); MS 353 (MH+)。

工程B: [3- ({メタンシルホニル - [4- (4-メチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 1-イル) - ベンジル] - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.61 (d, 2H)、7.20 - 7.33 (m, 6H)、4.30 (s, 4H)、3.86 (t, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.61 (t, 2H)、2.17 (t, 2H)。

工程C: [3- ({メタンシルホニル - [4- (4-メチル - [1, 2, 3]トリアゾル - 1-イル) - ベンジル] - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.43 (d, 2H)、7.14 - 7.31 (m, 5H)、7.05 (s, 1H)、4.28 (d, 4H)、3.82 (t, 2H)、3.50 (s, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.60 (t, 2H)、2.13 (t, 2H)。

実施例154

[3- ({メタンシルホニル - [4- (2-オキソ - ピロリジン - 1-イル) - ベンジル] - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸。

工程A: [3- ({ [4- (2-オキソ - ピロリジン - 1-イル) - ベンジル] - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.63 - 7.68 (m, 1H)、7.52 - 7.58 (m, 2H)、7.41 - 7.47 (m, 2H)、7.17 - 7.36 (m, 4H)、3.90 (s, 2H)、3.83 (s, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.63 (s, 2H)、2.34 (s, 3H); MS 351 (MH+)。

工程B: [3- ({メタンシルホニル - [4- (2-オキソ - ピロリジン - 1-イル) - ベンジル] - アミノ} - メチル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.57 (s, 1H)、7.41 - 7.48 (m, 4H)、7.25 - 7.30 (m, 1H)、7.17 - 7.20 (m, 3H)、4.36 (s, 2H)、4.14 (s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、2.86

10

20

30

40

50

(s、3H)、2.33(s、3H)。

工程C：[3-(メタンシルホニル-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)]-ベンジル]-アミノ]-メチル]-フェニル]-酢酸。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.58(s、1H)、7.13-7.39(m、8H)、4.40(s、2H)、4.37(s、2H)、3.56(s、2H)、2.91(s、3H)、2.29(s、3H)。

実施例155

5-{3-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-メタンシルホニル-アミノ]-プロピル}-チオフエン-2-カルボン酸

工程A：5-{3-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル。工程Aにおいて、トリエチルアミンをN,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えた。MS 348(M+1)。

工程B：5-{3-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-メタンシルホニル-アミノ]-プロピル}-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステルメチルエステル。MS 443(M+18)。

工程C：5-{3-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-メタンシルホニル-アミノ]-プロピル}-チオフエン-2-カルボン酸。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.70(d、1H、J=3.8)、6.50-6.80(m、4H)、4.40(s、2H)、3.23(m、2H)、2.80(m、2H)、1.70(m、2H)；MS 400(M+1)、398(M-1)。

実施例156

(3-{[(4-エトキシ-ベンジル)-メタンシルホニル-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.16-7.31(m、6H)、6.83(d、2H)、4.27(s、2H)、4.22(s、2H)、3.99(q、2H)、3.62(s、2H)、2.71(s、3H)、1.38(t、3H)；376(M-1)。

実施例157

(3-{[(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-メタンシルホニル-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.14-7.37(m、6H)、6.66(d、2H)、4.27(s、2H)、4.19(s、2H)、3.61(s、2H)、2.91(s、6H)、2.69(s、3H)；375(M-1)。

実施例158

(3-{[(4-シクロヘキシル-ベンジル)-メタンシルホニル-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.32-7.16(m、8H)、4.31(s、2H)、4.28(s、2H)、3.64(s、2H)、2.75(s、3H)、2.48(m、1H)、1.83(m、5H)、1.38(m、5H)。

実施例159

5-{3-[(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-メタンシルホニル-アミノ]-プロピル}-チオフエン-2-カルボン酸

工程A：5-[3-(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ)-プロピル]-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル。工程Aの表題化合物は、トリエチルアミンをN,N-ジイソプロピルエチルアミンに置き換えたことを除いて実施例141の工程Aに記載される手順に従って調製した。

工程B：5-{3-[(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-メタンシルホニル-アミノ]-プロピル}-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル。MS 411(MS+1)。

工程C：5-{3-[(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-メタンシルホニル-アミノ]-プロピル}-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.70(d、1H)、7.15(d、2H)、6.72(m、3H)、4.43(s、2H)、3.22(m、2H)、2.95(s、6H)、2.85(m、2H)、2.80(s、3H)、1.82(m、2H)；MS 395(M-1)。

。

10

20

30

40

50

実施例160

(3- { [メタンスルホニル - (4-ペンチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: {3- [(4-ペンチル - ベンジルアミノ) - メチル] - フェニル} - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.29 - 7.12 (m, 8H)、3.78 (s, 2H)、3.76 (s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、2.57 (t, 2H)、1.59 (t, 2H)、1.59 (t, 2H)、1.31 (m, 4H)、0.88 (t, 3H); MS 340 (M + 1)。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (4-ペンチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.14 (m, 8H)、4.31 (s, 2H)、4.29 (s, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.59 (t, 2H)、1.59 (m, 2H)、1.31 (m, 4H)、0.88 (t, 3H)。

工程C: (3- { [メタンスルホニル - (4-ペンチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.13 (m, 8H)、4.31 (s, 2H)、4.28 (s, 2H)、3.66 (s, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.58 (t, 2H)、1.59 (m, 4H)、1.31 (m, 4H)、0.88 (t, 3H); MS 402 (M - 1)。

実施例161

(3- { [(4-イソプロポキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: {3- [(4-イソプロポキシ - ベンジルアミノ) - メチル] - フェニル} - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.29 - 7.15 (m, 6H)、6.84 (d, 2H)、4.52 (m, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.72 (s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、1.32 (d, 6H)。

工程B: (3- { [(4-イソプロポキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.19 (m, 6H)、6.84 (d, 2H)、4.53 (m, 1H)、4.30 (s, 2H)、4.25 (s, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.66 (s, 2H)、3.62 (s, 2H)、2.75 (s, 3H)、1.32 (d, 6H)。

工程C: (3- { [(4-イソプロポキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.17 (m, 6H)、6.83 (d, 2H)、4.52 (m, 1H)、4.29 (s, 2H)、4.24 (s, 2H)、3.65 (s, 3H)、2.74 (s, 3H)、1.32 (d, 6H); MS 390 (M - 1)。

実施例162

(3- { [メタンスルホニル - (4-ピリミジン - 5-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: {3- [(4-ピリジミン - 5-イル - ベンジルアミノ) - メチル] - フェニル} - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.19 (s, 1H)、8.95 (s, 2H)、7.52 (m, 4H)、7.32 - 7.15 (m, 4H)、3.88 (s, 2H)、3.82 (s, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.63 (s, 2H)。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (4-ピリジミン - 5-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸メチルエステル。MS 425 (M +)。

工程C: (3- { [メタンスルホニル - (4-ピリジミン - 5-イル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.20 (s, 1H)、8.95 (s, 2H)、7.52 (d, 2H)、7.43 (d, 2H)、7.34 - 7.15 (m, 4H)、4.41 (s, 2H)、4.37 (s, 2H)、3.65 (s, 2H)、2.86 (s, 3H); MS 410 (MS - 1)。

実施例163

(3- { [メタンスルホニル - (4-メチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A: 還元アミノ化

3- { [(4-メチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸エチルエステル。MeOH (2mL) 中の4-メチルベンジルアミン (0.097mL, 0.76ミリモル) 及び(3-ホルミル - フェニル) - 酢酸エチルエステル (138mg, 0.72ミリモル) の溶液を室温で3時

10

20

30

40

50

間攪拌した。この反応物を0 に冷却し、 NaBH_4 (43mg、1.15ミリモル)を添加した。室温で10分間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液： H_2O の1：1混合液を添加した。この生成物を CH_2Cl_2 (3x)で抽出し、有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物を得た(231mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.13 - 7.30 (m, 8H)、4.14 (q, 2H)、3.83 (d, 4H)、3.78 (s, 2H)、2.34 (s, 3H)、1.25 (t, 3H) ; MS 298 (M + 1)。

工程B：スルホンアミド形成

(3 - { [メタンスルホニル - (4 - メチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸エチルエステル。 CH_2Cl_2 (2mL)中の(3 - { [(4 - メチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸エチルエステル (119mg、0.401ミリモル)及びトリエチルアミン (0.61mL、0.726ミリモル)の溶液に0 で塩化メタンスルホニル (0.031mL、0.405ミリモル)を添加した。この反応物を室温で2.5時間攪拌し、1N HCl を添加した。その生成物を CH_2Cl_2 (3x)で抽出した。その有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その生成物を中圧クロマトグラフィー (3：1 ヘキサン： EtOAc)により精製し、表題の化合物を得た(101.4mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.13 - 7.36 (m, 8H)、4.27 - 4.30 (m, 4H)、4.14 (q, 2H)、3.60 (s, 2H)、2.74 (s, 3H)、2.33 (s, 3H) ; MS 376 (M + 1)。

工程C：エステル加水分解

工程C：(3 - { [メタンスルホニル - (4 - メチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。 MeOH (3mL)中の(3 - { [メタンスルホニル - (4 - メチル - ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸エチルエステル (101.4mg、0.27ミリモル)の溶液に NaOH 水溶液 (2N、0.4mL)を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、1N HCl 及び水の1：1混合液で希釈した。その生成物を CH_2Cl_2 (3x)で抽出し、有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物を得た(87mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.13 - 7.34 (m, 8H)、4.28 (d, 4H)、3.65 (s, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.33 (s, 2H) ; MS 346 (M - 1)。

実施例164 - 170

実施例164 - 170は、実施例163と同様の方法で、工程Aにおいて適切なアルデヒド及びアミン試薬で開始し、次いで工程Bにおいて所望のスルホンアミドを形成し、工程Cにおいてエステル加水分解を行って調製した。

実施例164

(3 - { [(4 - tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸

工程A：{3 - [(4 - tert - ブチル - ベンジルアミノ) - メチル] - フェニル} - 酢酸エチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.32 - 7.34 (m, 2H)、7.24 - 7.27 (m, 5H)、7.15 - 7.16 (m, 1H)、4.13 (q, 2H)、3.77 (d, 4H)、3.59 (s, 2H)、1.30 (s, 9H)、1.21 - 1.26 (m, 3H) ; MS 340 (M⁺ + 1)。

工程B：(3 - { [(4 - tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸エチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.20 - 7.37 (m, 8H)、4.30 (d, 4H)、4.14 (q, 2H)、3.60 (s, 2H)、2.76 (s, 3H)、1.31 (s, 9H)、1.25 (t, 3H)。

工程C：(3 - { [(4 - tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.20 - 7.36 (m, 8H)、4.31 (s, 2H)、4.28 (s, 2H)、3.64 (s, 2H)、2.75 (s, 3H)、1.30 (s, 9H) ; MS 388 (M⁺ - 1)。

実施例165

(3 - { [(4 - tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェノキシ) - 酢酸

工程A：{3 - { [(4 - tert - ブチル - ベンジルアミノ) - メチル] - フェノキシ} - 酢酸

メチルエステル。

工程B: (3- { [(4- tert- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル。

工程C: (3- { [(4- tert- ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェノキシ) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.20 - 7.36 (m、5H)、6.84 - 6.95 (m、3H)、4.66 (s、2H)、4.30 (s、4H)、2.77 (s、3H)、1.30 (s、9H) ; MS 404 (M - 1)。

実施例166

(3- { [メタンスルホニル - (4- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(4- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.34 - 7.36 (m、2H)、7.14 - 7.16 (m、3H)、7.21 - 7.32 (m、3H)、4.10 - 4.16 (m、2H)、3.77 (d、4H)、3.60 (s、2H)、1.21 - 1.25 (m、3H) ; MS 368 (M + 1)。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (4- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.15 - 7.33 (m、8H)、4.31 (d、4H)、4.14 (q、2H)、3.58 (s、2H)、2.81 (s、3H)、1.25 (t、3H) ; MS 446 (M + 1)。

工程C: (3- { [メタンスルホニル - (4- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.10 - 7.32 (m、8H)、4.30 (s、4H)、3.62 (s、2H)、2.80 (s、3H) ; MS 416 (M - 1)。

実施例167

[3- ({ [3- (4- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル) - 酢酸

工程A: [3- ({ [3- (4- クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル。

工程B: [3- ({ [3- (4- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.18 - 7.31 (m、6H)、6.95 (d、2H)、4.34 (s、2H)、4.11 (q、2H)、3.59 (s、2H)、3.13 - 3.19 (m、2H)、2.80 (s、3H)、2.49 (t、2H)、1.74 - 1.82 (m、2H)、1.23 (t、3H) ; MS 424 (M + 1)。

工程C: [3- ({ [3- (4- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸。MS 393.9 (M - 1)。

実施例168

(3- { [メタンスルホニル - (3- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3- { [(3- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。

工程B: (3- { [メタンスルホニル - (3- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸エチルエステル。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 7.13 - 7.40 (m、8H)、4.33 (d、4H)、4.14 (q、2H)、3.59 (s、2H)、2.82 (s、3H)、1.25 (t、3H) ; MS 446 (M + 1)。

工程C: (3- { [メタンスルホニル - (3- トリフルオロメトキシ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。MS 417 (M - 1)。

実施例169

[3- ({ [2- (3- クロロ - フェニルスルファニル) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.98 - 7.37 (m、8H)、4.32 (s、2H)、3.60 (s、2H)、3.28 (m、2H)、2.81 - 2.93 (m、5H) ; 412 (M - 1)。

実施例170

10

20

30

40

50

[3- ({ [4- (2-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-ビニル) - ベンジル] - メタン
スルホニル - アミノ } - メチル) - フェニル] - 酢酸

MS 478 (M - 1)。

実施例 171

(3- { [メタンスルホニル - (4-チアゾル-2-イル-ベンジル) - アミノ] - メチル
} - フェノキシ) - 酢酸

工程A: 還元アミノ化

{3- [(4-チアゾル-2-イル-ベンジルアミノ) - メチル] - フェノキシ} - 酢酸 tert
- ブチルエステル。MeOH 2mL中の(3-アミノメチル-フェノキシ)-酢酸 tert-ブ
チルエステル(0.14g、0.59ミリモル)及び4-チアゾル-2-イル-ベンズアルデヒド(0 10
.105g、0.55ミリモル)の溶液を室温で1.5時間攪拌した。0 に冷却した後、NaBH₄(
0.033g、0.88ミリモル)を添加し、その反応物を10分間攪拌した。この混合物を飽和Na
HCO₃水溶液:H₂O(1:1)を用いて反応を停止させ、真空中でMeOHを除去した。
その生成物をCH₂Cl₂で抽出し、有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で
濃縮して褐色油を得た。この生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(6
/4EtOAc/ヘキサン)により精製し、工程Aの表題化合物を得た(0.140g)。¹H
NMR(400MHz、CDCl₃) 7.91(d、2H)、7.82(s、1H)、7.40(d、2H)、7.2
3-7.38(m、2H)、6.94(m、2H)、6.78(d、1H)、4.49(s、2H)、3.80(s、2H)、3.
76(s、2H)、1.45(s、9H); MS 411(M+1)。

工程B: スルホンアミド形成

(3- { [メタンスルホニル - (4-チアゾル-2-イル-ベンジル) - アミノ] - メチル
} - フェノキシ) - 酢酸 tert - ブチルエステル。CH₂Cl₂ 2mL中の({3- [(4-チア
ゾル-2-イル-ベンジルアミノ) - メチル] - フェノキシ} - 酢酸 tert - ブチルエステ
ル(0.045g、0.109ミリモル)、トリエチルアミン(16.8mL、0.120ミリモル)及び塩化メ
タンスルホニル(8.6mL、0.11ミリモル)の溶液を室温で2時間攪拌した。反応を水で停止
させた。その水溶液をCH₂Cl₂で洗浄し、有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して
濃縮した。その生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1/1 EtOAc
/ヘキサン)により精製し、工程Bの表題化合物を透明油として得た。¹H NMR(40
0MHz、CDCl₃) 7.97(d、2H)、7.85(s、1H)、7.35(m、3H)、7.32(m、1H)
、6.80-6.90(m、3H)、4.48(s、2H)、4.36(s、2H)、4.29(s、2H)、2.79(s、3H 30
)、1.47(s、9H); MS 489(M+1)。

工程C: エステル加水分解

(3- { [メタンスルホニル - (4-チアゾル-2-イル-ベンジル) - アミノ] - メチル
} - フェノキシ) - 酢酸。CH₂Cl₂ 2mL中の(3- { [メタンスルホニル - (4-チアゾ
ル-2-イル-ベンジル) - アミノ] - メチル} - フェノキシ) - 酢酸 tert - ブチルエス
テル(0.074g)の溶液を0 に冷却し、2mLのトリフルオロ酢酸を添加した。この反応物を
室温で2時間攪拌した。溶媒をCH₂Cl₂と共に共沸させて蒸発させることにより除去し
、表題の化合物を得た(40mg)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.94(bs、1H
)、8.14(s、1H)、7.81(d、2H)、7.55(s、1H)、7.37(d、2H)、7.18(m、1H)、6
.90(d、1H)、6.80(d、1H)、6.63(s、1H)、4.58(s、2H)、4.35(s、2H)、4.29(40
s、2H)、2.93(s、3H); MS 431(M-1)。

実施例 172 - 178

実施例 172 - 178は、実施例 171と同様の方法で、工程Aにおいて適切なアルデヒド及びアミ
ン試薬で開始し、次いで工程Bにおいて所望のスルホンアミドを形成し、工程Cにおいてエ
ステル加水分解を行って調製した。

実施例 172

(3- { [メタンスルホニル - (4-ピリジン-2-イル-ベンジル) - アミノ] - メチル
} - フェノキシ) - 酢酸塩酸塩

工程Cにおいて単離されたTFA塩を、2当量の1N HClを添加した後、水を除去して
真空中で乾燥させることによりHCl塩に変換した。MS 427(M+1)、425(M-1)。

実施例173

5- {3- [(2-ベンジルスルファニル - エチル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- {3- [(2-ベンジルスルファニル - エチル - アミノ) - プロピル] - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル}. $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.52 (d, 1H)、7.19 - 7.29 (m, 5H)、6.73 (d, 1H)、3.68 (s, 2H)、2.83 (t, 2H)、2.71 (t, 2H)、2.53 - 2.59 (m, 4H)、1.81 (t, 2H)、1.54 (s, 9H); MS 392 (M + 1)。

工程B: 5- {3- [(2-ベンジルスルファニル - エチル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル. $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.52 (d, 1H)、7.22 - 7.30 (m, 5H)、6.74 (d, 1H)、3.71 (s, 2H)、3.23 (t, 2H)、3.06 - 3.15 (m, 2H)、2.77 - 2.82 (m, 5H)、2.58 (t, 2H)、1.54 (s, 9H); MS 470 (M + 1)。

工程C: 5- {3- [(2-ベンジルスルファニル - エチル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸. MS 412 (M - 1)。

実施例174

5- (3- { [2- (ピフェニル - 2 - イルオキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- (3- { [2- (ピフェニル - 2 - イルオキシ) - エチル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル. $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.49 - 7.52 (m, 3H)、7.24 - 7.39 (m, 5H)、6.90 - 7.20 (m, 2H)、6.69 (d, 1H)、4.08 (t, 2H)、2.89 (t, 2H)、2.74 (t, 2H)、2.57 (t, 2H)、2.22 (bs, 1H)、1.71 - 1.79 (m, 2H)、1.55 (s, 9H); MS 438 (M + 1)。

工程B: 5- (3- { [2- (ピフェニル - 2 - イルオキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル. MS 460 (M - 56)。

工程C: 5- (3- { [2- (ピフェニル - 2 - イルオキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸. MS 458 (M - 1)。

実施例175

5- (3- { [3- (1H-インドル - 3 - イル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- (3- { [3- (1H-インドル - 3 - イル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル. $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 8.11 (s, 1H)、7.49 - 7.57 (m, 2H)、7.32 (d, 1H)、7.07 - 7.18 (m, 2H)、6.96 (s, 1H)、6.71 (d, 1H)、2.68 - 2.81 (m, 8H)、1.91 - 2.06 (m, 4H)、1.54 (s, 9H); MS 399 (M + 1)。

工程B: 5- (3- { [3- (1H-インドル - 3 - イル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル. $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 8.07 (bs, 1H)、7.50 - 7.55 (m, 2H)、7.34 - 7.36 (m, 1H)、7.08 - 7.20 (m, 2H)、6.98 - 6.99 (m, 1H)、6.70 (d, 1H)、3.66 (s, 2H)、3.15 - 3.25 (m, 4H)、3.05 - 3.11 (m, 1H)、2.73 - 2.85 (m, 6H)、1.88 - 2.04 (m, 4H)、1.55 (s, 9H); MS 475 (M - 1)。

工程C: 5- (3- { [3- (1H-インドル - 3 - イル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸. MS 419 (M - 1)。

実施例176

5- {3- [(4- tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- {3- [(4- tert - ブチル - ベンジル - アミノ) - プロピル] - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル}. $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.51 (d, 1H)、7.33 (d, 2H)、7.23 - 7.25 (m, 2H)、6.72 (d, 1H)、3.74 (s, 2H)、2.87 (

10

20

30

40

50

t、2H)、2.69 (t、2H)、1.90 (t、2H)、1.54 (s、9H)、1.29 (s、9H) ; MS 388 (M + 1)。

工程B: 5 - { 3 - [(4 - tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.47 - 7.49 (m、1H)、7.34 - 7.36 (m、2H)、7.23 - 7.25 (m、2H)、6.59 (d、1H)、4.33 (s、2H)、3.21 (t、2H)、2.81 (s、3H)、2.73 (t、2H)、1.83 (t、2H)、1.54 (s、9H)、1.30 (s、9H) ; MS 483 (M + 18)。

工程C: 5 - { 3 - [(4 - tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.64 (d、1H)、7.36 (d、1H)、7.25 - 7.26 (m、2H)、6.66 (d、1H)、4.34 (s、2H)、3.23 (t、2H)、2.82 (s、3H)、2.77 (t、2H)、1.79 - 1.87 (m、2H)、1.30 (s、9H) ; MS 408 (M - 1)。

実施例177

5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - フェニルスルファニル) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - フェニルスルファニル) - エチル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.48 - 7.53 (m、1H)、7.12 - 7.31 (m、4H)、6.74 (d、1H)、3.06 (t、2H)、2.85 (q、4H)、2.65 (t、2H)、1.80 - 1.87 (m、2H)、1.55 (s、9H) ; MS 412 (MH⁺)。

工程B: 5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - フェニルスルファニル) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.52 (d、1H)、7.14 - 7.31 (m、4H)、6.75 (d、1H)、3.31 - 3.35 (m、2H)、3.21 (t、2H)、3.11 - 3.15 (m、2H)、2.82 - 2.87 (m、2H)、2.82 (s、3H)、1.94 (t、2H)、1.54 (s、9H) ; MS 508 (M + 18)。

工程C: 5 - (3 - { [2 - (3 - クロロ - フェニルスルファニル) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.72 (d、1H)、7.31 (s、1H)、7.15 - 7.25 (m、3H)、6.97 (d、1H)、3.34 - 3.42 (m、2H)、3.24 (t、2H)、3.14 (t、2H)、2.91 (t、2H)、2.85 (s、3H)、1.93 - 2.10 (m、2H) ; MS 434 (M + 1)。

実施例178

(3 - { [メタンスルホニル - (4 - ピリジン - 3 - イル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェノキシ) - 酢酸

工程A: { 3 - [(4 - ピリジン - 3 - イル - ベンジルアミノ) - メチル] - フェノキシ } - 酢酸 tert - ブチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 8.81 (bs、2H)、7.59 (d、2H)、7.47 (m、2H)、7.41 (m、2H)、7.22 (t、1H)、6.94 (m、2H)、6.78 (m、1H)、4.50 (s、2H)、3.82 (s、2H)、3.78 (s、2H)、1.45 (s、9H) ; MS 405 (M + 1)。

工程B: (3 - { [メタンスルホニル - (4 - ピリジン - 3 - イル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェノキシ) - 酢酸 tert - ブチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 8.83 (bs、1H)、8.59 (m、1H)、7.85 (m、1H)、7.55 (m、2H)、7.40 (d、2H)、7.36 (m、1H)、7.24 (m、1H)、6.91 (d、1H)、6.86 (m、1H)、6.82 (dd、1H)、4.49 (s、2H)、4.39 (s、2H)、4.32 (s、2H)、2.81 (s、3H)、1.48 (s、9H) ; MS 483 (M + 1)。

工程C: (3 - { [メタンスルホニル - (4 - ピリジン - 3 - イル - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フェノキシ) - 酢酸。 MS 425 (M - 1)。

実施例179

5 - (3 - { [3 - (3 - プロモ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 還元アミノ化

10

20

30

40

50

5 - (3 - { [3 - (3 - プロモ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。表題の化合物を、5 - (3 - アミノ - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル塩酸塩及び3 - (3 - プロモ - フェニル) - プロピオンアルデヒドから、実施例141の工程Aに記載される方法に従って調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.50 (d, 1H)、7.28 - 7.30 (m, 2H)、7.06 - 7.14 (m, 2H)、6.75 (d, 1H)、2.85 (t, 2H)、2.65 - 2.78 (m, 4H)、2.60 (t, 2H)、1.92 - 2.04 (m, 4H)、1.52 - 1.54 (m, 9H) ; MS 438 (M +)。

工程B: スルホンアミド形成

5 - (3 - { [3 - (3 - プロモ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。表題の化合物を、5 - (3 - { [3 - (3 - プロモ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、実施例141の工程Bに記載される方法を用いて調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.52 (d, 1H)、7.30 - 7.32 (m, 2H)、7.07 - 7.16 (m, 2H)、6.74 (d, 1H)、3.15 - 3.20 (m, 4H)、2.84 (t, 2H)、2.80 (s, 3H)、2.59 (t, 2H)、1.85 - 1.98 (m, 4H)、1.54 (s, 9H) ; MS 533 (M + 17)。

工程C: エステル加水分解

5 - (3 - { [3 - (3 - プロモ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。表題の化合物を5 - (3 - { [3 - (3 - プロモ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、実施例171の工程Cに記載される方法を用いて調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.71 (d, 1H)、7.31 - 7.33 (m, 2H)、7.08 - 7.17 (m, 2H)、6.84 (d, 1H)、3.11 - 3.22 (m, 4H)、2.90 (m, 4H)、2.90 (t, 2H)、2.81 (s, 3H)、2.60 (t, 2H)、1.82 - 1.99 (m, 4H) ; MS 458 (M - 1)。

実施例180

実施例180は、実施例179と同様の方法で、工程Aにおいて適切なアルデヒド及びアミン試薬で開始し、次いで工程Bにおいて所望のスルホンアミドを形成し、工程Cにおいてエステル加水分解を行って調製した。

実施例180

5 - (3 - { (ブタン - 1 - スルホニル) - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。表題の化合物を、トリエチルアミンの代わりにジイソプロピルエチルアミンを用いたことを除いて、実施例179の工程Aに記載される手順に従って調製した。

工程B: 5 - (3 - { (ブタン - 1 - スルホニル) - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。MS 531 (M + 18)。

工程C: 5 - (3 - { (ブタン - 1 - スルホニル) - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.72 (d, 1H, J = 4.0)、7.00 - 7.40 (m, 4H)、6.70 (d, 1H, J = 4.0)、3.25 (m, 4H)、2.82 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、1.60 - 2.25 (m, 6H)、1.07 (t, 3H, J = 7.0) ; MS 457 (M - 1)。

実施例181

5 - {3 - [シクロプロパンカルボニル - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 還元アミノ化

5 - {3 - [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。工程Aは実施例163の工程Aと同様の方法で行った。

10

20

30

40

50

工程B：アミド形成

5 - { 3 - [シクロプロパンカルボニル - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。
 $C H_2 C l_2$ 10mL中の5 - { 3 - [(2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.435g、0.125ミリモル)、 $D C C$ (0.0284g、0.137ミリモル) 及びシクロプロパンカルボン酸 (0.0119g、0.137ミリモル) の溶液を室温で16時間攪拌した。この混合物を濾過し、母液を真空中で濃縮した。その残滓を15mLの $E t O A c$ に溶解し、濾過した。その有機溶液を水、次いで食塩水で洗浄し、 $M g S O_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させて工程Bの表題化合物を油状物質として得た (53mg)。MS 416 (M +)。

10

工程C：エステル加水分解

5 - { 3 - [シクロプロパンカルボニル - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸。工程Cは実施例141の工程Cと同様の方法で行った。 $^1 H$ NMR (400MHz、 $C D C l_3$) 7.70 (bs、1H)、6.50 - 7.00 (m、4H)、4.50 (s、2H)、4.20 (bs、4H)、3.32 (m、2H)、2.70 (m、2H)、1.70 - 1.80 (m、2H)、1.00 - 0.70 (m、4H) ; MS 402 (M + 1)、400 (M - 1)。

実施例182 - 184

実施例182 - 184は、実施例181と同様の方法で、工程Aにおいて適切なアルデヒド及びアミン試薬で開始し、次いで工程Bにおいて所望のアミドを形成し、工程Cにおいてエステル加水分解を行って調製した。

20

実施例182

5 - [3 - (ベンゾフラン - 2 - イルメチル - シクロプロパンカルボニル - アミノ) - プロピル] - チオフェン - 2 - カルボン酸
 $^1 H$ NMR (400MHz、 $C D C l_3$) 7.70 (bs、1H)、7.00 - 7.60 (m、4H)、6.60 - 6.95 (m、2H)、4.60 (s、2H)、3.20 (m、2H)、2.70 (m、2H)、1.80 (m、2H)、1.00 - 0.70 (m、4H) ; MS 384 (M + 1)、382 (M - 1)。

実施例183

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - プロピオニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸
 $^1 H$ NMR (400MHz、 $C D C l_3$) 7.74 (d、1H)、7.30 - 7.00 (m、4H)、6.73 (d、1H)、3.20 (m、4H)、2.92 (m、2H)、2.71 (m、2H)、2.20 (m、2H)、1.89 - 1.70 (m、4H)、1.20 (t、3H) ; MS 392 (M - 1)。

30

実施例184

5 - (3 - { アセチル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A：5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 352 (M + 1)。

工程B：5 - (3 - { アセチル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 394 (M + 1)。

工程C：5 - (3 - { アセチル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。 $^1 H$ NMR (400MHz、 $C D C l_3$) 7.70 (d、1H、 $J=4.0$)、7.00 - 7.60 (m、4H)、6.80 (d、1H、 $J=4.0$)、3.25 (m、4H)、2.82 (m、2H)、2.60 (m、2H)、2.20 (m、3H)、1.60 - 2.00 (m、2H) ; MS 378 (M - 1)、380 (M + 1)。

40

実施例185

5 - { 3 - [(4 - ブチル - ベンジル) - (プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A：還元アミノ化

5 - { 3 - [(4 - ブチル - ベンジル) - アミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MeOH (10mL) 中の4 - ブチルベンズアルデヒド (250mg、1.541ミ

50

リモル)、5-(3-アミノ-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(403mg、1.695ミリモル)、及び Na_2SO_4 (2.189g、15.41ミリモル)の混合物を還流温度で4.5時間加熱し、 Na_2SO_4 (2.19g)をさらに添加した。この反応物を還流温度で1時間加熱して室温に冷却した。MeOHの助けを借りて固体を濾過し、揮発性物質を真空中で除去した。その残滓をTHF(10mL)及び CH_2Cl_2 (10mL)に溶解し、その溶液を0に冷却した。酢酸(185mg、3.082ミリモル)、次いで水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(653mg、3.082ミリモル)を添加し、その反応物を室温で16時間攪拌した。この反応物をEtOAcで希釈し、有機溶液を NaHCO_3 水溶液、次いで食塩水で洗浄した。この有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(99:1 CHCl_3 :MeOHから97.5:2.5 CHCl_3 :MeOH)による精製で表題の化合物(309mg)を得た。MS 346(MH+)。

10

工程B: スルホンアミド形成

5-{3-[(4-ブチル-ベンジル)-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-プロピル}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。表題の化合物を、トリエチルアミンの代わりにN-メチルモルホリンを用いたことを除いて、実施例141の工程Bに記載される方法を用いて調製した。

工程C: エステル加水分解

5-{3-[(4-ブチル-ベンジル)-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-プロピル}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。表題の化合物を実施例141の工程Cに記載される方法を用いて調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.72(d、1H、 $J=4.0$)、7.00-7.40(m、4H)、6.70(d、1H、 $J=4.0$)、3.22(t、2H、 $J=6.8$)、2.65(t、2H、 $J=6.8$)、1.60-2.25(m、6H)、1.02-1.10(m、6H); MS 436(M-1)、438(P+1)。

20

実施例186

(3-{[(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニル)-(4-ブチル-ベンジル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸

工程A: スルホンアミド形成

(3-{[(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニル)-(4-ブチル-ベンジル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸メチルエステル。塩化ベンゾフラザン-4-スルホニル(109mg、0.50ミリモル)を1,2-ジクロロエタン中の{3-[(4-ブチル-ベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-酢酸メチルエステル(163mg、0.50ミリモル)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(65mg、0.50ミリモル)の溶液に添加した。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。その反応物をEtOAcで希釈し、有機溶液を水、次いで食塩水で洗浄した。その有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して(3-{[(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニル)-(4-ブチル-ベンジル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸メチルエステルを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.95(d、1H)、7.88(d、1H)、7.37-7.41(m、1H)、7.06-7.10(m、2H)、6.90-6.97(m、6H)、4.56(s、2H)、4.51(s、2H)、3.66(s、3H)、3.45(s、2H)、2.48(t、2H)、1.45-1.53(m、2H)、1.23-1.32(m、2H)、0.89(t、3H); MS 508(M+18)。

30

40

工程B: エステル加水分解

(3-{[(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニル)-(4-ブチル-ベンジル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸。表題の化合物を、実施例138の工程Cに記載される手順に従った(3-{[(ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-スルホニル)-(4-ブチル-ベンジル)-アミノ]-メチル}-フェニル)-酢酸メチルエステルの加水分解により調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.93(d、1H)、7.87(d、1H)、7.34-7.38(m、1H)、7.07-7.09(m、2H)、6.90-6.96(m、6H)、4.54(s、2H)、4.49(s、2H)、3.47(s、2H)、2.46(t、2H)、1.44-1.51(m、2H)、1.21-1.31(m、2H)、0.88(t、3H); MS 492(M-1)。

実施例187-188

50

実施例187 - 188は、実施例186と同様の方法で、工程Aにおける適切なアミンからのスルホンアミド形成、次いで工程Bにおけるエステル加水分解により調製した。

実施例187

(3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - (プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - (プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 4.30 (d, 4H)、3.69 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、2.82 - 2.86 (m, 2H)、2.59 (t, 2H)、1.78 - 1.84 (s, 2H)、1.58 (t, 2H)。

工程B: (3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - (プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.12 - 7.32 (m, 8H)、4.30 (d, 4H)、3.64 (s, 2H)、2.81 - 2.90 (m, 2H)、2.59 (t, 2H)、1.74 - 1.83 (m, 2H)、1.54 - 1.61 (m, 2H)、1.31 - 1.40 (m, 2H)、0.87 - 0.97 (m, 6H) ; MS 416 ($\text{M}^+ - 1$)。 10

実施例188

(3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - (チオフェン - 2 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸

工程A: (3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - (チオフェン - 2 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸メチルエステル。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.51 - 7.57 (m, 2H)、7.12 - 7.20 (m, 2H)、6.95 - 7.08 (m, 7H)、4.30 (d, 4H)、3.68 (s, 3H)、3.52 (s, 2H)、2.55 (t, 2H)、1.51 - 1.58 (m, 2H)、1.27 - 1.36 (m, 2H)、0.91 (t, 3H) ; MS 472 ($\text{M} + 1$)。 20

工程B: (3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - (チオフェン - 2 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.50 - 7.54 (m, 2H)、7.10 - 7.18 (m, 2H)、6.89 - 7.05 (m, 7H)、4.27 (d, 4H)、3.52 (s, 2H)、2.52 (t, 2H)、1.48 - 1.56 (m, 2H)、1.21 - 1.34 (m, 2H)、0.89 (t, 3H) ; MS 456 ($\text{M} - 1$)。

実施例189

3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - 安息香酸 30

工程A: スルホンアミド形成

3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - 安息香酸メチルエステル。 CH_2Cl_2 (10mL) 中の3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - 安息香酸メチルエステル (50.3 mg, 0.145ミリモル) 及びトリエチルアミン (32.4mg, 0.32ミリモル) の溶液に塩化メタンスルホニル (18.3mg, 0.16ミリモル) を0 で添加した。この反応混合物を室温で24時間攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈した。有機溶液をHCl水溶液 (5.5%、1×)、 H_2O (1×)、 NaHCO_3 (1×) 及び食塩水 (1×) で連続的に洗浄した。この有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して工程Aの表題生成物を油状物質として得た (71mg)。MS 424 ($\text{M} + 1$)。 40

工程B: エステル加水分解

3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - 安息香酸。表題の化合物を、実施例141の工程Cに記載される手順に従った3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - 安息香酸メチルエステルの加水分解により調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.00 - 8.00 (m, 8H)、3.19 (m, 4H)、3.00 (s, 3H)、2.70 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、1.79 - 2.03 (m, 4H) ; MS 408 ($\text{M} - 1$)、410 ($\text{M} + 1$)。

実施例190 - 197

実施例190 - 197は、実施例189と同様の方法により、工程Aにおける適切なアミンからのスルホンアミド形成及び工程Bにおけるエステル加水分解により調製した。 50

実施例190

5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 414 (M + 1)。

工程B: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.75 - 7.50 (m, 5H)、6.20 (d, 1H, J = 4)、2.95 (s, 3H)、2.80 (m, 2H)、2.65 (m, 2H)、1.80 - 2.00 (m, 4H); MS 398 (M - 1)、400 (M + 1)。

実施例191

5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 418 (M + 1)。

工程B: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.00 - 7.30 (m, 14H)、3.20 (t, 2H, J = 6.8)、2.85 (s, 3H)、2.65 (t, 2H, J = 6.7)、1.90 (m, 2H); MS 402 (M - 1)、404 (M + 1)。

実施例192

5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 428 (M + 1)。

工程B: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.80 - 7.70 (m, 5H)、6.21 (d, 1H, J = 4)、3.22 (m, 4H)、2.81 (m, 2H)、2.62 (m, 2H)、1.80 - 2.20 (m, 6H)、1.05 (t, 3H, J = 7); MS 412 (M - 1)、414 (M + 1)。

実施例193

5- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - エタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - エタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 457 (M + 18)。

工程B: 5- {3- [(4- ブチル - ベンジル) - エタンスルホニル - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.70 (d, 1H, J = 3.9)、7.00 - 7.40 (m, 4H)、6.72 (d, 1H, J = 3.8)、3.22 (t, 2H, J = 6.9)、2.60 (t, 2H, J = 7.0)、1.72 - 2.30 (m, 6H)、1.03 - 1.09 (m, 6H); MS 422 (M - 1)。

実施例194

5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 461 (M + 18)。

工程B: 5- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.62 - 7.71 (m, 6H)、3.26 (m, 4H)、2.83 (m, 2H)、2.63 (m, 2H)、1.60 - 2.25 (m, 6H)、1.06 (t, 3H, J = 7.0); MS 428 (M - 1)、429 (M + 1)。

実施例195

3- (3- { [3- (3- クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - 安息香酸

10

20

30

40

50

工程A: 3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - 安息香酸メチルエステル。MS 438 (M + 1)。

工程B: 3 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - エタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - 安息香酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.00 - 8.00 (m, 8H)、3.21 (m, 4H)、2.78 (m, 2H)、2.50 (m, 2H)、1.82 - 2.20 (m, 6H)、1.05 (t, 3H, J = 7.0); MS 422 (M - 1)、424 (M + 1)。

実施例196

5 - {3 - [[3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - (プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - {3 - [[3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - (プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 476 (M + 18)。

工程B: 5 - {3 - [[3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - (プロパン - 1 - スルホニル - アミノ) - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.70 (d, 1H, J = 4.0)、7.00 - 7.30 (m, 4H)、6.80 (d, 1H, J = 4.0)、3.20 (m, 4H)、2.70 (m, 4H)、2.50 (m, 2H)、1.70 - 2.00 (m, 6H)、1.00 (t, 3H, J = 7.0); MS 444 (M + 1)、442 (M - 1)。

実施例197

5 - {3 - [[3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] } - (3 - クロロ - プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: スルホンアミド

5 - {3 - [[3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - (3 - クロロ - プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。工程Aの表題化合物を、適切な出発材料から、実施例189の工程Aに記載される方法と同様の方法で調製した。

工程B: エステル加水分解

5 - {3 - [[3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - (3 - クロロ - プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸。表題の化合物を、5 - {3 - [[3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - (3 - クロロ - プロパン - 1 - スルホニル) - アミノ] - プロピル} - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを実施例171の工程Cに記載される方法と同様の方法で加水分解することにより調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.60 - 7.72 (m, 6H)、3.19 (m, 4H)、2.79 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、1.60 - 2.20 (m, 6H); MS 477 (M - 1)。

実施例198

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - ヒドロキシアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A: アミド形成

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - ヒドロキシアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。CH₂Cl₂ (10mL) 中の5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (80.7mg, 0.23ミリモル)、アセトキシ酢酸 (30mg, 0.25ミリモル) 及び DCC (52mg, 0.25ミリモル) の溶液を室温で24時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。その残滓を EtOAc (15mL) に溶解し、濾過した。濾液を HCl (5.5%、1x)、H₂O (1x)、NaHCO₃ (1x)、食塩水 (1x) で連続的に洗浄した。この有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を油状物質として得た (90mg)。MS 452 (M + 1)。

工程B: エステル加水分解

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - ヒドロキシアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。表題の化合物を、5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - ヒドロキシアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェ

10

20

30

40

50

ン - 2 - カルボン酸メチルエステルを実施例141の工程Cに記載される方法と同様の方法で加水分解することにより調製した。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.70 - 7.80 (m, 6H)、3.24 (m, 4H)、2.81 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、1.20 - 2.02 (m, 4H) ; MS 394 (M - 1)、396 (M + 1)。

実施例199 - 205

実施例199 - 205は、実施例198と同様の方法で、工程Aにおける適切なアミンからのアミド形成、次いで工程Bにおけるエステル加水分解により調製した。

実施例199

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロプロパンカルボニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

10

工程A : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロプロパンカルボニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。

工程B : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロプロパンカルボニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.60 - 7.80 (m, 6H)、3.25 (m, 4H)、2.75 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、1.80 - 2.00 (m, 4H)、0.70 - 1.00 (m, 4H) ; MS 404 (M - 1)、406 (M + 1)。

実施例200

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロブタンカルボニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

20

工程A : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロブタンカルボニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。

工程B : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロブタンカルボニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.60 - 7.70 (m, 6H)、3.22 (m, 4H)、2.86 (m, 2H)、2.66 (m, 2H)、1.66 - 1.99 (m, 10H) ; MS 418 (M - 1)、420 (M + 1)。

実施例201

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メトキシアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メトキシアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。

30

工程B : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メトキシアセチル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.60 - 7.82 (m, 6H)、3.25 (m, 4H)、3.20 (s, 3H)、2.80 (t, 2H, J=7.0)、2.60 (t, 2H, J=7.0)、1.60 - 2.00 (m, 4H) ; MS 408 (M - 1)、410 (M + 1)。

実施例202

5 - (3 - { ブチリル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸

工程A : 5 - (3 - { ブチリル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 422 (M + 1)。

工程B : 5 - (3 - { ブチリル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.66 - 7.70 (m, 6H)、3.20 (m, 4H)、2.81 (m, 2H)、2.62 (m, 2H)、1.70 - 2.20 (m, 6H)、1.04 (t, 3H, J=6.7) ; MS 408 (M + 1)、406 (M - 1)。

40

実施例203

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - プロピオニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸

工程A : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - プロピオニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MS 392 (M + 1)。

工程B : 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - プロピオニル - アミノ } - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.80

50

- 7.70 (m, 5H)、6.21 (d, 1H, J=3.9)、3.20 (m, 4H)、2.83 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、1.80 - 2.20 (m, 6H)、1.04 (t, 3H, J=6.8) ; M S 376 (M - 1)、378 (M + 1)

実施例 204

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロプロパンカルボニル - アミノ} - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロプロパンカルボニル - アミノ} - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。M S 404 (M + 1)。

工程B: 5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - シクロプロパンカルボニル - アミノ} - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.80 - 7.40 (m, 5H)、6.19 (d, 1H, J=4.0)、3.25 (m, 4H)、2.81 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、1.60 - 2.00 (m, 4H) ; M S 388 (M - 1)、390 (M + 1)。

10

実施例 205

5 - (3 - {アセチル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ} - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸

工程A: 5 - (3 - {アセチル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ} - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。M S 378 (M + 1)。

工程B: 5 - (3 - {アセチル - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - アミノ} - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) 6.82 - 7.70 (m, 5H)、6.20 (d, 1H, J=4)、3.20 (m, 4H)、2.80 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、1.60 - 2.04 (m, 4H) ; M S 362 (M - 1)、364 (M + 1)。

20

実施例 206

5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ} - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

MeOH (325mL) 及び水 (25mL) 中の5 - (3 - { [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピル] - メタンスルホニル - アミノ} - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 (7.378g、17.74ミリモル) の溶液に NaHCO₃ (1.490g、17.74ミリモル) を添加し、その反応物を室温で3時間攪拌した。この反応物を真空中で濃縮し、その残滓を MeOH (2×50mL)、次いで CHCl₃ (2×50mL) と共沸してナトリウム塩を白色固体として得た (7.661g)

30

実施例 207 - 216

実施例 206 について記載される一般手順に従い、以下のナトリウム塩 (実施例 207 - 216) を、示される通りの変更を施して調製した。

実施例 207

(3 - { [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル} - フェニル) - 酢酸ナトリウム塩

実施例 206 について記載される手順に従い、ナトリウム塩を生成した。このナトリウム塩を 3% EtOH / EtOAc 中、45 °C で 20 時間攪拌し、室温に冷却し、濾過して白色固体を得た。mp 158 °C ; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) 7.26 - 7.11 (m, 8H)、4.28 (s, 4H)、3.45 (s, 2H)、3.29 (s, 2H)、2.80 (s, 3H)、2.58 (t, 2H)、1.57 (m, 2H)、1.33 (m, 2H)、0.92 (t, 3H)。

40

実施例 208

[3 - ({ [3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - アリル] - メタンスルホニル - アミノ} - メチル) - フェノキシ] - 酢酸ナトリウム塩

¹H NMR (400MHz、CD₃OD) 7.29 - 7.21 (m, 4H)、6.94 (m, 2H)、6.84 (d, 1H)、6.44 (d, 1H)、6.24 (m, 1H)、4.37 (s, 2H)、4.35 (s, 2H)、3.94 (d, 2H)、2.94 (s, 3H)。

50

実施例209

[3 - ({ [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - メチル) - フェノキシ] - 酢酸ナトリウム塩

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 7.21 (m, 1H), 6.96 (m, 3H), 6.83 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.97 (s, 3H)。

実施例210

2 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸ナトリウム塩

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 7.82 (bs, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.14 (m, 2H)。 10

実施例211

N - [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - N - [6 - (1H - テトラゾル - 5 - イル) - ヘキシル] - メタンスルホンアミドナトリウム塩

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (m, 4H)。

実施例212

7 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - ヘプタン酸ナトリウム塩 20

実施例206について記載される手順に従い、ナトリウム塩を生成した。このナトリウム塩を EtOAc 中2%の水中、65 で20時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、濾過して白色固体を得た。mp 166 ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 7.00 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.14 (t, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.35 (m, 4H)。

実施例213

7 - [(4 - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - ヘプタン酸ナトリウム塩

実施例206について記載される手順に従い、ナトリウム塩を生成した。このナトリウム塩を EtOAc 中10%の EtOH 中、65 で20時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、濾過して白色固体を得た。mp 137 ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 7.27 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.09 (t, 2H), 1.60 - 1.20 (m, 12H), 0.92 (t, 3H)。 30

実施例214

(3 - { [(4 - シクロヘキシル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸ナトリウム塩

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 7.33 - 7.15 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.24 (m, 1H)。

実施例215

(3 - { [(4 - tert - ブチル - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - メチル } - フェノキシ) - 酢酸ナトリウム塩 40

実施例206について記載される手順に従い、ナトリウム塩を生成した。このナトリウム塩を EtOAc 中2%の水中、65 で20時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、濾過して白色固体を得た。mp 184 - 186 ; ^1H NMR (400MHz, D_2O) 7.19 (d, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

実施例216

5 - (3 - { [2 - (3, 5 - ジクロロ - フェノキシ) - エチル] - メタンスルホニル - アミノ } - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 7.34 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.90 (d, 2H) 50

、6.72 (d, 1H)、4.12 (t, 2H)、3.60 (t, 2H)、3.31 (t, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.83 (t, 2H)、2.00 (m, 2H)。

調製C4 - C6

調製C4 - C6は適切な出発物質から調製C1と同様の方法で調製した。

調製C4

N - [3 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - プロピル] - メタンスルホンアミド

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.57 - 6.53 (m, 2H)、4.35 (m, 1H)、3.17 (m, 2H)、2.93 (s, 3H)、2.83 (t, 2H)、2.42 (s, 3H)、1.90 (m, 2H)。

調製C5

[3 - (3 - メタンスルホニルアミノ - プロピル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル

¹H NMR (250MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.06 (m, 4H)、4.34 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、3.27 (m, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.72 (t, 2H)、1.93 (m, 2H)。

10

調製C6

[2 - (3 - メタンスルホニルアミノ - プロピル) - フェニル] - 酢酸メチルエステル

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.24 - 7.16 (m, 4H)、4.58 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.66 (s, 2H)、3.17 (q, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.72 (t, 2H)、1.88 (m, 2H)。

調製D3 - D4

調製D3 - D4は適切な出発物質から調製D1と同様の方法で調製した。

20

調製D3

1 - プロモメチル - 4 - プロピル - ベンゼン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.25 (m, 2H)、7.14 (m, 2H)、4.48 (s, 2H)、2.56 (t, 2H)、1.62 (m, 2H)、0.93 (t, 3H)。

調製D4

1 - プロモメチル - 4 - エチル - ベンゼン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.28 (m, 2H)、7.16 (d, 2H)、4.48 (s, 2H)、2.63 (q, 2H)、1.22 (t, 3H)。

調製F3 - F4

調製F3 - F4は適切な出発物質から調製F1と同様の方法で調製した。

30

調製F3

2 - プロモ - メチル - ベンゾフラン

調製F4

6 - クロロ - 2 - プロモメチル - キノリン

調製L4 - L17

調製L4 - L17は適切な出発物質から調製L1と同様の方法で調製した。

調製L4

1 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3 - エチル - ベンゼン

調製L5

1 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3 - イソプロピル - ベンゼン

40

調製L6

1 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン

調製L7

1 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジフルオロ - ベンゼン

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.42 (m, 3H)、4.24 (t, 2H)、3.62 (t, 2H)。

調製L8

1 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジクロロ - ベンゼン

調製L9

1 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ベンゼン

50

調製L10

1 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンゼン

調製L11

1 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 - エトキシ - ベンゼン

調製L12

1 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 - クロロ - ベンゼン

調製L13

5 - (2 - ブロモ - エトキシ) - ベンゾ [1, 3] ジオキソール

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 6.69 (d, 1H)、6.50 (s, 1H)、6.33 (dd, 1H)、5.91 (s, 2H)、4.20 (t, 2H)、3.59 (t, 2H)。

10

調製L14

1 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3, 5 - ビス - トリフルオロメチン - ベンゼン

調製L15

1 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンゼン

調製L16

1 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - 3, 5 - ジクロロ - ベンゼン

調製L17

1 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 - メトキシ - ベンゼン

調製W2

5 - (3 - オキシ - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

工程A: エステル形成

5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。 CH_2Cl_2 100mL中の無水 MgSO_4 (11.60g、96.4ミリモル) の混合物に濃 H_2SO_4 (1.45mL、24.1ミリモル) を添加し、その混合物を15分攪拌した後、5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (5.0g、24.1ミリモル) を添加した。1分間攪拌した後、tert - ブタノール (11.6g、20ミリモル) を添加し、その反応物を室温で18時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 で反応を停止させた。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出して、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させた。この有機溶液を濃縮して透明油を得、これを中速クロマトグラフィー (ヘキサン中3%の EtOAc) により精製して表題の化合物を得た (4.97g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.45 (d, 1H)、7.02 (d, 1H)、1.54 (s, 9H)。

30

工程B: アルデヒド形成

5 - (3 - オキシ - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。 DMF 5mL中の5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.50g、1.89ミリモル) の溶液にアリルアルコール (0.51mL、7.57ミリモル)、次いで NaHCO_3 (0.397g、4.72ミリモル)、塩化テトラブチルアンモニウム (0.525g、1.89ミリモル)、及び酢酸パラジウム (0.021g、0.094ミリモル) を添加した。この反応物を65 に加熱した油浴に入れ、90 に2時間加熱した。この混合物を EtOAc 及び25mLの水で希釈し、セライトを通す濾過により固体を除去した。層を分離し、有機溶液を水 (4x) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して暗黄色油を得、これを中速クロマトグラフィー (7:1 ヘキサン: EtOAc) により精製して表題の化合物を得た (0.190g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 9.80 (s, 1H)、7.51 (d, 1H)、6.78 (d, 1H)、3.14 (t, 2H)、2.86 (t, 2H)、1.54 (s, 9H)。

40

調製X1

3 - (2 - メタンスルホニルアミノ - エチル安息香酸メチルエステル)

工程A

3 - シアノメチル - 安息香酸メチルエステル。3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステル (3.00g、13.10ミリモル)、シアン化カリウム (1.02g、15.71ミリモル) 及び DMF (25 mL) の混合物を40 - 45 で45分間加熱し、室温で18時間攪拌した。この反応物を40 で24時間加熱し、室温に冷却し、シアン化カリウム (1.02g、15.71ミリモル) をさらに添加した。この反応物を40 で18時間加熱し、室温に冷却した。水 (25mL) を添加し、その生成

50

物を E t O A c (3 × 25mL) で抽出した。合わせた有機層を 1N L i C l 、次いで食塩水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (9 : 1 ヘキサン : E t O A c から 4 : 1 ヘキサン : E t O A c) により 3 - シアノメチル - 安息香酸メチルエステル (1.36g) を得た。M S 193 (M + 18) 。

工程B

3 - (2 - アミノ - エチル) - 安息香酸メチルエステル。E t O H (25mL) 中の 3 - シアノメチル - 安息香酸メチルエステル (1.36g) の溶液を H C l (g) で飽和し、P t O₂ (200mg) を添加した。この反応物をパール振盪器を用いて 50psi で 2.5 時間水素化した。セライトを通す濾過により触媒を除去し、真空中で溶媒を除去した。生じた固体を E t₂O 中で攪拌し、その混合物を濾過して表題の化合物を白色固体として得た (1.18g) 。M S 180 (M + 1) 。

10

工程C

3 - (2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - 安息香酸メチルエステル。C H₂C l₂ (35mL) 中の 3 - (2 - アミノ - エチル) - 安息香酸メチルエステル (500mg) の溶液に 0 で塩化メタンスルホニル (292mg、2.55 ミリモル) 及びトリエチルアミン (1.6mL、11.5 ミリモル) を添加した。この反応物を室温で 18 時間攪拌し、5.5% H C l 、水、飽和 N a H C O₃、及び食塩水で連続的に洗浄した。この有機溶液を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物 (522mg) を白色固体として得た。M S 275 (M + 18) 。

調製Y1

(3 - ホルミル - フェニル) - 酢酸エチルエステル

20

工程A

方法A

(3 - シアノ - フェニル) - 酢酸エチルエステル。(3 - ブロモ - フェニル) - 酢酸エチルエステル (15.3g、62.9 ミリモル) 及び 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (125mL) の混合物にシアン化銅 (I) (8.46g、94.4 ミリモル) を添加した。この反応混合物を油浴において 190 で 1 時間攪拌した。その反応物を室温に冷却し、E t O A c 及び 2 : 1 H₂O / N H₄O H で希釈した。この混合物を 10 分間攪拌し、セライトを通して濾過した。その水層を E t O A c (2 ×) で洗浄した。有機溶液を、水性抽出物がもはや青色でなくなるまで 2 : 1 H₂O / N H₄O H で洗浄した。この有機溶液を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して (3 - シアノ - フェニル) - 酢酸エチルエステルを得た (11.95g) 。¹H N M R (400 M H z、C D C l₃) 7.51 - 7.58 (m、3H)、7.43 (t、1H)、4.16 (q、2H)、3.63 (s、2H)、1.25 (t、3H) 。

30

方法B

(3 - シアノ - フェニル) - 酢酸エチルエステル。(3 - ブロモ - フェニル) - 酢酸エチルエステル (12.38g、54.05 ミリモル)、シアン化亜鉛 (4.33g、36.9 ミリモル)、及び D M F (150mL) の混合物を窒素で脱酸素化し、P d (P P h₃)₄ (3.10g、2.68 ミリモル) を添加した。この混合物を 90 油浴において 2.5 時間加熱し、室温に冷却した。N H₄O H 水溶液 (5%) を添加し、その生成物を E t₂O (3 ×) で抽出した。合わせた有機抽出物を 5% N H₄O H、次いで食塩水で洗浄した。その有機溶液を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (9 : 1 ヘキサン : E t O A c) により (3 - シアノ - フェニル) - 酢酸エチルエステル (9.08g) を淡黄色液体として得、これは分光学的に上記方法 A を用いて得られるものと同であった。

40

工程B

(3 - ホルミル - フェニル) - 酢酸エチルエステル。75% ギ酸水溶液中の (3 - シアノ - フェニル) - 酢酸エチルエステル (4.8g、25.4 ミリモル) の溶液にニッケル - アルミニウム合金 (4.6g) を添加した。この混合物を還流温度 (100) で 2.25 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、沸騰 E t O H の助けを借りてセライトを通して濾過した。濾液を H₂O で希釈し、その生成物を C H C l₃ (3 ×) で抽出した。有機溶液を、p H が 8 となるまで飽和 N a H C O₃ 溶液と共に攪拌した。この有機溶液を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー (5 : 1 ヘキサン / E t O A c) に

50

より精製し、表題の化合物を得た (3.33g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.76 - 7.79 (m, 2H)、7.47 - 7.57 (m, 2H)、4.15 (q, 2H)、3.69 (s, 2H)、1.25 (t, 3H); MS 193 ($M+1$)。

調製Z1

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル

工程A

(3-シアノ-フェニル)-酢酸メチルエステル。(3-プロモ-フェニル)-酢酸メチルエステル (22.85g, 99.78ミリモル)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7.25g, 61.75ミリモル)、及びDMF (100mL)の混合物を通して窒素を約5分間泡立てた後、テトラキストリフェニルホスフィン(0)パラジウム (4.60g, 3.98ミリモル)を添加した。この混合物を80 で3時間加熱して室温に冷却した。2N NH_4OH 水溶液を添加し、その生成物をEtOAc (3x)で抽出した。有機溶液を2N NH_4OH (2x)、次いで食塩水 (2x)で洗浄した。この有機溶液を乾燥させ (MgSO_4)、濾過して真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (6:1 ヘキサン: EtOAc)による精製で表題の化合物を油状物質として得た (15.19g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.57 - 7.41 (m, 4H)、3.706 (s, 3H)、3.703 (s, 2H)。

10

工程B

(3-ホルミル-フェニル)-酢酸メチルエステル。(3-シアノ-フェニル)-酢酸メチルエステル (1.56g, 8.91ミリモル)、アルミニウム-ニッケル合金 (1.63g)及び75%ギ酸 (25mL)の混合物を還流温度で1.75時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、沸騰EtOHの助けを借りてセライトを通して濾過することにより固体を除去した。水を添加し、その水溶液を CH_2Cl_2 (3x)で洗浄した。pHが約8-9になるまで有機溶液に飽和 NaHCO_3 水溶液を注意深く添加した。この有機溶液を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5:1 ヘキサン: EtOAc)により精製で表題の化合物を透明かつ無色の油状物質として得た (870mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.98 (s, 1H)、7.77 (m, 2H)、7.55 - 7.46 (m, 2H)、3.68 (s, 5H)。

20

調製AA1

2-(3-メタンスルホニルアミノ-プロピル)-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

30

工程A

4-メタンスルホニルアミノ-酪酸エチルエステル。塩化メタンスルホニル (4.10g, 35.8ミリモル)をTHF (230mL)中のエチル4-アミノブチレート塩酸塩 (6.00g, 35.8ミリモル)及び Et_3N (10.8mL, 77.4ミリモル)の懸濁液に添加した。生じた懸濁液を室温で43時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1:1 EtOAc:ヘキサンからEtOAc)により表題の化合物を得た (7.08g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.51 (s, 1H)、4.12 (q, 2H)、3.18 (q, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.40 (t, 2H)、1.85 - 1.92 (m, 2H)、1.24 (t, 3H); MS 210 (M^++1)。

工程B

4-メタンスルホニルアミノ-ブチルアミド。濃 NH_4OH (200mL)中の4-メタンスルホニルアミノ-酪酸エチルエステル (7.08g, 33.8ミリモル)の溶液を室温で66時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して表題の化合物を白色固体として得た (6.16g)。この生成物をさらに精製することなく次工程で用いた。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3.30 (s, 3H)、3.05 - 3.09 (m, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.24 - 2.30 (m, 2H)、1.80 - 1.85 (m, 2H); MS 181 (M^++1)。

40

工程C

4-メタンスルホニルアミノ-チオブチルアミド。THF (50mL)中の4-メタンスルホニルアミノ-ブチルアミド (0.50g, 2.8ミリモル)及びロウエッソン試薬 (Lawesson's reagent) (0.56g, 1.4ミリモル)の懸濁液を室温で45分間攪拌した。この間に全ての固体が

50

溶解した。この溶液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (79:1 EtOAc : MeOH) により精製して表題の化合物を得た (0.41g) ; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 3.29 (s, 3H)、3.07 - 3.11 (m, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.62 - 2.66 (m, 2H)、1.93 - 1.99 (m, 2H) ; MS 197 ($\text{M}^+ + 1$)。

工程D

2 - (3 - メタンスルホニルアミノ - プロピル) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル。EtOH (50mL) 中の4 - メタンスルホニルアミノ - チオブチルアミド (0.35g, 1.8ミリモル) 及びエチルプロモピルベート (0.37g, 1.9ミリモル) の溶液を室温で17時間攪拌した。エチルプロモピルベート (0.05g, 0.26ミリモル) をさらに添加し、その反応混合物を室温で5.5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (79:1から19:1のEtOAc : MeOH) により精製して表題の化合物を得た (0.47g) 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.05 (s, 1H)、4.40 (q, 2H)、3.24 (t, 2H)、3.17 (t, 2H)、2.96 (s, 3H)、2.10 (t, 2H)、1.39 (t, 3H) ; MS 293 ($\text{M}^+ + 1$)。

10

調製BB1

N - (4 - ブトキシ - ベンジル) - メタンスルホンアミド

工程A : ニトリル還元

4 - ブトキシベンジルアミン。Et₂O (50mL) 中の4 - ブトキシベンゾニトリル (4.6g, 26.25ミリモル) の溶液に水素化アルミニウムリチウム (THF中1.0M, 26.2mL, 26.2ミリモル) を滴下により添加した。この反応物を還流温度で1時間加熱して室温に冷却した。その反応物を水 (50mL) に注意深く注ぎ入れ、Et₂Oで希釈した。Et₂Oの助けを借りてセライトを通して濾過することにより固体を除去した。有機溶液を水、次いで食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濾過して4 - ブトキシベンジルアミン (2.68g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.16 (m, 2H)、6.82 (m, 2H)、3.91 (m, 2H)、3.75 (s, 2H)、1.73 (m, 2H)、1.46 (m, 2H)、1.39 (m, 2H)、0.95 (t, 3H)。

20

工程B : スルホンアミド形成

N - (4 - ブトキシ - ベンジル) - メタンスルホンアミド。表題の化合物を調製A1の工程2に記載される一般手順に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.24 (d, 2H)、6.86 (d, 2H)、4.76 (bs, 1H)、4.23 (m, 2H)、3.94 (m, 2H)、2.83 (s, 3H)、1.75 (m, 2H)、1.47 (m, 2H)、0.96 (t, 3H)。

30

調製CC1

3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピオンアルデヒド

DMF 25mL中の1 - クロロ - 3 - ヨードベンゼン (9.63g, 40.38ミリモル)、アリルアルコール (5.86g, 100.96ミリモル)、重炭酸ナトリウム (8.48g, 100.96ミリモル)、塩化テトラブチルアンモニウム (11.22g, 40.38ミリモル)、及びPd(OAc)₂ (317mg, 1.413ミリモル) の溶液を50 で18時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、水で希釈し、水溶液をEtOAcで洗浄した。有機溶液を水、次いで食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。この生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン : EtOAc) により精製し、表題の化合物を油状物質として得た (5.04g)。

40

調製CC2

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - プロピオンアルデヒド

表題の化合物を、調製CC1について上述される方法を用いて、90 で1時間の反応時間で調製した。

調製DD1

5 - (3 - アミノ - プロピル) - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル

工程A

5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロプ - 1 - イニル) - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル。アセトニトリル50mL中のプロプ - 2 - イニル - カルバミン酸tert

50

- ブチルエステル (1.67g、0.011ミリモル)、5-プロモ-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (2.50g、0.011ミリモル)、テトラキストリフェニルホスフィン (0) パラジウム (0.622g、0.0538ミリモル)、CuI (0.102g、0.538ミリモル) 及びトリエチルアミン (1.57mL、0.011ミリモル) の混合物を、窒素の下で、還流温度で16時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、75mLのEtOAcで希釈し、5.5% HCl、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して油状物質とした。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー (9:1から4:1のヘキサン: EtOAc) により精製し、表題の化合物を油状物質として得た (2.06g)。MS 313 (M + 18)。

工程B

5- (3- tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。MeOH 50mL中の5- (3- tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル-1-イニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (2.06g) 及び10%パラジウム付着炭素 (1.03g) の混合物をパール振盪器を用いて50psi H₂で16時間水素化した。この反応物をMeOHの助けを借りてセライトを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して表題の化合物を固体として得た (1.93g)。MS 317 (M + 18)。

10

工程C

5- (3-アミノ-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。MeOH 50mL中の5- (3- tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (0.118g、0.5ミリモル) の溶液を0℃に冷却し、HCl (g) で飽和した。この反応物を室温で90分間攪拌した。その溶液を濃縮して固体とし、それをEtOAcと飽和NaHCO₃とに分配した。層を分離し、有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題の化合物を油状物質として得た (399mg)。MS 200 (M + 1)。

20

調製DD2

5- (3-アミノ-プロピル)-フラン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

表題の化合物を、適切な出発物質から、以下の例外を除いて調製DD1と同様の方法で調製した。工程Bにおいて行う水素化を5.5時間行った。工程Cにおいて、反応物を室温で16時間攪拌し、真空中で濃縮して表題の化合物を塩酸塩として得た。

調製EE1

5- (3-アミノ-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

工程A

プロピル-2-イニル-カルバミン酸ベンジルエステル

ピリジン (100mL) 中のプロバルギルアミン (6.4g、71.2ミリモル) の溶液にCH₂Cl₂ 100mL中のベンジルククロホルメート (13.37g、78.2ミリモル) を0.5時間にわたって添加した。この反応物を16時間攪拌し、真空中で揮発性物質を除去した。その残滓をEtOAcに溶解し、その有機溶液を水 (2×) で洗浄した。この有機溶液を希HCl水溶液、次いで飽和NaHCO₃で洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題の化合物を得た (4.43g)。

工程B

5- (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピル-1-イニル)-チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル。表題の化合物を、適切な出発物質から、調製DD1の工程Aと同様の方法で調製した。

40

工程C

5- (3-アミノ-プロピル)-チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル塩酸塩。MeOH 15mL及び1N HCl (水溶液) 2.69mL中の5- (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピル-1-イニル)-チオフェン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0g、2.69ミリモル) の溶液にPd(OH)₂ (1g) を添加した。この混合物を、パール振盪器内、45psi H₂の下で16時間振盪した。セライトを通して濾過することにより触媒を除去し、Pd(OH)₂ (1g) をさらに添加した。この反応物を45psi H₂で6時間振盪し、セライトを通して濾過することにより触媒を除去した。この溶液を真空中で濃縮した

50

。その残滓を CCl_4 と共に共沸させ、 Et_2O と共に摩砕して表題のアミンを得た (360mg)。

調製FF1

5 - { 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピルアミン] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MeOH 10mL中の5 - (3 - アミノ - プロピル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.118g、0.5ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.071g、0.55ミリモル) の溶液を室温で30分攪拌し、3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピオンアルデヒド (0.093g、0.55ミリモル) を添加した。この混合物を90分間攪拌した。その反応物を0 に冷却し、 NaBH_4 (0.83mL、5.98ミリモル) を添加して、その混合物を30分間攪拌した。1:1 NaHCO_3 : H_2O で反応を停止させ、 CH_2Cl_2 で洗浄した。この CH_2Cl_2 抽出物を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して表題の化合物を油状物質として得た (171mg)。MS 352 (M + 1)。

10

調製FF2 - FF4

調製FF2 - FF4は、適切な出発物質から、調製FF1と同様の方法で調製した。

調製FF2

5 - { 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピルアミノ] - プロピル } - チオフェン - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.51 (d、1H)、7.25 - 7.05 (m、4H)、6.74 (d、1H)、2.83 (t、2H)、2.72 - 2.59 (m、6H)、1.97 - 1.82 (m、4H)、1.53 (s、9H) ; MS 394 (M + 1)。

20

調製FF3

5 - { 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピルアミノ] - プロピル } - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS 336 (M + 1)。

調製FF4

5 - { 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピルアミノ] - プロピル } - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS 340 (M + 1)。

調製GG1

3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピルアミン

工程A

3 - (3 - クロロ - フェニル) - アクリルアミド。塩化チオニル50mL中の3 - (3 - クロロ - フェニル) - アクリル酸 (15.0g、82.15ミリモル) の溶液を還流温度で30分間加熱した。大気圧で蒸留することにより過剰の塩化チオニルを除去した。その残滓を真空中でベンゼンと共に共沸し、17.288gのオレンジ色の油状物質を得た。この油状物質を25mLの CH_2Cl_2 に溶解し、その溶液を - 78 で CHCl_3 (50mL) 中の液体 NH_3 (20mL、80.07ミリモル) に徐々に添加した。生じた懸濁液を室温に暖め、真空中で濃縮して表題の化合物を灰色の固体として得た (19.38g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CD_3OD) 7.57 (s、1H)、7.45 (m、2H)、7.36 (m、1H)、6.64 (d、1H) ; MS 182 (M + 1)、180 (M - 1)

30

40

工程B

3 - (3 - クロロ - フェニル) - プロピルアミン。THF中の LiAlH_4 の1.0M溶液 (6.0mL、6.0ミリモル) をTHF 30mL中の3 - (3 - クロロ - フェニル) - アクリルアミド (1.0g、5.51ミリモル) の溶液に0 で滴下により添加した。この反応物を室温に暖めて5時間攪拌した。4mLの1M LiAlH_4 をさらに添加し、その反応物を18時間攪拌した。2mLの1M LiAlH_4 をさらに攪拌し、その反応物を24時間攪拌した。この反応混合物を、水を滴下により添加することで反応を停止させた。その混合物を真空中で濃縮してTHFを除去し、水で希釈した。その水溶液を EtOAc で抽出した。有機溶液を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その残滓を CHCl_3 に溶解し、有機

50

溶液を1M HClで洗浄した。その水溶液を1M NaOHでpH11に塩基性化し、その生成物をCHCl₃で抽出した。有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して表題の化合物を黄色油として得た(0.134g)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.20-7.22(m, 3H)、7.16(m, 1H)、2.74(t, 2H)、2.61(t, 2H)、1.74(m, 2H); MS 170(M+1)。

調製HH1

4-ピリミジン-2-イル-ベンズアルデヒド

エチレングリコールジメチルエーテル(30mL)中の2-プロモピリジン(1.00g、6.3ミリモル)及びテトラキストリフェニルホスフィン(0)パラジウム(0.218g、0.189ミリモル)の溶液を室温で10分間攪拌した。水15mL中の4-ホルミルベンゼンホウ酸(1.14g、7.61ミリモル)及び重炭酸ナトリウム(1.58g、18.9ミリモル)の溶液を添加し、その反応物を還流温度で18時間加熱した。この混合物を水及びCH₂Cl₂で希釈した。層を分離し、水溶液をCH₂Cl₂で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その残滓をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc中10%から30%のヘキサン)により精製して表題の化合物を得た(0.979g)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.11(s, 1H)、8.83(s, 2H)、8.82(s, 1H)、7.98(s, 2H)、7.23(s, 2H)。

10

調製HH2 - HH7

調製HH2 - HH7は適切な出発物質から調製HH1と同様の方法で調製した。

調製HH2

20

4-ピリジン-2-イル-ベンズアルデヒド

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.09(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.16(s, 2H)、7.95(s, 2H)、7.79(s, 2H)、7.29(m, 1H); MS 184(M+1)。

調製HH3

4-ピリジン-3-イル-ベンズアルデヒド

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.04(s, 1H)、8.88(s, 1H)、8.64(s, 1H)、7.97(s, 2H)、7.91(m, 1H)、7.75(m, 2H)、7.39(m, 1H); MS 184(M+1)。

調製HH4

4-ピリジン-4-イル-ベンズアルデヒド

30

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.03(s, 1H)、8.70(s, 2H)、7.99(s, 2H)、7.79(s, 2H)、7.52(s, 2H); MS 184(M+1)。

調製HH5

4-チアゾル-2-イル-ベンズアルデヒド

MS 189(M+)。

調製HH6

4-ピリミジン-5-イル-ベンズアルデヒド

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.03(s, 1H)、9.26(s, 1H)、9.00(s, 2H)、8.03(m, 2H)、7.76(m, 2H)。

調製HH7

40

4-ピラジン-2-イル-ベンズアルデヒド

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.03(s, 1H)、9.10(s, 1H)、8.69(s, 1H)、8.59(s, 1H)、8.21(d, 2H)、8.03(d, 2H)。

調製II1

5-(3-オキソ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

工程A

5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ペンタン-2-オン。DMF(40mL)中の3-アセチル-1-プロパノール(3.000g、29.37ミリモル)、塩化tert-ブチルジメチルシリル(4.522g、30.00ミリモル)、及びイミダゾール(5.004g、73.5ミリモル)の溶液を40℃で5時間加熱し、室温で66時間攪拌した。水(60mL)を添加し、その生成物を

50

E t O A c (4×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2×50mL) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c 9:1) による精製で表題の化合物を得た (3.722g)。¹H N M R (400M H z、C D C l₃) 3.59 (t, 2H)、2.49 (t, 2H)、2.13 (s, 3H)、1.76 (m, 2H)、0.86 (s, 9H)、0.02 (s, 6H) ; M S 217 (M + 1)。

工程B

7 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2, 4 - ジオキソ - ヘプタン酸エチルエステル。シュウ酸ジエチル (4.048g、37.7ミリモル) を固体ナトリウムエトキシド (0.472g、69.3ミリモル) に0 で添加した後、5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - ペンタン - 2 - オン (1.500g、69.3ミリモル) を徐々に添加した。生じたオレンジ色の溶液を0 で10分間及び室温で3時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー (19:1 ヘキサン : E t O A c から9:1 E t O A c : M e O H) による精製で表題の化合物を得た (1.982g) ; M S 317 (M + 1)。

10

工程C

5 - [3 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - プロピル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル。E t O H 中の7 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2, 4 - ジオキソ - ヘプタン酸エチルエステル (1.627g、51.4ミリモル) 及びヒドラジン (17mL、55ミリモル) の溶液を還流温度で6時間加熱した。この反応物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (6:4 ヘキサン : E t O A c) による精製で表題の化合物を得た (333mg)。¹H N M R (400M H z、C D C l₃) 6.64 (s, 1H)、4.37 (q, 2H)、3.67 (t, 2H)、2.85 (t, 2H)、1.88 (m, 2H)、1.38 (t, 3H)、0.88 (s, 9H)、0.05 (s, 6H) ; M S 313 (M + 1)。

20

工程D

5 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル。T H F (50mL) 中の5 - [3 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - プロピル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (327mg、1.05ミリモル) 及びフッ化テトラブチルアンモニウム (288mg、1.10ミリモル) の溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (E t O A c からE t O A c : M e O H 19:1) により表題の化合物を得た (165mg)。¹H N M R (400M H z、C D C l₃) 6.58 (s, 1H)、4.35 (q, 2H)、3.71 (t, 2H)、2.84 (t, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.36 (t, 3H) ; M S 199 (M + 1)。

30

工程E

5 - (3 - オキソ - プロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル。ジメチルスルホキシド (0.14mL、1.9ミリモル) をC H₂ C l₂ (1mL) 及びT H F (1mL) 中の塩化オキサリル (0.137mg、1.08ミリモル) の溶液に - 78 で徐々に添加した。5分間攪拌した後、その溶液をT H F (10mL) 中の5 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (178mg、0.898ミリモル) の溶液に - 78 で滴下により添加した。この反応物を0.5時間攪拌し、トリエチルアミン (0.64mL) を添加した。この懸濁液を40分間攪拌し、室温に暖めた。この反応物をC H₂ C l₂ : ヘキサン (1:4、40mL) で希釈し、その混合物を10%重硫酸ナトリウム水溶液 (15mL)、次いで水 (2×10mL) で洗浄した。有機溶液をM g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題のアルデヒドを得た。¹H N M R (400M H z、C D C l₃) 9.82 (s, 1H)、6.59 (s, 1H)、4.35 (q, 2H)、3.06 (m, 2H)、2.84 (t, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.34 (t, 3H) ; M S 197 (M + 1)。

40

調製JJ1

[5 - (メタンスルホニルアミノ - メチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル

1, 4 - ジオキササン (10mL) 中のチオフェン - 2 - イル - 酢酸メチルエステル (2mL、12.8ミリモル) の溶液に濃H C l (0.4mL、4.8ミリモル) を滴下により10分にわたって添加した。塩化亜鉛 (78mg、0.57ミリモル) を添加し、その反応物を45 の予め加熱した水浴に沈

50

めて15分間攪拌した。この溶液中でHCl (g)を2-3分間泡立てた。反応物の温度を約60度に上昇させた。冷却の際に37%ホルムアルデヒド水溶液(1.24mL、16ミリモル)を滴下により添加し、温度を70 に上昇させた。反応物を室温に冷却し、メタンスルホンアミド(1.25g、12.8ミリモル)を少しづつ添加した。この反応物を3時間攪拌し、EtOAc(60mL)に注ぎ入れた。有機溶液を水で洗浄し、その水溶液をEtOAc(60mL)で洗浄した。合わせた有機溶液を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(CHCl₃)による精製で表題の化合物(69%)を黄金色の油状物質として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 6.85(d、1H)、6.70(d、1H)、5.20(m、1H)、4.40(s、2H)、3.80(s、2H)、3.70(s、3H)、2.80(s、3H)。

10

調製KK1

5-(3-プロモ-プロピル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール

工程A

3-ベンゾ「1,3」ジオキソール-5-イル-プロパン-1-オール。水素化アルミニウムリチウム(THF中1M、30mL、30ミリモル)をTHF(60mL)中の3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロピオン酸(5.83g、30ミリモル)の溶液に0 で徐々に添加した。この反応物を室温に暖めて2時間攪拌した。この溶液を氷(200g)及び濃HCl(2mL)の混合物に少しづつ添加した。その生成物をEtOAcで抽出した。有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 6:4)による精製で表題のアルコール(4.51g)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 6.73-6.62(m、3H)、5.91(s、2H)、3.66(t、2H)、2.63(t、2H)、1.84(m、2H)。

20

工程B

5-(3-プロモ-プロピル)-ベンゾ[1,3]ジオキソール。調製01の工程Bに記載される手順に従い、3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロパン-1-オールを表題の臭化物に変換した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 6.74-6.63(m、3H)、5.92(s、2H)、3.37(t、2H)、2.69(t、2H)、2.11(m、2H)。

調製LL1

2-(3-ヨード-プロピル)-フラン

ピリジン(40mL)中の3-フラン-2-イル-プロパン-1-オール(6.3g、50ミリモル)の溶液に-15 で塩化p-トルエンスルホニル(11.4g、60ミリモル)を少しづつ添加し、その反応物を3時間攪拌した。水(10×0.5mL)を添加し、その混合物を濃HCl(65mL)及び氷(200gm)の混合物に注いだ。その生成物をEt₂Oで抽出し、有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色油を得た。この油状物質をアセトン(70mL)中のNaI(9g、60ミリモル)の混合物に添加し、その反応物を15時間攪拌した。不溶物を濾過により除去し、濾液を真空中に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン)による精製で表題の化合物を得た(7.2g)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.30(m、1H)、6.28(m、1H)、6.04(m、1H)、3.19(t、2H)、2.75(t、2H)、2.14(m、2H)。

30

調製MM1

3-(3-アミノ-プロピル)-安息香酸メチルエステル塩酸塩

工程A

3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロプ-1-イニル)-安息香酸メチルエステル。調製C1の工程Aに記載される一般手順に従い、プロプ-2-イニル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを安息香酸3-プロモメチルと結合させて表題の化合物を得た。MS 307(M+18)。

40

工程B

3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-安息香酸メチルエステル。調製C1の工程Bに記載される一般手順に従い、3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロプ-1-イニル)-安息香酸メチルエステルを水素化して表題の化合物を得た。MS 311

50

(M + 18)。

工程C

3 - (3 - アミノ - プロピル) - 安息香酸メチルエステル塩酸塩。 M e O H (25mL) 中の 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - 安息香酸メチルエステル (565mg) の溶液を 0 に冷却し、その溶液を H C l (g) で飽和した。この反応物を室温で 1.5 時間攪拌し、真空中で濃縮して表題のアミンを得た (399mg)。 M S 194 (M + 1)。

調製 NN1

[3 - (2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - フェニル] - 酢酸 tert - ブチルエステル
工程A

3 - ブロモ - フェニル酢酸 tert - ブチルエステル。 C H ₂ C l ₂ (150mL) 中の 3 - ブロモ - フェニル酢酸 (5.00g、 23.24ミリモル)、 tert - ブタノール (1.89g、 25.57ミリモル)、 D M A P (3.12g、 25.57ミリモル)、 及び D C C (5.27g、 25.57ミリモル) の混合物を室温で 24 時間攪拌した。この反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。その残滓を E t O A c に溶解し、その混合物を濾過した。有機溶液を 5.5% H C l、水、飽和 N a H C O ₃ 及び食塩水で連続的に洗浄した。この有機溶液を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物を得た (5.64g)。

工程B

{ 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドル - 2 - イル) - ビニル] - フェニル } - 酢酸 tert - ブチルエステル。 アセトニトリル (10mL) 中の 3 - ブロモ - フェニル酢酸 tert - ブチルエステル (5.64g、 20.80ミリモル)、 N - ビニルフタルイミド (3.60g、 20.80ミリモル)、 ジイソプロピルエチルアミン (3.63g、 28.08ミリモル)、 酢酸パラジウム (107mg、 0.478ミリモル)、 及びトリ - o - トリルホスフィン (475mg、 1.56ミリモル) の混合物を 90 で 20 時間攪拌した。この反応物を室温に冷却し、氷水 (50mL) を添加した。 E t O A c (50mL) を添加し、有機溶液を 5.5% H C l、次いで食塩水で洗浄した。この有機溶液を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c 9:1 から 4:1) による精製で表題の化合物を得た (1.95g)。 M S 381 (M + 18)。

工程C

{ 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドル - 2 - イル) - エチル] - フェニル } - 酢酸 tert - ブチルエステル。 T H F (50mL) 中の { 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドル - 2 - イル) - ビニル] - フェニル } - 酢酸 tert - ブチルエステル (1.95g) の溶液に 10% P d 付着炭素 (1.00g) を添加し、その反応物をパール振盪器を用いて 50psi で 24 時間水素化した。 T H F の助けを借りてセライトを通す濾過により触媒を除去した。揮発性物質を真空中で除去し、表題の化合物を得た (1.97g)。 M S 383 (M + 18)。

工程D

[2 - (2 - アミノ - エチル) - フェニル] - 酢酸 tert - ブチルエステル。 E t O H (75mL) 中の { 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドル - 2 - イル) - ビニル] - フェニル } - 酢酸 tert - ブチルエステル (1.97g) 及びヒドラジン水和物 (1.97mL) の溶液を還流温度で 90 分間加熱した。濾過により固体を除去し、濾液を真空中で濃縮した。その残滓を E t O A c (50mL) に溶解し、その溶液を飽和 N a H C O ₃、次いで食塩水で洗浄した。この有機溶液を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (C H C l ₃ : M e O H 97.5:2.5 から 95:5、次いで 9:1) による精製で表題のアミンを得た (853mg)。 M S 236 (M + 1)。

工程E

[3 - (2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - フェニル] - 酢酸 tert - ブチルエステル。 C H ₂ C l ₂ (20mL) 中の [2 - (2 - アミノ - エチル) - フェニル] - 酢酸 tert - ブチルエステル (422.5mg、 1.795ミリモル)、 トリエチルアミン (908mg、 8.977ミリモル)、 及び塩化メタンスルホニル (226.2mg、 1.975ミリモル) の混合物を合わせ、 0 で 18 時間攪拌した。この有機溶液を希 H C l、水、飽和 N a H C O ₃、及び食塩水で連続的に洗浄し

10

20

30

40

50

た。この有機溶液を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題のスルホンアミドを得た (535mg)。MS 331 (M + 18)。

調製001

5 - (3 - メタンスルホニルアミノ - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル
 CH_2Cl_2 (15mL) 中の 5 - (3 - アミノ - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (調製DD2を参照) (150mg、0.683ミリモル)、及びトリエチルアミン (0.313mL、2.25ミリモル) の溶液に0 で塩化メタンスルホニル (86mg、0.75ミリモル) を添加した。この反応物を室温で18時間攪拌した。その有機溶液を希 HCl 、水、飽和 $NaHCO_3$ 、及び食塩水で連続的に洗浄した。この有機溶液を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題のスルホンアミド (156mg) を得た。MS 262 (M + 1)。

10

調製PP1

5 - (3 - アミノ - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩

工程A

5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル - 1 - イニル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。表題の化合物を調製DD1の工程Aに記載される方法を用いて調製した。

工程B

5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチルエステル及び5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル。MeOH (50mL) 中の 5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル - 1 - イニル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.69g) の溶液に10%パラジウム付着炭素 (850mg) を添加し、この混合物をパール振盪器を用いて50psiで18時間水素化した。セライトを通す濾過により触媒を除去し、揮発性物質を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 4:1) により 5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (422mg、MS 284M+)、続いて 5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (903mg) を得た。

20

工程C

5 - (3 - アミノ - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩。表題の化合物を、5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピル) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチルエステル から、調製DD2の工程Cに記載される手順に従って調製した。

30

調製QQ1

3 - (1H - インドル - 3 - イル) - プロピルアミン

表題の試薬は、J. Am. Chem. Soc., 52, 5029 - 5033, 1930にJacksonによって記述される方法を用いて調製することができる。

調製RR1

2 - (ピフェニル - 2 - イルオキシ) - エチルアミン

表題の試薬はGB521575に記載される方法を用いて調製することができる。

調製SS1

40

2 - (3 - クロロ - フェニルスルファニル) - エチルアミン

表題の試薬は、Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229 - 234, 1988に記載される方法を用いて調製することができる。

調製TT1

2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - エチルアミン

表題の試薬は、Can. J. Chem., 37, 325 - 329, 1959に記載される方法を用いて調製することができる。

調製UU1

3 - (4 - クロロ - フェニル) - プロピルアミン

表題の試薬は、J. Med. Chem., 39, 25, 4942 - 4951, 1996に記載される方法を用いて調製する

50

ことができる。

調製VV1

4 - フェネチルスルファニル - ベンズアルデヒド

表題の試薬は、EP332331に記載される方法を用いて調製することができる。

調製WW1

4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンズアルデヒド

表題の化合物は、Chem.Heterocycl.Comp.d.(Engl.Transl.),8,43,1972にKukalenkoによって記述される方法を用いて調製することができる。

調製XX1

4 - シクロヘキシル - ベンジルアミン

表題の化合物は、FarmacoEd.Sci.;IT;35,3,191 - 202,1980にMeglio及び共同研究者によって記述される方法を用いて調製することができる。

10

調製YY1

3 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシ - ベンズアルデヒド

表題の化合物は、ActaChim.Acad.Sci.Hung.,14,325 - 8,1958にBekeによって記述される方法を用いて調製することができる。

調製ZZ1

5 - フェニル - フラン - 2 - カルバルデヒド

表題の化合物は、Heterocycles,24,6,1575 - 1578,1986にD'Auria及び共同研究者によって記述される方法を用いて調製することができる。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	
C 0 7 C 323/25	C 0 7 C 323/25	
C 0 7 C 323/59	C 0 7 C 323/59	
C 0 7 D 207/27	C 0 7 D 207/27	Z
C 0 7 D 213/34	C 0 7 D 213/34	
C 0 7 D 215/18	C 0 7 D 215/18	
C 0 7 D 239/26	C 0 7 D 239/26	
C 0 7 D 241/12	C 0 7 D 241/12	
C 0 7 D 257/04	C 0 7 D 257/04	C
C 0 7 D 271/12	C 0 7 D 271/12	
C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 277/28	
C 0 7 D 277/28	C 0 7 D 307/24	
C 0 7 D 277/56	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 307/24	C 0 7 D 307/68	
C 0 7 D 307/52	C 0 7 D 333/18	
C 0 7 D 307/68	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 333/18	C 0 7 D 333/24	
C 0 7 D 333/20	C 0 7 D 333/34	
C 0 7 D 333/24	C 0 7 D 333/40	
C 0 7 D 333/34	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 333/40	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 409/12	A 6 1 K 31/341	
// A 6 1 K 31/341	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/41	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4245	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/4965	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 43/00		

- (72)発明者 キャメロン, キンバリー・オーキーフェ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 3, イースト・ライム, ウィンチェスター・コート・ノース 5
- (72)発明者 ケ, ファ・チュー
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 9, レッドヤード, ディーア・レイン 2
- (72)発明者 レフカー, ブルース・アレン
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 5, ゲールズ・フェリー, イーグル・リッジ・ドライブ 2 1
- (72)発明者 ロサティ, ロバート・ルイス
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 7 8, ストニントン, ディーンズ・ミル・ロード 7 1
- (72)発明者 トンプソン, デーヴィッド・デュアン
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 3 5, ゲールズ・フェリー, ビタースウィート・ドライブ 3 7

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第96/036595(WO, A1)
特開平06-256293(JP, A)
特開平05-213879(JP, A)
特開平01-015385(JP, A)
米国特許第04210749(US, A)
特開昭50-019756(JP, A)
米国特許第03442890(US, A)
特表平08-507503(JP, A)
特開平02-235853(JP, A)
特開平03-188053(JP, A)
特開昭63-174980(JP, A)
特表2000-506511(JP, A)
特表平11-510697(JP, A)
J. Med. Chem., 1983年, 26(3), p.335-341
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993年, (23), p.1733-1734
Eur. J. Med. Chem., 1993年, 28(7-8), p.625-632

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07C311/00
A61K 31/00
C07C317/00
C07C323/00
C07D207/00
C07D213/00
C07D215/00
C07D239/00
C07D241/00
C07D257/00
C07D271/00
C07D277/00
C07D307/00
C07D333/00
C07D409/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)