

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-505293

(P2017-505293A)

(43) 公表日 平成29年2月16日 (2017. 2. 16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 231/12 (2006. 01)	C O 7 D 231/12 C S P E	4 C O 5 6
C O 7 D 417/12 (2006. 01)	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/428 (2006. 01)	A 6 1 K 31/428	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-541177 (P2016-541177)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成26年12月18日 (2014. 12. 18)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月15日 (2016. 8. 15)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/067086		3 5
(87) 国際公開番号	W02015/092740	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成27年6月25日 (2015. 6. 25)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	13199138. 2	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成25年12月20日 (2013. 12. 20)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100120134
(31) 優先権主張番号	14181155. 4		弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成26年8月15日 (2014. 8. 15)	(74) 代理人	100149010
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 星川 亮
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 L T A 4 H阻害剤としてのヘテロアリアルブタン酸誘導体

(57) 【要約】

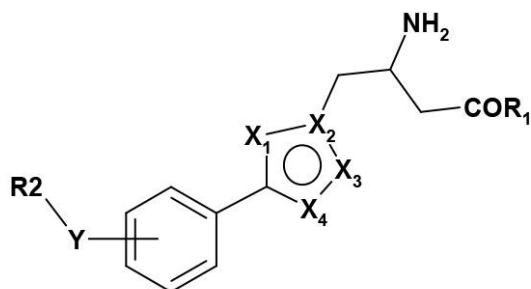
本発明は、特にロイコトリエン A 4 ヒドロラーゼ (L T A 4 H) に関して良好な薬物候補である、新規なヘテロアリアルブタン酸誘導体について記載する。本発明は、前記新規なヘテロアリアルブタン酸誘導体を含む医薬組成物と、前記化合物を様々な疾患および障害の治療で使用方法と、前記新規な化合物を調製するためのプロセスとにも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩

【化 1】



(I)

10

(式中、

R₁ は、OH または NH₂ であり；

Y は、O、S、または CH₂ であり；

X₁、X₂、X₃、および X₄ は、N であるか；または

X₁、X₂、X₃、および X₄ は、X₁、X₂、X₃、もしくは X₄ のうちの少なくとも 2 つが N もしくは NH であることを前提として、N、NH、C、CH、および O から選択され；

20

R₂ は、フェニルによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル；C₃～C₆ シクロアルキル；ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、もしくは N、O、および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリール環によって任意選択で置換されているフェニル；または N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5～10 員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている)。

【請求項 2】

30

R₁ が OH または NH₂ であり；Y が O であり；X₁、X₂、X₃、および X₄ は、X₁、X₂、X₃、または X₄ のうちの少なくとも 2 つが N または NH であることを前提として、N、NH、C、CH、および O から選択され；

R₂ が、ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、もしくは N、O、および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリール環によって任意選択で置換されているフェニルであるか；または

R₂ が、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5～10 員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

40

【請求項 3】

Y が、前記フェニル部分のパラ位に結合している、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

Y が、前記フェニル部分のメタ位に結合している、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

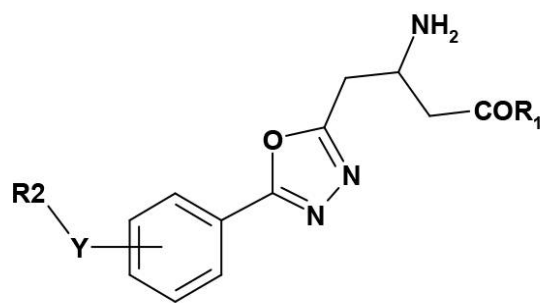
R₁ が OH または NH₂ であり；Y が CH₂ であり；X₁、X₂、X₃、および X₄ が N であり；

50

R₂ が、フェニルによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル；または C₃ ~ C₆ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

式 (I I) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩
【化 2】



(II)

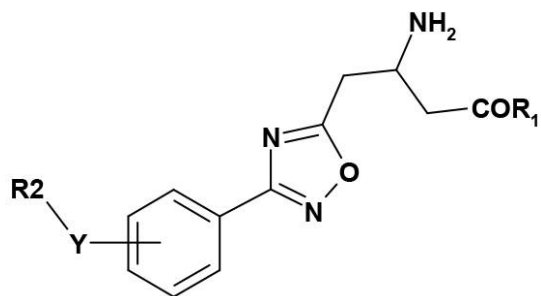
10

(式中、可変基 R₁、R₂、および Y は、請求項 1 で定義された意味を有する)。

【請求項 7】

式 (I I I) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

【化 3】



(III)

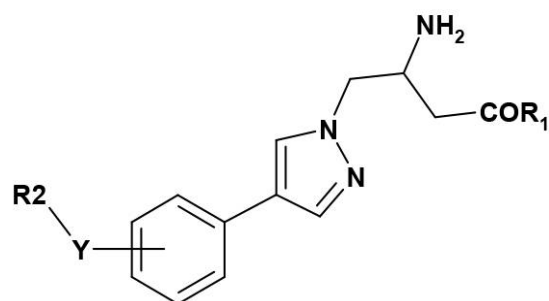
20

(式中、可変基 R₁、R₂、および Y は、請求項 1 で定義された意味を有する)。

30

【請求項 8】

式 (I V) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩
【化 4】



(IV)

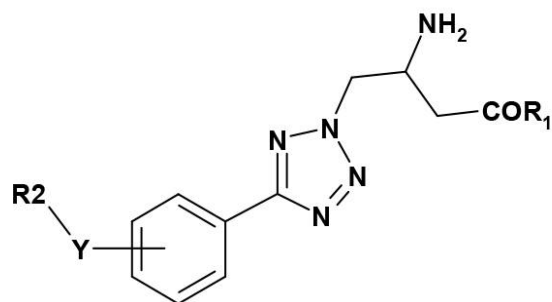
40

(式中、可変基 R₁、R₂、および Y は、請求項 1 で定義された意味を有する)。

【請求項 9】

式 (V) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

【化 5】



(V)

10

(式中、可変基 R₁、R₂、および Y は、請求項 1 で定義された意味を有し；あるいは R₁ は OH であり；Y は O であり；

R₂ は、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシによって任意選択で置換されているフェニルであるか；または

R₂ は、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5～10 員単環式もしくは二環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている)。

20

【請求項 10】

R₁ が OH であり；Y が O であり；R₂ が、シアノまたはハロゲンによって任意選択で置換されているピリジル環である、

請求項 9 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

30

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - (オキサゾール - 2 - イル) - フェノキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - フェニル) 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

40

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (p - トリルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - フェノキシフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - フェネトキシフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

50

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - フェネトキシフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - ブトキシフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (ペンチルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (p - トリルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (3 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ブタン酸 ;

(R) - 3 - アミノ - 4 - (3 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ブタンアミド ;

(S) - 3 - アミノ - 4 - (4 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ブタン酸 ; および

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸

から選択される、請求項 1 に記載の化合物および／またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

治療有効量の、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と、1 種または複数の医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療有効量の、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と、1 種または複数の治療活性のある併用剤とを含む組合せ。

【請求項 1 4】

対象における L T A 4 H 活性を調節する方法であって、治療有効量の、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を、前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項 1 5】

医薬として使用するための、特に L T A 4 H 活性を阻害するための、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特にロイコトリエン A 4 ヒドロラーゼ (L T A 4 H : leukotriene A4 hydro

10

20

30

40

50

lase) に関して良好な薬物候補である、新規なヘテロアリールブタン酸誘導体について記載する。本発明は、前記新規なヘテロアリールブタン酸誘導体を含む医薬組成物と、前記化合物を様々な疾患および障害の治療で使用方法と、前記新規な化合物を調製するためのプロセスとにも関する。

【0002】

発明の分野

本発明は、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩と、L T A 4 H を阻害する際のその使用とに関する。したがって本発明の化合物は、L T A 4 H に関連した疾患および／または障害の治療において有用になり得る。そのような疾患および／または障害には、典型的には、急性および慢性の炎症および自己炎症性障害、例えば炎症性腸疾患、神経栄養性皮膚病、アレルギー、線維症、血管炎、関節炎と、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、および卒中を含めた心臓血管疾患と、癌とが含まれる。本発明はさらに、式 (I) の前記新規なヘテロアリールブタン酸誘導体を含む医薬組成物と、前記化合物を様々な疾患および障害の治療で使用方法と、前記新規な化合物を調製するためのプロセスとに関する。

【0003】

発明の背景

ロイコトリエン A 4 ヒドロラーゼ (L T A 4 H) は、L T A 4 の加水分解を触媒して L T B 4 を生成する。L T B 4 は、例えば白血球走化性またはサイトカイン放出が関係する場合に、一連の炎症誘発性応答を刺激する。L T A 4 H の阻害はさらに、慢性炎症の消散を促進することができる抗炎症性の消炎誘発性リポキシシン A 4 の生合成を増大させる。したがって L T A 4 H 阻害は、慢性の非消散性炎症が病態の極めて重要な構成要素である可能性がありかつ広範な自己炎症性および自己免疫性疾患を含むように見える疾患で、利益あるものになり得る (例えば、Anne M Fourie, Current Opinion in Invest. Drugs 2009, 10, 1173 - 1182 参照)。

【0004】

発明の概要

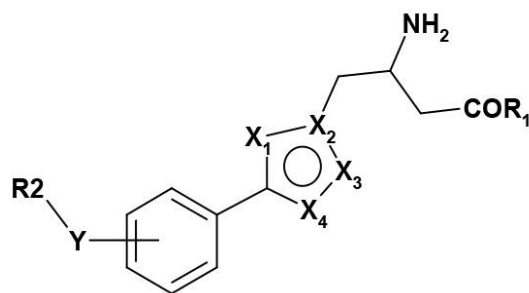
本発明は、式 (I) の新規な化合物および／またはその医薬的に許容される塩と、L T A 4 H を阻害する際のその使用とに関し、アレルギー、肺、線維性、炎症性、心臓血管疾患であってアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、および卒中を含めたもの、ならびに癌などの、疾患および／または障害の治療をさらに含み得る。

【0005】

より詳細には、実施形態 1 において、本発明は、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する

【0006】

【化 1】



(I)

(式中、

R 1 は、OH または NH₂ であり；

Y は、O、S、または CH₂ であり；

X 1、X 2、X 3、および X 4 は、N であるか；または

10

20

30

40

50

X 1、X 2、X 3、および X 4 は、X 1、X 2、X 3、もしくは X 4 のうちの少なくとも 2 つが N もしくは NH であることを前提として、N、NH、C、CH、および O から選択され；

R 2 は、フェニルによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル；C₃ ~ C₆ シクロアルキル；ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、もしくは N、O、および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環によって任意選択で置換されているフェニル；または N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員単環式もしくは二環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている）。 10

【0007】

式 (I) に示される 5 員環内の内側の円は、環が芳香環であることを意味し、したがって環員 X 1、X 2、X 3、および／または X 4 は、芳香族性を乱さないように、相応に選択されなければならない。

【0008】

本発明の全体を通して、例えば式 (I)、(II)、(III)、(IV)、または (V) において示される、3-アミノブタノエート (-butanoate) 側鎖は、キラル中心 (アミノ基を保持する炭素原子) を典型的には含有する。他に指示していない場合は、式 (I) の化合物は、ラセミおよび／またはキラル (S) もしくは (R) 型を包含する。 20

【0009】

発明の詳細な記載

その最も広範な実施形態 (実施形態 1) において、本発明は、課題を解決するための手段のセクションで既に記載した式 (I) の化合物および／またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0010】

本発明の実施形態 2 は、R 1 が OH または NH₂ であり；Y が O であり；X 1、X 2、X 3、および X 4 が N であり；

R 2 が、ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、もしくは N、O、および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環によって任意選択で置換されているフェニルであるか；または 30

R 2 が、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員単環式もしくは二環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0011】

本発明の実施形態 3 は、R 1 が OH または NH₂ であり；Y が CH₂ であり；X 1、X 2、X 3、および X 4 が N であり；

R 2 が、ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、もしくは N、O、および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環によって任意選択で置換されているフェニルであるか；または 40

R 2 が、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員単環式もしくは二環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0012】

本発明の実施形態 4 は、R 1 が OH または NH₂ であり；Y が O であり；X 1、X 2、X 3、および X 4 が、X 1、X 2、X 3、または X 4 のうちの少なくとも 2 つが N または 50

NHであることを前提として、N、NH、C、CH、およびOから選択され；

R₂が、ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、もしくはN、O、およびSから選択される1から3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール環によって任意選択で置換されているフェニルであるか；または

R₂が、N、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含有する5～10員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、ハロゲンによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0013】

本発明の実施形態5は、R₁がOHまたはNH₂であり；YがCH₂であり；X₁、X₂、X₃、およびX₄が、X₁、X₂、X₃、またはX₄のうちの少なくとも2つがNまたはNHであることを前提として、N、NH、C、CH、およびOから選択され；

R₂が、ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、もしくはN、O、およびSから選択される1から3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール環によって任意選択で置換されているフェニルであるか；または

R₂が、N、O、およびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含有する5～10員単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、ハロゲンによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0014】

実施形態6は、Yがフェニル部分のパラ位に結合している、実施形態1～5のいずれか1つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

【0015】

実施形態7は、Yがフェニル部分のメタ位に結合している、実施形態1～5のいずれか1つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

【0016】

本発明の実施形態8は、R₁がOHまたはNH₂であり；YがOであり；X₁、X₂、X₃、およびX₄がNであり；

R₂が、フェニルによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル；またはC₃～C₆シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0017】

本発明の実施形態9は、R₁がOHまたはNH₂であり；YがCH₂であり；X₁、X₂、X₃、およびX₄が、Nであり；

R₂が、フェニルによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル；またはC₃～C₆シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0018】

本発明の実施形態10は、R₁がOHまたはNH₂であり；YがOであり；X₁、X₂、X₃、およびX₄が、X₁、X₂、X₃、またはX₄のうちの少なくとも2つがNまたはNHであることを前提として、N、NH、C、CH、およびOから選択され；

R₂が、フェニルによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル；またはC₃～C₆シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0019】

本発明の実施形態11は、R₁がOHまたはNH₂であり；YがCH₂であり；X₁、X₂、X₃、およびX₄が、X₁、X₂、X₃、またはX₄のうちの少なくとも2つがNまたはNHであることを前提として、N、NH、C、CH、およびOから選択され；

R₂が、フェニルによって任意選択で置換されたC₁～C₆アルキル；またはC₃～C₆シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0020】

実施形態 12 は、Y がフェニル部分のパラ位に結合している、実施形態 8 ～ 11 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

【0021】

実施形態 13 は、Y がフェニル部分のメタ位に結合している、実施形態 8 ～ 11 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

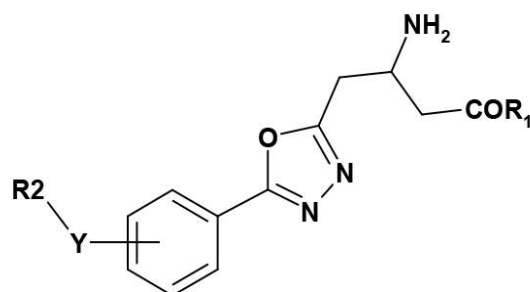
【0022】

実施形態 14 は、式 (II) の化合物である、実施形態 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する

【0023】

【化 2】

10



(II)

20

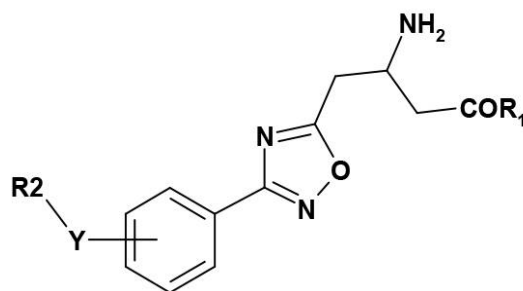
(式中、可変基 R₁、R₂、および Y は、実施形態 1 で定義された意味を有する)。

【0024】

実施形態 15 は、式 (III) の化合物である、実施形態 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する

【0025】

【化 3】



(III)

30

(式中、可変基 R₁、R₂、および Y は、実施形態 1 で定義された意味を有する)。

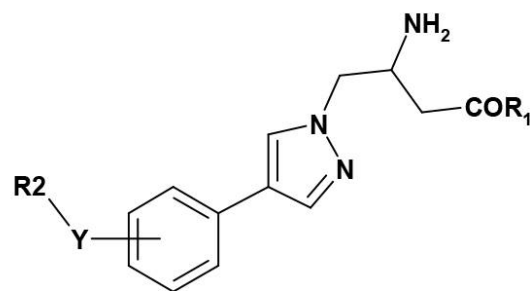
【0026】

実施形態 16 は、式 (IV) の化合物である、実施形態 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する

【0027】

【化 4】

40



(IV)

50

(式中、可変基 R 1、R 2、および Y は、実施形態 1 で定義された意味を有する)。

【0028】

実施形態 17 は、Y がフェニル部分のパラ位に結合している、実施形態 14～16 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

【0029】

実施形態 18 は、Y がフェニル部分のメタ位に結合している、実施形態 14～16 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

【0030】

実施形態 19 は、R 2 が、フェニルによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル；または C₃～C₆ シクロアルキルである、実施形態 14～18 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

10

【0031】

実施形態 20 は、R 2 が、ハロゲン、シアノ、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、もしくは N、O、および S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリアル環によって任意選択で置換されているフェニルであるか；または R 2 が、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5～10 員単環式もしくは二環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、シアノ、もしくはハロゲンによって任意選択で置換されている、実施形態 14～18 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

20

【0032】

実施形態 21 は、R 2 が、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5～10 員単環式または二環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁～C₆ アルキル、シアノ、またはハロゲンによって任意選択で置換されている、実施形態 14～18 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

【0033】

実施形態 22 は、R 1 が OH である、実施形態 1～21 のいずれか 1 つまたはその医薬的に許容される塩に関する。

【0034】

30

実施形態 23 は、アミノ基が (R) 配置を有する、実施形態 1～13 による式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0035】

実施形態 24 は、アミノ基が (S) 配置を有する、実施形態 1～13 による式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0036】

実施形態 25 は、アミノ基が (R) 配置を有する、実施形態 14～18 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0037】

実施形態 26 は、アミノ基が (S) 配置を有する、実施形態 14～18 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

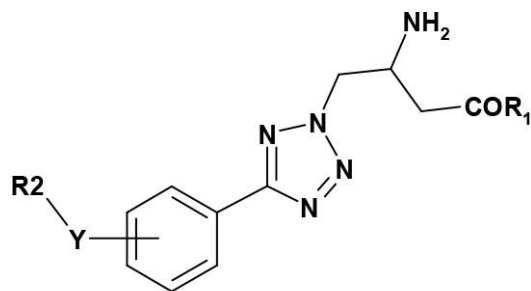
40

【0038】

実施形態 27 は、式 (V) の化合物またはその医薬的に許容される塩である、実施形態 1 による式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0039】

【化 5】



(V)

10

(式中、可変基 R₁、R₂、および Y は、実施形態 1 で定義された意味を有するか；または R₁ は OH であり；Y は O であり；

R₂ は、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシによって任意選択で置換されているフェニルである)。

【0040】

実施形態 28 は、Y がパラ位にある、実施形態 27 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0041】

実施形態 29 は、式 (V) のテトラゾール部分に結合したブタノイル側鎖中にある第 1 級アミノ基が (S) 配置を有する、実施形態 28 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

20

【0042】

実施形態 30 は、式 (V) のテトラゾール部分に結合したブタノイル側鎖中にある第 1 級アミノ基が (R) 配置を有する、実施形態 28 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0043】

実施形態 31 は、化合物が、

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

30

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - ((5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - (オキサゾール - 2 - イル) - フェノキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

40

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (p - トリルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (3 - フェノキシフェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) ブタン酸；

(S) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェニル) - 2 H -

50

テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(3-フェネトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-フェネトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-ブトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸； 10

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸； 20

(S)-3-アミノ-4-(5-(4-(p-トリルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸；

(R)-3-アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタンアミド； 30

(S)-3-アミノ-4-(4-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸；および

(S)-3-アミノ-4-(5-(4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸

から選択される、実施形態1による式(I)の化合物および／またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0044】

実施形態32は、治療有効量の、実施形態1から31のいずれか1つによる化合物と、1種または複数の医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。 40

【0045】

実施形態33は、治療有効量の、実施形態1から31のいずれか1つによる化合物またはその医薬的に許容される塩と、1種または複数の治療活性のある併用剤とを含む組合せに関する。

【0046】

実施形態34は、対象におけるLTA4H活性を調節する方法であって、治療有効量の、実施形態1から31のいずれか1つによる化合物またはその医薬的に許容される塩を、対象に投与するステップを含む方法に関する。

【0047】

実施形態35は、医薬として使用するための、特にLTA4H活性を阻害するための、 50

実施形態 1 から 3 1 のいずれか 1 つによる化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0048】

実施形態 3 6 は、R 2 が、N、O、および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員単環式または二環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが、ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ～ C₆ アルキル、シアノ、またはハロゲンによって任意選択で置換されている、実施形態 2 7 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0049】

実施形態 3 7 は、Y がパラ位にある、実施形態 3 6 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

10

【0050】

実施形態 3 8 は、式 (V) のテトラゾール部分に結合したブタノイル側鎖中の第 1 級アミノ基が (S) 配置を有する、実施形態 3 7 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0051】

実施形態 3 9 は、式 (V) のテトラゾール部分に結合したブタノイル側鎖中の第 1 級アミノ基が (R) 配置を有する、実施形態 3 7 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0052】

実施形態 4 0 は、R 1 が OH であり；Y が O であり；R 2 が、シアノまたはハロゲンによって任意選択で置換されているピリジル環である、実施形態 2 7 の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

20

【0053】

定義

本明細書で使用される「C₁ ～ C₆ アルキル」という用語は、最大 6 個の炭素原子を有する完全飽和分枝または非分枝炭化水素部分を指す。他に提示しない限り、この用語は、1 から 6 個の炭素原子、1 から 4 個の炭素原子、または 1 から 2 個の炭素原子を有する炭化水素部分を指す。アルキルの代表的な例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、および n-ヘキシルなどが含まれるが、これらに限定するものではない。

30

【0054】

本明細書で使用される「C₁ ～ C₆ アルコキシ」という用語は、アルキル-O-を指し、このアルキルは、本明細書で上記にて定義されたものである。アルコキシの代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、およびシクロヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定するものではない。典型的には、アルコキシ基は、約 1 から 6 個の炭素原子、1 から 4 個の炭素原子、または 1 から 2 個の炭素原子を有する。

40

【0055】

本明細書で使用される「ハロゲンによって任意選択で置換された C₁ ～ C₆ アルキル」という用語は、1 つまたは複数のハロゲンによって置換され得る上記にて定義された C₁ ～ C₆ アルキルを指す。例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、および 1-ブロモメチル-2-ブロモエチルが含まれるが、これらに限定するものではない。

【0056】

本明細書で使用される「ジ C₁ ～ 6 アルキルアミノ」という用語は、式-N(R_a)-R_aの部分を指し、式中、R_a は、上記にて定義された通りの、同じでも異なっている

50

よい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0057】

本明細書で使用される「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」という用語は、3～6個の炭素原子の飽和単環式炭化水素基を指す。シクロアルキルは、環状炭素環と呼んでもよく、またその逆であってもよく、さらに存在する炭素原子の数を指す。他に提示しない限り、シクロアルキルは、3から6個の間の環炭素原子または3から4個の間の環炭素原子を有する環状炭化水素基を指す。例示的な単環式炭化水素基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれるが、これらに限定するものではない。

【0058】

本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0059】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、飽和または部分飽和された複素環基を指し、好ましくは、単環式または多環式環（多環式環の場合、特に二環式、三環式、またはスピロ環式環）であり；3から24個、より好ましくは4から16個、最も好ましくは5から10個、および最も好ましくは5または6個の環原子を有し；ここで1個または複数の、好ましくは1から4個の、特に1または2個の環原子は、ヘテロ原子である（したがって、残りの環原子は炭素である）。結合環（即ち、分子に連結している環）は、好ましくは4から12個、特に5から7個の環原子を有する。ヘテロシクリルという用語は、ヘテロアリールを除外する。複素環基は、ヘテロ原子または炭素原子で結合することができる。ヘテロシクリルは、縮合または架橋環ならびにスピロ環式環を含むことができる。複素環の例には、テトラヒドロフラン（THF）、ジヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、モルホリン、1, 4-ジチアン、ペペラジン、ペペリジン、1, 3-ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 3-ジチアン、オキサチアン、およびチオモルホリンなどが含まれる。

【0060】

置換ヘテロシクリルは、1～4個、例えば1または2または3または4個の置換基によって独立して置換された、ヘテロシクリル基である。

【0061】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、1から8個のヘテロ原子を有する、5～14員単環式または二環式または三環式芳香環系を指す。典型的には、ヘテロアリールは、5～10員環系（例えば、5～7員単環式または8～10員二環式）または5～7員環系である。典型的なヘテロアリール基には、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-, 4-, または5-イミダゾリル、3-, 4-, または5-ピラゾリル、2-, 4-, または5-チアゾリル、3-, 4-, または5-イソチアゾリル、2-, 4-, または5-オキサゾリル、3-, 4-, または5-イソオキサゾリル、3-または5-1, 2, 4-トリアゾリル、4-または5-1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、2-, 3-, または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、3-, 4-, または5-ピラジニル、2-ピラジニル、および2-, 4-, または5-ピリミジニルが含まれる。

【0062】

「ヘテロアリール」という用語は、複素芳香環が1つまたは複数のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環に縮合されている基であって、そのラジカルまたは結合点が複素芳香環上にある、基も指す。非限定的な例には、1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, または8-インドリジニル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, または7-イソインドリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, または7-インドリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, または7-インダゾリル、2-, 4-, 5-, 6-, 7-, または8-プリニル、1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, または9-キノリジニル、2-, 3-, 4-

、5-、6-、7-、または8-キノリイル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-イソキノリイル、1-、4-、5-、6-、7-、または8-フタラジニル、2-、3-、4-、5-、または6-ナフチリジニル、2-、3-、5-、6-、7-、または8-キナゾリニル、3-、4-、5-、6-、7-、または8-シンノリニル、2-、4-、6-、または7-プテリジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-4aHカルバゾリル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-カルバゾリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-カルボリニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、または10-フェナントリジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-アクリジニル、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-ペリミジニル、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、または10-フェナトロリニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、または9-フェナジニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、または10-フェノチアジニル、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、または10-フェノキサジニル、2-、3-、4-、5-、6-、または1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、または10-ベンゾイソキノリニル、2-、3-、4-、またはチエノ[2, 3-b]フラニル、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、または11-7H-ピラジノ[2, 3-c]カルバゾリル、2-、3-、5-、6-、または7-2H-フロ[3, 2-b]-ピラニル、2-、3-、4-、5-、7-、または8-5H-ピリド[2, 3-d]-o-オキサジニル、1-、3-、または5-1H-ピラゾロ[4, 3-d]-o-オキサゾリル、2-、4-、または54H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾリル、3-、5-、または8-ピラジノ[2, 3-d]ピリダジニル、2-、3-、5-、または6-イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、1-、3-、6-、7-、8-、または9-フロ[3, 4-c]シンノリニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10-、または11-4H-ピリド[2, 3-c]カルバゾリル、2-、3-、6-、または7-イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジニル、7-ベンゾ[b]チエニル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾオキサゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾイミダゾリル、2-、4-、4-、5-、6-、または7-ベンゾチアゾリル、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-、または9-ベンゾオキサピニル、2-、4-、5-、6-、7-、または8-ベンゾオキサジニル、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、または11-1H-ピロロ[1, 2-b][2]ベンゾアザピニルが含まれる。典型的な縮合ヘテロアリール基には、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-イソキノリニル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-ベンゾ[b]チエニル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾオキサゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾイミダゾリル、および2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾチアゾリルが含まれるが、これらに限定するものではない。置換ヘテロアリールは、1個または複数の置換基を含有するヘテロアリール基である。

【0063】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環部分に6～20個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を指す。典型的には、アリールは、6～20個の炭素原子を有する単環式、二環式、または三環式アリールである。さらに、本明細書で使用される「アリール」という用語は、単一の芳香環または一緒に縮合された多数の芳香環とすることができる芳香族置換基を指す。非限定的な例には、フェニル、ナフチル、またはテトラヒドロナフチルが含まれる。

【0064】

置換アリールは、ヒドロキシル、チオール、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -チオアルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキニルオキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボ

ニル、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル ($C_1 \sim C_4$ -アルキル) アミノ、スルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノスルホニルからなる群から独立して選択される1~5個 (例えば、1、または2、または3個) の置換基によって置換されたアリール基であり、前述の炭化水素基 (例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ残基) のそれぞれは、ハロゲン、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ基から、出現するごとに独立して選択される1個または複数の残基によってさらに置換されていてもよい。

【0065】

本明細書で使用される (1種または複数の) 「塩」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「医薬的に許容される塩」を含む。「医薬的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性および性質を保持しており、典型的には、生物学的にまたはその他の観点から望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび/もしくはカルボキシ基、またはそれに類似した基の存在によって、酸および/または塩基塩を形成することが可能である。

【0066】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸で形成することができ、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物/塩酸塩、クロルテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヒプル酸、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素/リン酸二水素、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩である。

【0067】

塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などが含まれる。

【0068】

塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、およびスルホサリチル酸などが含まれる。医薬的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基で形成することができる。

【0069】

塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、アンモニウム塩、および周期表のIからXII族の金属が含まれる。ある実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から誘導され；特に適切な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩が含まれる。

【0070】

塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、第1級、第2級、および第3級アミン、天然に生ずる置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。ある有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (choline)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン、およびトロメタミンが含まれる。

【0071】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態と化学量論量の適切な塩基（例えば、Na、Ca、Mg、またはKの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩など）とを反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態と化学量論量の適切な酸とを反応させることによって、調製することができる。そのような反応は、典型的には水中でもしくは有機溶媒中で、またはこれら2種の混合物中で実施される。一般に、実用可能な場合には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。追加の適切な塩のリストは、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) に見出すことができる。

10

【0072】

本明細書に示される任意の式は、化合物の非標識形態ならびに同位体標識形態も表すものとする。同位体標識化合物は、1個または複数の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられる点以外は、本明細書に示された式によって示される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が含まれる。本発明は、本明細書で定義される様々な同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が存在するもの、または ^2H および ^{13}C などの非放射性同位体が存在するものを含む。そのような同位体標識化合物は、代謝研究（ ^{14}C による）、反応動態研究（例えば ^2H または ^3H による）、検出もしくは撮像技法、例えば陽電子放出断層撮影（PET: positron emission tomography）もしくは単一光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT: single-photon emission computed tomography）であって、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含めたものにおいて、または患者の放射線治療において有用である。詳細には、 ^{18}F または標識化合物が、PETまたはSPECT研究に特に望ましいと考えられる。式(I)の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技法によって、または以前用いられていた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用した、付随の、実施例および調製、に記載されるものに類似のプロセスによって、調製することができる。

20

30

【0073】

さらに、より重い同位体、特に、重水素（即ち、 ^2H またはD）による置換は、より大きい代謝安定性から得られるある療法上の利点、例えば長いin vivo半減期または低減された投薬要件または治療指数の改善をもたらし得る。この文脈における重水素は、式(I)の化合物の置換基と見なされることが理解される。そのような、より重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義されてもよい。本明細書で使用される「同位体濃縮係数」という用語は、指定された同位体の同位体存在度と天然存在度との比を意味する。本発明の化合物における置換基が重水素と示された場合、そのような化合物は、それぞれ指示された重水素原子ごとに、少なくとも3500（それぞれ指示された重水素原子で52.5%の重水素の組込み）、少なくとも4000（60%の重水素の組込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素の組込み）、少なくとも5000（75%の重水素の組込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素の組込み）、少なくとも6000（90%の重水素の組込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素の組込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素の組込み）、少なくとも6600（99%の重水素の組込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素の組込み）の、同位体濃縮係数を有する。

40

【0074】

本発明による医薬的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体により置換され得

50

るもの、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOを含む。

【0075】

本発明の化合物、即ち、水素結合の供与体および／または受容体として作用することが可能な基を含有する式 (I) の化合物は、適切な共結晶形成剤を用いて共結晶を形成することも可能である。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって、式 (I) の化合物から調製されてもよい。そのような手順には、粉碎、加熱、共昇華、共融解、または結晶化条件下での溶液中での式 (I) の化合物と共結晶形成剤との接触、およびそれによって形成された共結晶の単離が含まれる。適切な共結晶形成剤には、WO 2004/078163に記載されたものが含まれる。したがって、本発明はさらに、式 (I) の化合物を含む共結晶を提供する。

10

【0076】

本明細書で使用される「医薬的に許容される担体」という用語は、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、防腐剤、薬物安定化剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、および染料など、ならびにこれらの組合せであって、当業者に公知と考えられるものを含む（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329参照）。従来のどの担体も活性成分と不適合である場合を除き、その療法上または医薬組成物での使用が企図される。

【0077】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的もしくは医学的応答、例えば酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害を引き出す、あるいは症状を改善する、状態を緩和する、疾患進行を遅くするもしくは遅延させる、または疾患を予防するなどということになる、本発明の化合物の量を指す。非限定的な一実施形態では、「治療有効量」という用語は、対象に投与したときに、(1) (i) LTA4Hによって媒介されもしくは (ii) LTA4H活性に関連しもしくは (iii) LTA4Hの活性（正常または異常）によって特徴付けられた状態もしくは障害もしくは疾患を、少なくとも部分的に緩和し、阻害し、予防し、かつ／もしくは改善するのに有効な；または(2) LTA4Hの活性を低減しもしくは阻害するのに有効な；または(3) LTA4Hの発現を低減しもしくは阻害するのに有効な、本発明の化合物の量を指す。別の非限定的な実施形態では、「治療有効量」という用語は、細胞または組織または非細胞性生体材料または培地に投与したときに、LTA4Hの活性を少なくとも部分的に低減しもしくは阻害するのに有効な；またはLTA4Hの発現を部分的にもしくは完全に低減しもしくは阻害するのに有効な、本発明の化合物の量を指す。

20

30

【0078】

本明細書で使用される「対象」という用語は、動物を指す。典型的には、動物は哺乳類である。対象は、例えば、霊長類（例えば、ヒト、オスまたはメス）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、および鳥なども指す。ある実施形態では、対象は霊長類である。さらに他の実施形態では、対象はヒトである。

【0079】

本明細書で使用される「阻害する (inhibit)」、「阻害 (inhibition)」、または「阻害している (inhibiting)」という用語は、所与の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の、低減もしくは抑制を指すか、または生物学的活性もしくはプロセスの基本的な活性の著しい低下を指す。

40

【0080】

本明細書で使用される、任意の疾患または障害を「治療する (treat)」、「治療している (treating)」、または「治療 (treatment)」という用語は、一実施形態では、疾患または障害を改善すること（即ち、疾患またはその臨床上的症状の少なくとも1つの発症を遅くしまたは阻止しまたは低減させること）を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療している」、または「治療」は、患者が識別できないと考えられるものも含めた少なくとも1つの物理パラメータを緩和しまたは改善することを指す。さらに別の実施

50

形態では、「治療する」、「治療している」、または「治療」は、疾患または障害を、物理学的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理パラメータの安定化）、またはその両方で、調節することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療している」、または「治療」は、疾患または障害の開始または発症または進行を予防または遅延させることを指す。

【0081】

本明細書で使用される、対象が治療の「必要がある」とは、そのような対象がそのような治療から生物学的に、医学的に、または生活の質において利益を得ると考えられる場合のことである。

【0082】

本明細書で使用される、本発明の文脈で（特に特許請求の範囲の文脈で）使用される「a」、「an」、「the」という用語、および同様の用語は、本明細書で他に指示しない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、単数形および複数形の両方を包含すると解釈される。

【0083】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書で他に指示しない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書に提示されるあらゆる例または例示的な言語（例えば、「～など」）の使用は、本発明をより良く明示するだけのものであり、これらの使用がない場合の特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲に対し、限定を加えるものではない。

【0084】

本発明の（1種または複数の）化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体として、または鏡像異性体について濃縮された状態で存在することができ、例えば、（R）、（S）、または（R，S）配置として存在することができ。ある実施形態では、各不斉原子は、（R）または（S）配置において、少なくとも50%の鏡像異性体過剰率、少なくとも60%の鏡像異性体過剰率、少なくとも70%の鏡像異性体過剰率、少なくとも80%の鏡像異性体過剰率、少なくとも90%の鏡像異性体過剰率、少なくとも95%の鏡像異性体過剰率、または少なくとも99%の鏡像異性体過剰率を有する。不飽和二重結合を持つ原子での置換基は、可能な場合、*cis* -（Z）または*trans* -（E）体として存在してもよい。

【0085】

したがって、本明細書で使用される本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体、またはこれらの混合物の1つの形をとることができ、例えば、実質的に純粋な幾何（*cis* または *trans*）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ化合物、またはこれらの混合物としてである。より明瞭にするために、「可能な異性体」という用語は、位置異性体を含まないものとする。

【0086】

得られた異性体の混合物はいずれも、構成成分の物理化学的相違に基づいて、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物に、例えばクロマトグラフィおよび／または分別結晶によって分離することができる。

【0087】

得られた最終生成物または中間体のラセミ化合物はいずれも、公知の方法によって、例えば、光学的に活性な酸または塩基で得られた、そのジアステレオマー塩の分離、および光学的に活性な酸性または塩基性化合物の遊離によって、光学対掌体に分割することができる。したがって詳細には、塩基性部分は、例えば光学的に活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O，O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、またはカンファー-10-スルホン酸で形成された塩の分別結晶によって、本発明の化合物をその光学的対掌体に分割するのに用いられてもよい。ラセミ生成物は、キラルクロマトグラフィ、例えばキラル固定相を使用した高圧液体クロマトグラフィ（HPLC：high pressure liquid chromatography）によって、分割することもできる。

【0088】

さらに本発明の化合物は、その塩も含め、その水和物の形で得ることもでき、その結晶化で使用する他の溶媒を含むことができる。本発明の化合物は、本質的にまたは設計によって、医薬的に許容される溶媒（水を含む）を用いて溶媒和物を形成してもよく；したがって本発明は、溶媒和および非溶媒和の両方の形を包含するものとする。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（その医薬的に許容される塩を含む）と1種または複数の溶媒分子との分子複合体を指す。そのような溶媒分子は、レシピエントに無害であることが公知の、薬剤の分野で一般に使用されているもの、例えば水およびエタノールなどである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0089】

本発明の化合物は、その塩、水和物、および溶媒和物も含め、本質的にまたは設計によって多形を形成してもよい。

【0090】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、経口投与、非経口投与、および直腸投与などの特定の投与経路に合わせて処方することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態（カプセル、錠剤、丸薬、顆粒、粉末、または坐薬を含むがこれらに限定するものではない）または液体形態（溶液、懸濁液、またはエマルジョンを含むがこれらに限定するものではない）に構成することができる。医薬組成物は、滅菌などの従来の薬剤操作に供することができ、かつ／または従来の不活性希釈剤、潤滑剤、もしくは緩衝剤、ならびに補助薬、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、および緩衝液などを含有することができる。

【0091】

典型的には、医薬組成物は、

- a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、および／またはグリシン；
 - b) 潤滑剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール；同様に錠剤向けに
 - c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および／またはポリビニルピロリドン；望む場合には
 - d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；ならびに／あるいは
 - e) 吸収剤、着色剤、香料、および甘味料
- と一緒に活性成分を含む錠剤またはゼラチンカプセルである。

【0092】

錠剤は、当技術分野で公知の方法により、被膜コーティングされていてもよくまたは腸溶コーティングされていてもよい。

【0093】

経口投与に適切な組成物には、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、またはシロップもしくはエリキシルの形をとる、有効量の本発明の化合物が含まれる。経口使用を目的とする組成物は、医薬組成物を製造するための、当技術分野で公知の任意の方法により調製され、そのような組成物は、薬剤として洗練されており味の良い調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤、および防腐剤からなる群から選択される1種または複数の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適切な、無毒性の医薬的に許容される賦形剤との混合物として、活性成分を含有していてもよい。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒および崩壊剤、例えばコーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン、またはアカシア；ならびに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、ま

10

20

30

40

50

たは公知の技法によりコーティングされることにより胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させ、それによって、より長い期間にわたる持続作用をもたらす。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を、用いることができる。経口使用向けの製剤は、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合されている、硬質ゼラチンカプセルとして、または活性成分が、水もしくは油媒体、例えば落花生油、液体パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されている、軟質ゼラチンカプセルとして、提示することができる。

【0094】

ある注射可能な組成物は、水性等張溶液または懸濁液であり、坐薬は、脂肪エマルジョンまたは懸濁液から有利に調製される。前記組成物は、滅菌されていてもよく、かつ／あるいは補助薬、例えば防腐、安定化、湿潤、もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を規制するための塩および／または緩衝液を、含有していてもよい。さらに、それらは、療法上価値がある他の物質を含有していてもよい。前記組成物は、従来の混合、造粒、またはコーティング法によりそれぞれ調製され、活性成分を約0.1～75%含有しまたは約1～50%を含有する。

【0095】

経皮適用に適切な組成物は、有効量の本発明の化合物を適切な担体と共に含む。経皮送達に適切な担体は、宿主の皮膚を通過するのを助けるための、吸収性の医薬的に許容される溶媒を含む。例えば経皮デバイスは、裏打ち部材と、任意選択で担体と共に化合物を含有するリザーバと、任意選択で、長期間にわたり制御された所定の速度で宿主の皮膚の化合物を送達する速度制御障壁と、デバイスを皮膚に固定する手段とを含む包帯の形をとる。

【0096】

例えば皮膚および眼への局所適用に適切な組成物は、水性溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル、または噴霧可能な製剤、例えばエアロゾルなどにより送達するためのものを含む。そのような局所送達系は、皮膚適用で、例えば皮膚癌の治療のため、例えばサンクリーム、ローション、およびスプレーなどでの予防の用途のために、特に適切なものとなる。したがって、それらは、当技術分野で周知の、化粧用も含め、局所的製剤に使用するのに特に適切である。そのような系は、可溶化剤、安定化剤、等張性増強剤、緩衝液、および防腐剤を含有していてもよい。

【0097】

本明細書で使用される局所適用は、吸入または鼻内適用に関するものであってもよい。それらは、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末（単独で、混合物として、例えばラクトースとの乾燥ブレンドとして、または例えばリン脂質との混合成分粒子として）の形で、または加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ、もしくはネブライザからのエアロゾルスプレーの提示の形で、適切な噴射剤を使用してまたは使用せずに、都合良く送達されてもよい。

【0098】

本発明はさらに、無水医薬組成物と、本発明の化合物を活性成分として含む剤形とを提供するが、それは水が、特定の化合物の崩壊を促進することがあるからである。

【0099】

本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有成分と、低水分または低湿度条件を使用して調製することができる。無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製され保存されてもよい。したがって無水組成物は、適切な処方キットに含めることができるように、水への曝露を防止することが公知の材料を使用して包装される。適切な包装の例には、気密封止箔、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリスターパック、およびストリップパックが含まれるが、これらに限定するものではない。

【0100】

本発明はさらに、活性成分としての本発明の化合物の分解速度を低減させる1種または

10

20

30

40

50

複数の薬剤を含む医薬組成物および剤形を提供する。本明細書で「安定化剤」と呼ばれる、そのような薬剤には、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤、または塩緩衝剤などが含まれるが、これらに限定するものではない。

【0101】

ヘテロアリールブタン酸誘導体を合成する方法

本発明の薬剤、例えば式(1)の定義による化合物は、反応スキームAの反応順序によって調製されてもよく、このスキームでは、式1のアミノ酸構成単位の合成が行われ、この構成単位は通常、市販の保護アミノ酸 Boc-Asp(OtBu)-OH を選択的に反応させることによって、または例えば -20°C などの低温の溶媒の存在下、還元剤、例えば NaBH_4 でカルボン酸基を活性化した後、得られる。出発材料の立体化学に応じ、(S)-または(R)-tert-ブチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシブタノエートが、式1のキラル構成単位として得られる。スキームA~Dにおける可変基は、実施形態1で提示される定義に対応する。さらに、「PG」という用語は、tert-ブチルオキシカルボニルまたはBocなどの保護基を示す。

10

【0102】

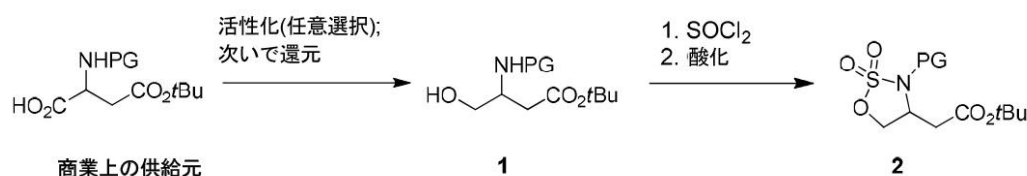
式1の構成単位は、適切な塩基、例えばイミダゾールの存在下、溶媒中で塩化チオニルと反応させてもよく、次いでこれを、典型的にはルテニウムハロゲン化物などの触媒の存在下で、過ヨウ素酸塩などの酸化剤とさらに反応させることにより、式2の環状構成単位が得られる。式2の環状構成単位は、やはり任意選択で、式1のキラル出発材料が用いられた場合にはキラル構成単位として得られる。

20

【0103】

【化6】

スキームA



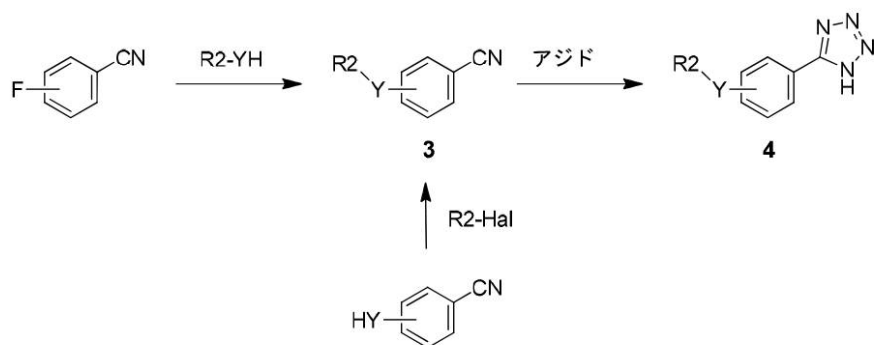
30

【0104】

本発明の化合物を合成するためのさらなる構成単位としては、ニトリル3と称するものが、式R2-Halの市販の基質および適切に置換されたベンズニトリル(Y=O)を、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下、溶媒、例えばDMF中で、必要な場合には高温で、例えば 100°C よりも高い温度で反応させることによって得ることが可能である。あるいはニトリル3は、市販のフルオロ置換ニトリルと市販の置換アルコール、例えばフェノールとを反応させることによって得てもよい。

【0105】

【化 7】

スキーム B

10

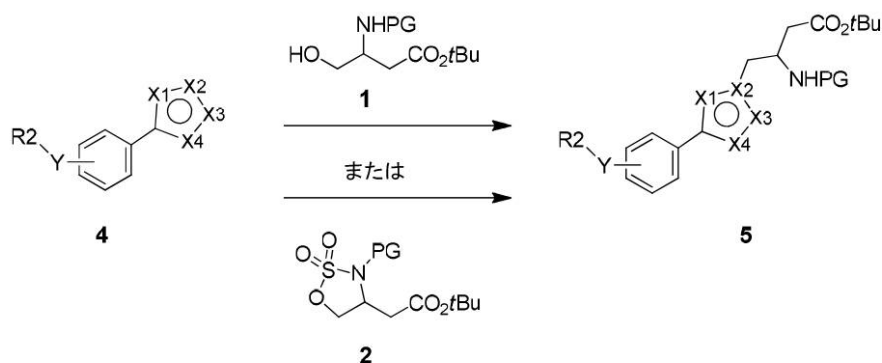
【0106】

次いでニトリル 3 を、アジド、例えばアジドトリメチルシランと、典型的には酸化ジブチルスズ (IV) などの触媒の存在下で反応させることにより、一般式 4 (スキーム B 参照) のテトラゾールが得られ、これを適切な求電子剤、典型的には一般式 1 のアルコールの活性化されたもの、例えばメシル化もしくはトシル化されているか、または別の形で、例えば Mitsunobu 条件下で *in-situ* において活性化されたものと反応させるか、あるいは一般式 2 の活性化環状構成単位と反応させることにより、一般式 5 (スキーム C) の中間体化合物が得られる。「t Bu」に加え、化合物 1、2、および 5 のエステル基のアルキル部分は、代替として、Bn、Me、もしくは Et、または別の適切な保護基であってもよい。

20

【0107】

【化 8】

スキーム C

30

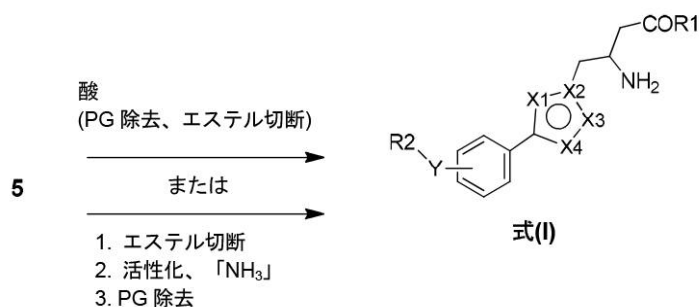
【0108】

次いで中間体化合物 5 を、典型的には酸もしくは塩基と、例えば塩酸もしくは TFA と、または例えば塩基としてのピペリジンと、通常は溶媒中で、例えばジオキサンまたはジクロロメタン中で反応させることによって、スキーム D により、R1 = OH の式 (I) の本発明の化合物が得られる。R1 = NH₂ の化合物を得るために、式 5 中のエステル基を切断することにより酸が得られ、次いでこれを活性化し、アンモニアまたはアンモニア均等物と反応させる。その後の、酸による処理は、式 (I) による、R1 = NH₂ のアミドをもたらす。

40

【0109】

【化 9】

スキーム D

10

【0110】

本発明の化合物を合成する代替経路

本発明の化合物を作製するための出発材料として用いられる構成単位または基質の性質に応じて、上記にて提示されたこの一般的反応順序から逸脱することも必要と考えられる。これらの逸脱については、実験セクションという表題の下記のセクションで詳細に記載する。

【実施例】

【0111】

20

略称：

2-MeTHF 2-メチルテトラヒドロフラン

Asp アスパラギン酸

aq 水性

BnまたはBzl ベンジル

Boc tert-ブチルオキシカルボニル

br ブロード

ブライン 飽和水性NaCl溶液

d 二重項

dd 二重項の二重項

30

DCM ジクロロメタン

DIAD アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DME 1, 2-ジメトキシエタン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EDC 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

ESI エレクトロスプレーイオン化

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

40

eq 当量

Ex (1つまたは複数の) 実施例

Fmoc フルオレニルメチルオキシカルボニル

Gln グルタミン

Glu グルタミン酸

h 時間

HATU 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]-ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

HOBt ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC 高性能液体クロマトグラフィ

50

i P r O H イソプロパノール
 i . v a c . 真空中で
 L C 液体クロマトグラフィ
 m 多重項／ミリ（文脈に応じて）
 M e O H メタノール
 m g ミリグラム
 m i n 分
 M S 質量分光法
 m L ミリリットル
 m m o l ミリモル
 m / z 質量と電荷との比
 N M R 核磁気共鳴
 p p m 百万分率
 q 四重項
 q u i n t 五重項
 r t 室温
 R t 保持時間
 s 一重項
 t 三重項

T B A F フッ化テトラブチルアンモニウム
 T B M E t e r t - ブチルメチルエーテル
 T B S t e r t - ブチルジメチルシリル
 t B u t e r t - ブチル
 T F A トリフルオロ酢酸
 T H F テトラヒドロフラン
 T L C 薄層クロマトグラフィ
 T o s トシル、p - トルオールスルホニル
 U P L C 超高性能液体クロマトグラフィ

【0112】

分析詳細

NMR：測定は、B r u k e r U l t r a s h i e l d（商標）400（400MHz）、B r u k e r U l t r a s h i e l d（商標）600（600MHz）、400MHz DRX B r u k e r C r y o P r o b e（400MHz）、または500MHz DRX B r u k e r C r y o P r o b e（500Hz）分光計で、内部標準としてトリメチルシランを使用してまたは使用せずに行った。化学シフト（ δ 値）は、テトラメチルシランに対するppm低磁場において記録し、スペクトル分割パターンは、一重項（s）、二重項（d）、三重項（t）、四重項（q）、五重項（q u i n t）、多重項、分離していないまたは重複するシグナル（m）、ブロードシグナル（b r）として示す。重水素化溶媒を、括弧内に示す。

【0113】

LC-MS：

UPLC-MS条件a：

システム：W a t e r s S Q検出器を備えたW a t e r s A c q u i t y U P L C。

カラム：A c q u i t y H S S T 3 1.8 μ m 2.1 $\times$ 50mm、カラム温度：60℃。

勾配：5から98%B 1.4分、A = 水 + 0.05%ギ酸 + 3.75mM酢酸アンモニウム、B = アセトニトリル + 0.04%ギ酸、流れ：1.0mL／分。

【0114】

UPLC-MS条件b：

システム：W a t e r s S Q 検出器を備えた W a t e r s A c q u i t y U P L C
。

カラム：A c q u i t y H S S T 3 1.8 μ m 2.1 $\times$ 50 mm、カラム温度：
60 $^{\circ}$ C。

勾配：5 から 98 % B 9.4 分、A = 水 + 0.05 % ギ酸 + 3.75 mM 酢酸アンモニ
ウム、B = アセトニトリル + 0.04 % ギ酸、流れ：1.0 mL / 分。

【0115】

H P L C 条件 c :

システム：MD-2015 検出器を備えた J a s c o L C-2000 シリーズ。

カラム：C h i r a c e l O Z 5 μ m 5 $\times$ 250 mm、カラム温度：室温。

85 % ヘプタン、15 % i P r O H + 0.05 % T F A、流れ：1 mL / 分。

10

【0116】

H P L C 条件 d :

システム：MD-2015 検出器を備えた J a s c o L C-2000 シリーズ。

カラム：C h i r a l p a k I C 5 μ m 5 $\times$ 250 mm、カラム温度：室温。

60 % ヘプタン、40 % E t O H + 0.1 % T F A、流れ：0.5 mL / 分。

【0117】

H P L C 条件 e :

システム：MD-2015 検出器を備えた J a s c o L C-2000 シリーズ。

カラム：C h i r a l p a k I C 5 μ m 5 $\times$ 250 mm、カラム温度：室温。

50 % ヘプタン、50 % E t O H + 0.1 % T F A、流れ：0.5 mL / 分。

20

【0118】

H P L C 条件 f :

システム：D A D 検出器を備えた A g i l e n t 1200 シリーズ。

カラム：C h i r a l p a k A D-H 5 μ m 4.6 $\times$ 250 mm、カラム温度：室
温。

60 % ヘプタン、40 % E t O H、流れ：0.7 mL / 分。

【0119】

H P L C 条件 g :

システム：MD-2015 検出器を備えた J a s c o L C-2000 シリーズ。

カラム：C h i r a l p a k I C 5 μ m 5 $\times$ 250 mm、カラム温度：室温。

85 % ヘプタン、12 % i P r O H、3 % E t O H + 0.1 % T F A、流れ：0.5 mL
/ 分。

30

【0120】

H P L C 条件 h :

システム：D A D 検出器を備えた A g i l e n t 1100 シリーズ。

カラム：C h i r a l p a k I C 5 μ m 5 $\times$ 250 mm、カラム温度：室温。

80 % ヘプタン、10 % E t O H、10 % M e O H + 0.1 % H N E t ₂ + 0.1 % T F
A、流れ：1.0 mL / 分。

【0121】

調製方法：

フラッシュクロマトグラフィシステム：

システム：T e l e d y n e I S C O、C o m b i F l a s h R f。

カラム：事前充填済み R e d i S e p R f カートリッジ。

サンプルは、典型的には I s o l u t e に吸着させた。

40

【0122】

これらの実施例で利用された全ての試薬、出発材料、および中間体は、商業上の供給元
から入手可能であったか、または当業者に公知の方法によって容易に調製された。

【0123】

アミノ酸由来の構成単位の合成

50

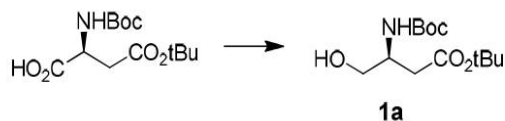
アルコール 1 a ~ 1 d を、J. Martinez et al, Tetrahedron Letters 1991, 32, 923-926 により報告されている方法に類似した方法によって調製した。

【0124】

(S) - t e r t - ブチル 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - ヒドロキシブタノエート (1 a)

【0125】

【化10】



10

B o c - L - A s p (O t B u) - O H (25.0 g、86.0 mmol) を D M E (86 mL) に溶かした冷溶液に、N - メチルモルホリン (10.1 mL、90.0 mmol) およびクロロギ酸イソブチル (12.2 mL、91.0 mmol) を、温度が - 10 °C よりも低く維持される速度で、続けて添加した。30分後、沈殿したN - メチルモルホリン塩酸塩を濾過によって除去し、D M E (25 mL) で洗浄し、濾液および洗液を、氷 - 塩浴に入れたフラスコ内で合わせた。N a B H ₄ (4.14 g、108 mmol) を水 (30 mL) に溶かした溶液を、ゆっくり添加し、その後、水 (70 mL) を添加したが、このとき温度を - 15 °C から - 30 °C の間で維持した。懸濁液を濾過し、水で完全に洗浄した。濾液を E t O A c (4 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン : E t O A c 1 : 0 から 1 : 1) で精製することにより、表題の化合物が濃厚な油として得られたが、これはゆっくりと凝固した。

20

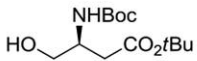
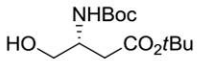
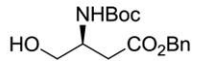
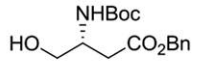
M / z = 276.2 [M + H] ⁺、保持時間 = 3.04 分 (U P L C - M S 条件 b)、保持時間 = 6.83 分 (H P L C 条件 g)、¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) δ = 5.22 (s, br, 1 H), 3.87-4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.39-2.63 (m, 2H), 1.35-1.54 (m, 18 H) ppm.

【0126】

アルコール 1 b ~ d を、アルコール 1 a と同様に調製した。

【0127】

【表 1】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
1a	 (S)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシブタノエート	上記参照	上記参照
1b	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシブタノエート	Boc-D-Asp(OtBu)-OH から出発	M/z = 276.1 [M+H] ⁺ , 保持時間=3.11 分 (UPLC-MS 条件 b)、保持時間=8.67 分 (HPLC 条件 g), ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 5.27 (s, br, 1H), 3.88-4.02 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.41-2.65 (m, 2H), 1.30-1.52 (m, 18H) ppm.
1c	 (S)-ベンジル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシブタノエート	Boc-L-Asp(OBzl)-OH から出発; 反応混合物を濾過することにより、固体生成物が得られ、これを水で完全に洗浄し、真空中で乾燥した。	M/z = 310.1 [M+H] ⁺ , 保持時間=3.39 分 (UPLC-MS 条件 b)、保持時間=6.33 分 (HPLC 条件 f), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ = 7.24-7.43 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.99 (dd, 1H), 3.41-3.61 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm.
1d	 (R)-ベンジル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシブタノエート	Boc-D-Asp(OBzl)-OH から出発; 反応混合物を濾過することにより、固体生成物が得られ、これを水で完全に洗浄し、真空中で乾燥した。	M/z = 310.4 [M+H] ⁺ , 保持時間=3.33 分 (UPLC-MS 条件 b)、保持時間=8.46 分 (HPLC 条件 f), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ = 7.26-7.41 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm.

【0128】

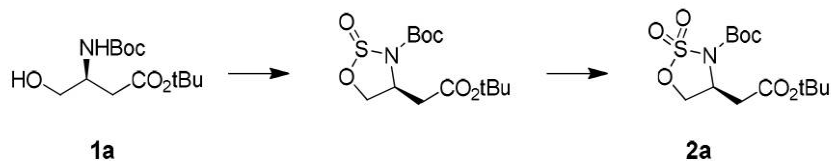
スルファミデート 2 a および 2 b を、A. G. Jamieson et al, Journal of the American Chemical Society 2009, 131, 7917-7927 により報告されている方法に類似した方法によって調製した。

【0129】

(S)-tert-ブチル 4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシド (2 a)

【0130】

【化 11】



ステップ 1: イミダゾール (16.0 g、235 mmol) を 2-MeTHF (150 mL) に溶かした溶液を、-78℃に冷却した結果、無色の懸濁液が得られた。塩化チオニル (4.29 mL、58.8 mmol) を 1 滴ずつ添加した。10 分後、(S)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシブタノエート (1 a、6.0 g、19.6 mmol) を 2-MeTHF (30 mL) に加えた

ものを、1滴ずつ添加した。冷却を解除し、RMを室温で2時間攪拌した後、Celite（商標）のパッド上で濾過した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、DCM（100 mL）と水（100 mL）との間で分配した。水相をDCM（2×50 mL）で抽出し、合わせた有機層をHCl水溶液（10%、20 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濃縮した。

【0131】

ステップ2：残留物をMeCN（100 mL）に溶解し、0℃に冷却し、固体RuCl₃・水和物（177 mg、0.784 mmol）およびNaIO₄（6.29 g、29.4 mmol）で少しずつ処理し、その後、水（50 mL）を1滴ずつ添加した。0℃で2時間攪拌後、反応混合物を、EtOAc（100 mL）と水（20 mL）との間で分配した。水相をEtOAc（2×50 mL）で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃（50 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄した。グレーの有機相を、無色透明になるまでCelite（商標）、Na₂SO₄、およびシリカのプラグ上で順次濾過した。全ての揮発性物質の真空中での除去することにより、表題の化合物2aが無色の固体として得られた。

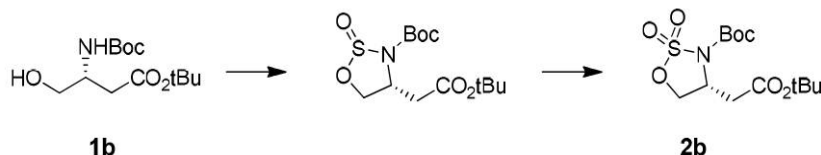
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.77 (dd, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H) 4.53 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

【0132】

(R)-tert-ブチル4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド(2b)

【0133】

【化12】



スルファミデート2bは、アルコール1bから出発して2aと同様に調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.78 (dd, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H) 4.52 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm.

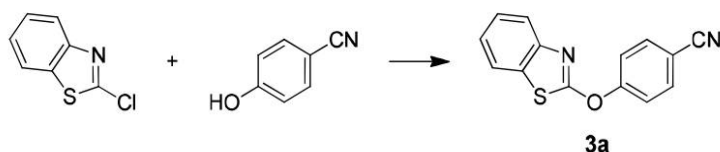
【0134】

ニトリル中間体の合成

4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)ベンズニトリル(3a)

【0135】

【化13】



4-ヒドロキシベンズニトリル（6.55 g、55.0 mmol）、2-クロロベンズチアゾール（6.51 mL、50.0 mmol）、およびK₂CO₃（7.60 g、55.0 mmol）をDMF（20 mL）に懸濁した懸濁液を、120℃に18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ヘプタン：EtOAc（1：1、300 mL）で希釈し、0.2 N NaOH（200 mL）、飽和Na₂CO₃（50 mL）、およびブライン（50 mL）で洗浄した。Na₂SO₄上での乾燥、濾過、および濃縮乾固により、粗製生成物が得られ、これを結晶化（ヘプタン：EtOAc）により精製することによって、所望のエーテル3aがベージュの固体として得られた。

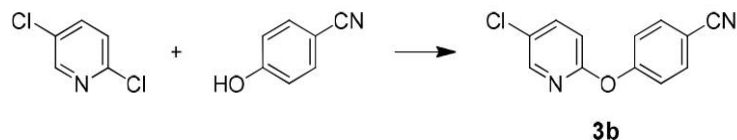
$M/z = 253.1$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 1.13 分 (UPLC-MS 条件 a)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7.98-8.05$ (m, 3H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H) ppm.

【0136】

4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (3b)

【0137】

【化14】



10

ニトリル 3b は、2,5-ジクロロピリジンおよび 4-ヒドロキシベンゾニトリルから出発してニトリル 3a と同様に調製し、MeOH で研和した後に、無色の固体として得られた。

$M/z = 230.9$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 1.07 分 (UPLC-MS 条件 a)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.26$ (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.24 (d, 1H) ppm.

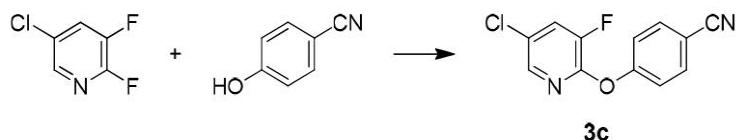
【0138】

4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル (3c)

20

【0139】

【化15】



ニトリル 3c は、90 °C の反応温度で、5-クロロ-2,3-ジフルオロピリジンおよび 4-ヒドロキシベンゾニトリルから出発してニトリル 3a と同様に調製した。表題の化合物は、副生成物を約 7 % 含有する無色の固体として得られたが、副生成物は次のステップに持ち越され、そこで除去した。

30

$M/z = 249.2$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 1.10 分 (UPLC-MS 条件 a)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.30$ (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.43 (d, 2H) ppm, ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) $\delta = -133.7$ (d, 1F) ppm.

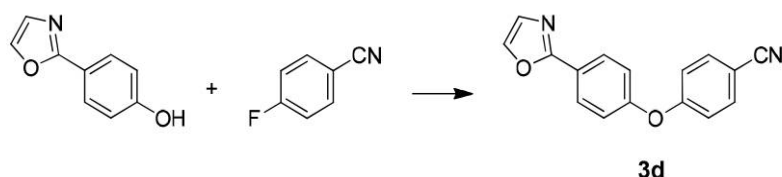
【0140】

4-((4-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)ベンゾニトリル (3d)

【0141】

【化16】

40



4-(オキサゾール-2-イル)フェノール (200 mg、1.24 mmol)、4-フルオロベンゾニトリル (301 mg、2.48 mmol)、および K_2CO_3 (515 mg、3.72 mmol) を、DMF (1.2 mL) に懸濁した懸濁液を、100 °C に 1

50

6 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、R P 1 8 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0. 1 % T F A、9 : 1 から 0 : 1 の水 : M e C N 中) で精製することにより、表題の化合物 3 d が無色の粉末として得られた。

M / z = 2 6 3. 1 [M + H]⁺、保持時間 = 1. 0 7 分 (U P L C - M S 条件 a)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.23 (d, 2H) ppm.

【 0 1 4 2 】

テトラゾール中間体の合成

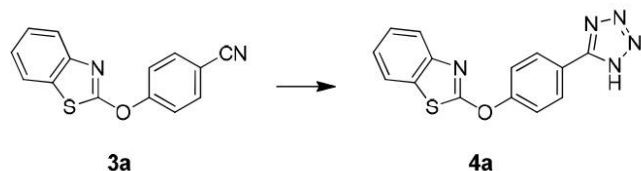
本発明の化合物は、典型的には、式 4 a ~ 式 4 o (反応スキーム B および C も参照) の中間体を介して合成した。下記において、これらの化合物は、通常、1 つの互変異性型、例えば 1 H - テトラゾール - 5 - イルとして示した。同様に、前記中間体の、対応する化学名は、1 つの互変異性型に関してのみ示したが、そのような互変異性体は、別の互変異性型、例えば 2 H - テトラゾール - 5 - イル互変異性体として存在していてもよい。したがって、任意の互変異性型が、1 つの特定の型のみが示された場合であっても、式 4 (4 a ~ 4 o) の中間体に包含され得る。

【 0 1 4 3 】

2 - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾ [d] チアゾ [d] チアゾール (4 a)

【 0 1 4 4 】

【 化 1 7 】



4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) ベンゾニトリル (3 a、1. 5 1 g、6. 0 0 m m o l) および酸化ジブチルスズ (I V) (0. 1 4 9 g、0. 6 0 0 m m o l) を、乾燥トルエン (9. 0 m L) に懸濁した懸濁液を、アルゴンでフラッシュした。アジドトリメチルシラン (1. 5 9 m L、1 2. 0 m m o l) を添加した後、バイアルを密閉し、1 1 0 ° C に 8 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、M e O H (5 m L) で処理し、真空中で濃縮した。M e C N (5 0 m L) およびペンタン (1 5 m L) で洗浄することにより、所望のテトラゾール 4 a がベージュの固体として得られた。

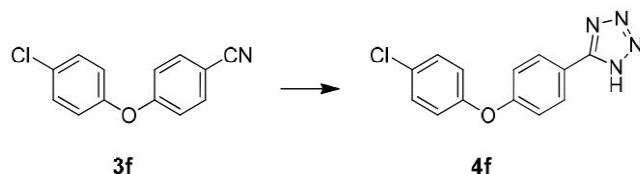
M / z = 2 9 6. 1 [M + H]⁺、保持時間 = 0. 9 1 分 (U P L C - M S 条件 a)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 16.6-17.3 (s, br, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.70-7.76 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H) ppm.

【 0 1 4 5 】

5 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 1 H - テトラゾール (4 f)

【 0 1 4 6 】

【 化 1 8 】



4 - (4 - クロロフェノキシ) ベンゾニトリル (3 f、1. 4 3 g、6. 2 3 m m o l) および酸化ジブチルスズ (I V) (0. 1 5 5 g、0. 6 2 3 m m o l) を乾燥トルエン (9. 0 m L) に懸濁した懸濁液を、アルゴンでフラッシュした。アジドトリメチルシラン (1. 6 5 m L、1 2. 5 m m o l) を添加した後、バイアルを密閉し、1 0 0 ° C に

17時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、MeOH (6 mL) で処理し、真空中で濃縮した。MeCN (15 mL) およびヘプタン (15 mL) による洗浄することにより、所望のテトラゾール4fが無色の固体として得られた。

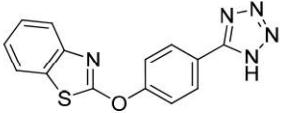
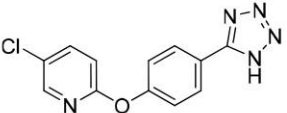
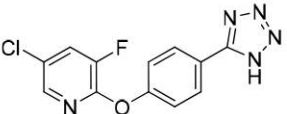
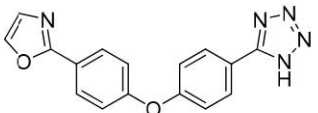
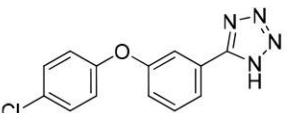
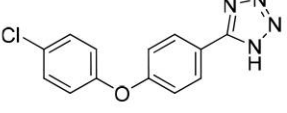
$M/z = 273.0$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 0.99分 (UPLC-MS条件a)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 16.8$ (s, br, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (d, 2H) ppm.

【0147】

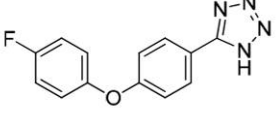
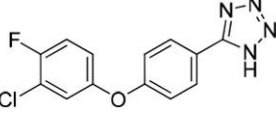
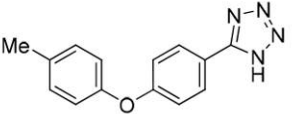
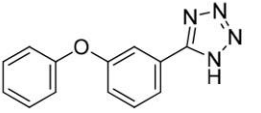
さらなるテトラゾール、例えばテトラゾール4b~jは、テトラゾール4aと同様に調製した。反応パラメータおよび分析内容 (化合物の特徴付け) を、以下の表に提示する。

【0148】

【表 2 - 1】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
4a	 2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)ベンゾ[d]チアゾール	上記参照	上記参照
4b	 2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-5-クロロピリジン	100°C、16 時間	M/z = 274.0 [M+H] ⁺ , 保持時間=0.85 分 (UPLC-MS 条件 a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 16.8 (s, br, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.22 (d, 1H) ppm.
4c	 2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)-5-クロロ-3-フルオロピリジン	100°C、18 時間	M/z = 292.1 [M+H] ⁺ , 保持時間=0.88 分 (UPLC-MS 条件 a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 16.8 (s, br, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.08-8.13 (m, 3H), 7.43 (d, 2H) ppm, ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ = -134.03 (s, 1F) ppm.
4d	 2-(4-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)オキサゾール	100°C、18 時間; RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中)	M/z = 306.1 [M+H] ⁺ , 保持時間=0.87 分 (UPLC-MS 条件 a)
4e	 5-(3-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-テトラゾール	100°C、18 時間; RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中)	M/z = 273.0 [M+H] ⁺ , 保持時間=0.99 分 (UPLC-MS 条件 a)
4f	 5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-テトラゾール	上記参照	上記参照

【表 2 - 2】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
4g	 5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-テトラゾール	100°C、16 時間	M/z = 257.1 [M+H] ⁺ , 保持時間=0.92 分 (UPLC-MS 条件 a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 16.9 (s, br, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 4H) ppm.
4h	 5-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-テトラゾール	90°C、20 時間; RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中)	M/z = 291.0 [M+H] ⁺ , 保持時間=0.99 分 (UPLC-MS 条件 a).
4i	 5-(4-(p-トリルオキシ)フェニル)-1H-テトラゾール	100°C、18 時間	M/z = 253.1 [M+H] ⁺ , 保持時間=1.00 分 (UPLC-MS 条件 a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 16.75 (s, br, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm.
4j	 5-(3-フェノキシフェニル)-1H-テトラゾール	100°C、18 時間; シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘプタン:EtOAc 1:0 から 1:1)	M/z = 239.1 [M+H] ⁺ , 保持時間=0.90 分 (UPLC-MS 条件 a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 16.95 (s, br, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.12 (d, 2H) ppm.

10

20

30

【0150】

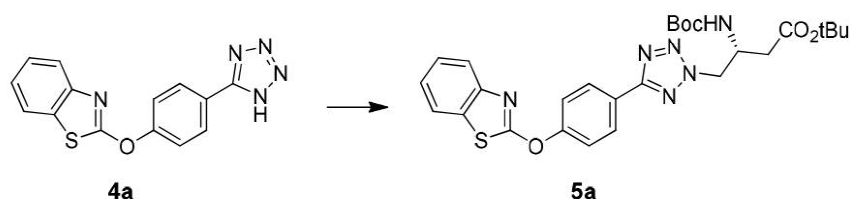
置換テトラゾール中間体の合成

方法 A :

(R) -tert-ブチル 4 - (5 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルオキシ) フェニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブタノエート (5 a)

【0151】

【化 1 9】



40

トリフェニルホスフィン (3 . 6 7 g 、 1 4 . 0 m m o l) および D I A D (1 . 7 0 m L 、 8 . 7 5 m m o l) を T H F (1 0 m L) に溶かした溶液を、0 °C に冷却した後、2 - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾ [d] チアゾール (4 a 、 2 . 0 7 g 、 7 . 0 0 m m o l) および (R) - tert-ブチル 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - ヒドロキシブタノエート (1 b 、 2 . 1 2 g 、 7 . 7 0 m m o l) を T H F (1 0 m L) に加えた攪拌懸濁液に、ゆっくりと移した。室温で 1 時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗製生成物を、R P 1 8 シリカ上でのフラ

50

ッシュカラムクロマトグラフィ（0.1% TFA、9:1から0:1の水:MeCN中）で精製することにより、表題の化合物5aがオレンジ色の油として得られた。

$M/z = 553.3$ $[M+H]^+$ 、保持時間=6.28分（UPLC-MS条件b）、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.17$ (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.41-2.54 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (s, 9H) ppm.

【0152】

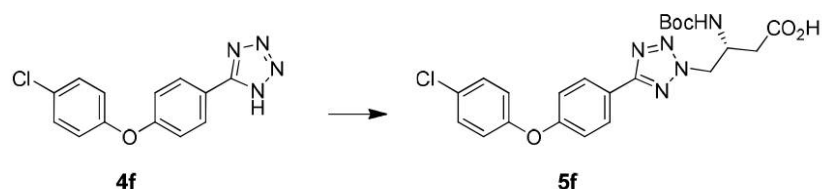
方法B:

(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸(5f)

10

【0153】

【化20】



トリフェニルホスフィン(5.77g、22.0mmol)およびDIAD(2.67mL、13.8mmol)を2-MeTHF(20mL)に溶かした溶液を、0℃に冷却した後、5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-テトラゾール(4f、3.00g、11.0mmol)および(R)-ベンジル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ヒドロキシブタノエート(1d、3.74g、12.1mmol)を2-MeTHF(20mL)に加えた攪拌懸濁液に、ゆっくりと移した。室温で30分後、2N NaOH(45.8mL、92mmol)を添加し、得られた懸濁液を80℃に30分間加熱した。反応混合物を、ヘプタン:EtOAc(1:1、400mL)で希釈し、1N NaOH(9×100mL)で抽出した。合わせた水性抽出物を、濃HClを使用してpH=3に慎重に酸性化し、EtOAc(3×150mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を結晶化(ヘプタン:EtOAc)により精製して、所望の酸5fを無色の固体として得た。

20

30

$M/z = 474.2$ $[M+H]^+$ 、保持時間=5.09分（UPLC-MS条件b）、保持時間=8.51分（HPLC条件c）、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.4$ (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 1.24 (s, 9H) ppm.

【0154】

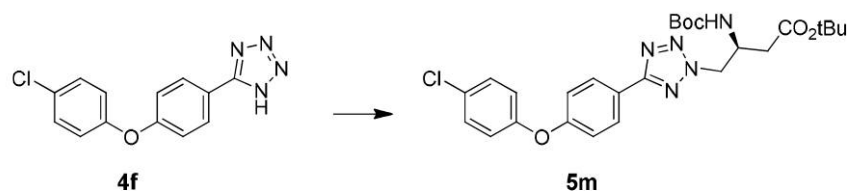
方法C:

(S)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート(5m)

40

【0155】

【化 2 1】



5-（4-（4-クロロフェノキシ）フェニル）-1H-テトラゾール（4f、200 mg、0.733 mmol）および（S）-tert-ブチル4-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド（2a、330 mg、0.880 mmol）をDMF（5 mL）に溶かした溶液を、DIPEA（0.384 mL、2.20 mmol）で処理し、室温で18時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ（0.1% TFA、9：1から0：1の水：MeCN中）で精製することにより、表題の化合物5mが無色の半固体として得られた。

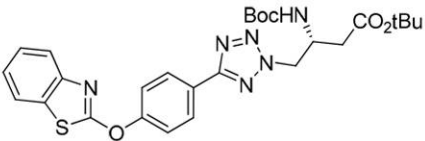
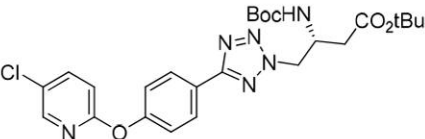
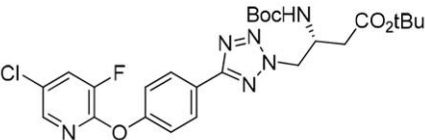
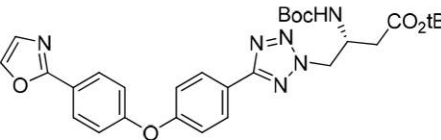
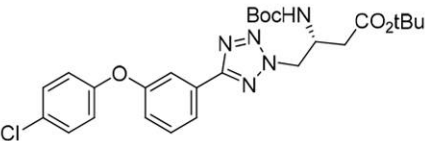
$M/z = 530.2$ $[M+H]^+$ 、保持時間=6.69分（UPLC-MS条件b）、 1H NMR（400 MHz, MeOD- d_4 ） $\delta = 8.13$ （d, 2H）, 7.42（d, 2H）, 7.15（d, 2H）, 7.08（d, 2H）, 4.89（dd, 1H）, 4.76（dd, 1H）, 4.45-4.53（m, 1H）, 2.67（dd, 1H）, 2.53（dd, 1H）, 1.49（s, 9H）, 1.34（s, 9H） ppm.

【0156】

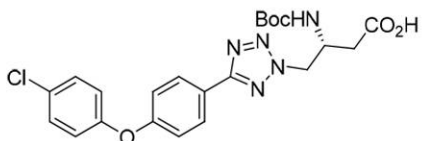
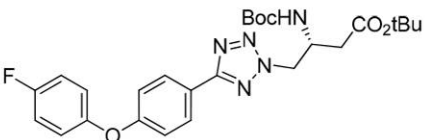
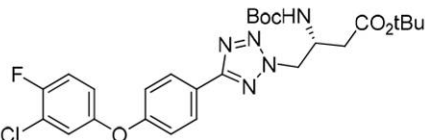
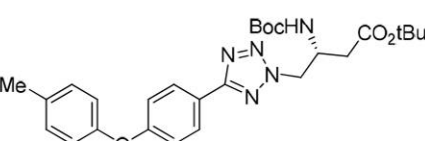
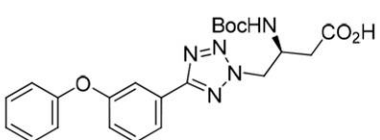
アルキル化生成物5b～lを、5a、5f、または5mと同様に調製した。

【0157】

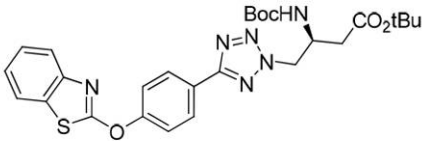
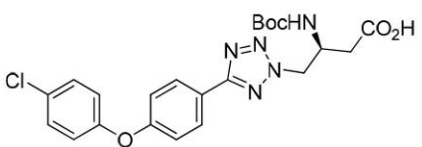
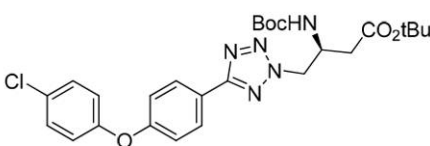
【表 3 - 1】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
5a	 (R)-tert-ブチル 4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート	方法 A、 上記参照	上記参照
5b	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 A	M/z = 531.1 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.39 分(UPLC-MS 条件 a)
5c	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 A	M/z = 549.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.37 分(UPLC-MS 条件 a)
5d	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-オキサゾール-2-イル)フェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 A	M/z = 563.4 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.34 分(UPLC-MS 条件 a)
5e	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 A	M/z = 530.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.46 分(UPLC-MS 条件 a)

【表 3 - 2】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
5f	 (R)-3-((<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2<i>H</i>-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	方法 B、 上記参照	上記参照
5g	 (R)-<i>tert</i>-ブチル 3-((<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2<i>H</i>-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 A	M/z = 514.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.35 分(UPLC-MS 条件 a)
5h	 (R)-<i>tert</i>-ブチル 3-((<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2<i>H</i>-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 A	M/z = 548.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.44 分(UPLC-MS 条件 a)
5i	 (R)-<i>tert</i>-ブチル 3-((<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(<i>p</i>-トリルオキシ)フェニル)-2<i>H</i>-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 A	M/z = 510.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.43 分(UPLC-MS 条件 a)
5j	 (S)-3-((<i>tert</i>-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-フェノキシフェニル)-2<i>H</i>-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	方法 B、 アルコール 1c を使用し て;RP18 シリ カ上でのフラ ッシュカラム クロマトグラ フィ (0.1%TFA、 9:1 から 0:1 の 水:MeCN 中)	M/z = 440.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.12 分(UPLC-MS 条件 a)

【表 3 - 3】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
5k	 (S)-tert-ブチル 4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート	方法 A、 アルコール 1c を使用して	M/z = 553.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 6.31 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.17 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 9H) ppm.
5l	 (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	方法 B、 アルコール 1c を使用して	M/z = 474.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 5.00 分(UPLC-MS 条件 b)、保持時間 = 10.20 分(HPLC 条件 c), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.40 (s, br, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 1.25 (s, 9H) ppm.
5m	 (S)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 C、 上記参照	上記参照

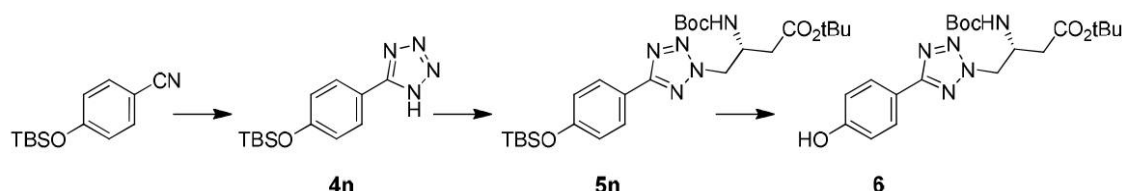
【0160】

フェノール 6 および 7 を介した置換テトラゾール中間体の合成

(R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート (6)

【0161】

【化 22】



ステップ A : 5-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-1H-テトラゾール (4n)

テトラゾール 4n は、テトラゾール 4a と同様に調製し、ヘプタン : EtOAc からの再結晶後に、無色の粉末として得られた。

M/z = 277.4 [M+H]⁺, 保持時間 = 1.18 分 (UPLC-MS 条件 a), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 16.42 (s, br, 1H), 7.71 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 0.73 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm.

【0162】

10

20

30

40

50

ステップB：(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート(5n)

アルキル化テトラゾール5nを、方法Aと同様に調製した。

M/z = 534.2 [M+H]⁺、保持時間 = 1.58分(UPLC-MS条件a)。

【0163】

ステップC：(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート(6)

(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート(5n、2.14g、4.00mmol)をTHF(10mL)に溶かした溶液を、0℃に冷却し、その後、TBAFをTHFに溶かした溶液(1N、4.40mL、4.40mmol)を1滴ずつ添加した。その温度で1時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗製生成物を、RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1から0:1の水:MeCN中)で精製することにより、表題の化合物6が無色の粉末として得られた。

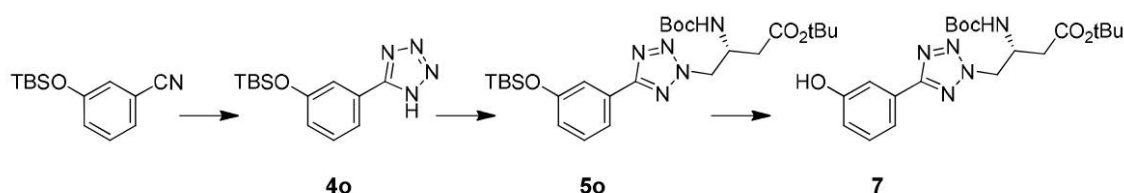
M/z = 420.4 [M+H]⁺、保持時間 = 1.07分(UPLC-MS条件a)、¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.95(s, 1H), 7.86(d, 2H), 6.98(d, 1H), 6.92(d, 2H), 4.75(dd, 1H), 4.59(dd, 1H), 4.20-4.35(m, 1H), 2.35-2.65(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.25(s, 9H) ppm.

【0164】

(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート(7)

【0165】

【化23】



ステップA：5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-1H-テトラゾール(4o)

テトラゾール4oは、テトラゾール4aと同様に調製し、シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘプタン:EtOAc 1:0から1:1)後に、無色の粉末として得られた。

M/z = 277.1 [M+H]⁺、保持時間 = 1.16分(UPLC-MS条件a)、¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ = 7.65(d, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.41(t, 1H), 7.03(d, 1H), 1.00(s, 9H), 0.23(s, 6H) ppm、テトラゾール-NHは検出されず。

【0166】

ステップB：(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート(5o)

アルキル化テトラゾール5oを、方法Aと同様に調製した。

M/z = 534.3 [M+H]⁺、保持時間 = 1.55分(UPLC-MS条件a)。

【0167】

ステップC：(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエ

ート (7)

フェノール7は、フェノール6と同様に調製し、無色の粉末として得られた。

$M/z = 420$. $2 [M + NH_4]^+$ 、保持時間 = 1.07分 (UPLC-MS条件a)、 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 7.52-7.62$ (m, 2H), 7.28-7.36 (dd, 1H), 6.90-6.95 (dd, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.42-4.56 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (s, 9H) ppm.

【0168】

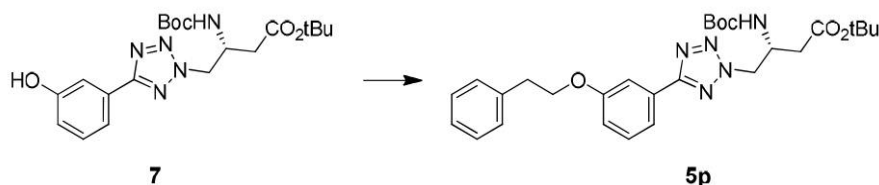
方法D:

(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-フェネトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート (5p)

10

【0169】

【化24】



20

(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート (7、80mg、0.191mmol)、2-フェニルエタノール (46 μ L、0.381mmol)、およびトリフェニルホスフィン (150mg、0.572mmol) を2-MeTHF (10mL) に溶かした溶液を、DIAD (111 μ L、0.572mmol) で処理し、室温で4時間攪拌した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0.1% TFA、9:1から0:1の水:MeCN中) で精製することによって、エーテル5pが無色の粘性油として得られた。

$M/z = 524$. $4 [M + H]^+$ 、保持時間 = 1.44分 (UPLC-MS条件a)。

30

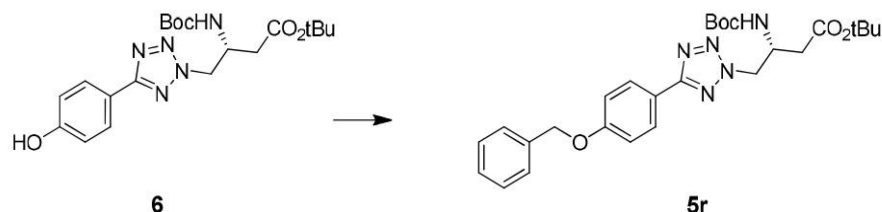
【0170】

方法E:

(R)-tert-ブチル4-(5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート (5r)

【0171】

【化25】



40

【0172】

(R)-tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート (6、90mg、0.215mmol)、臭化ベンジル (77 μ L、0.644mmol)、および K_2CO_3 (89mg、0.644mmol) をDMF (0.72mL) に懸濁した懸濁液を、65°Cで5時間攪拌した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、R

50

P 1 8 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ（0.1% TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中）で精製することにより、エーテル 5 r が黄色味がかった粘性油として得られた。

$M/z = 510.2$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 1.35 分（UPLC-MS 条件 a）。

【0173】

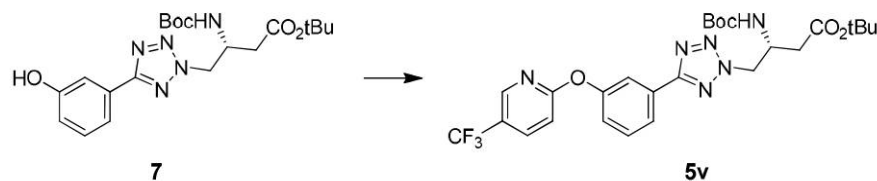
方法 F:

(R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート (5v)

【0174】

10

【化26】



(R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート (7、100 mg、0.238 mmol)、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (88 μ L、0.715 mmol)、および K_2CO_3 (99 mg、0.715 mmol) を DMF (0.8 mL) に懸濁した懸濁液を、65°C で 5 時間攪拌した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、RP 18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ（0.1% TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中）で精製することにより、エーテル 5 v が黄色味がかった粘性油として得られた。

20

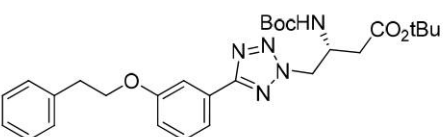
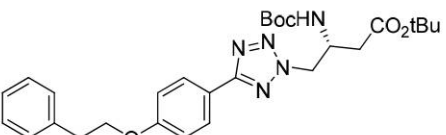
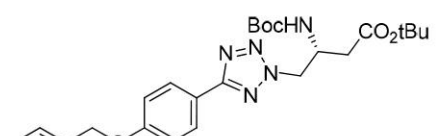
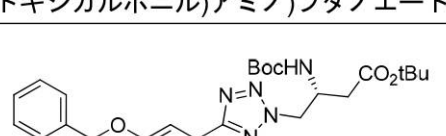
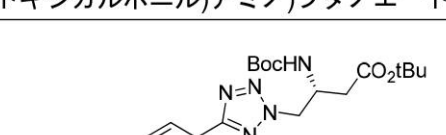
$M/z = 565.4$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 1.37 分（UPLC-MS 条件 a）。

【0175】

エーテル 5 q ~ y を、5 p、5 r、または 5 v と同様に調製した。

【0176】

【表 4 - 1】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
5p	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-フェネトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 D、上記参照	上記参照
5q	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-フェネトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 D	M/z = 524.4 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 1.41 分(UPLC-MS 条件 a)
5r	 (R)-tert-ブチル 4-(5-(4-(ベンジルオキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート	方法 E、上記参照	上記参照
5s	 (R)-tert-ブチル 4-(5-(3-(ベンジルオキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート	方法 E	M/z = 510.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 1.37 分(UPLC-MS 条件 a)
5t	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-ブトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 E、6 および臭化ブチルから	M/z = 476.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 1.39 分(UPLC-MS 条件 a)

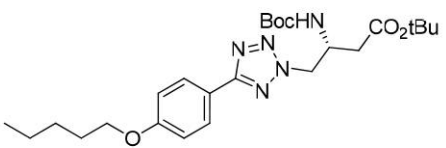
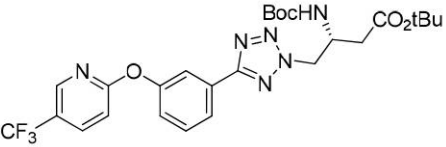
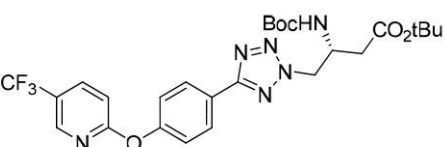
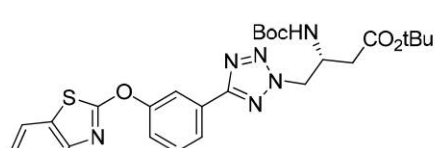
10

20

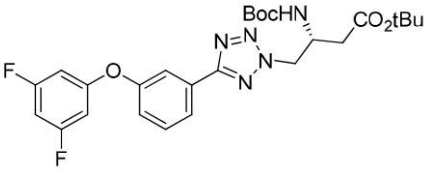
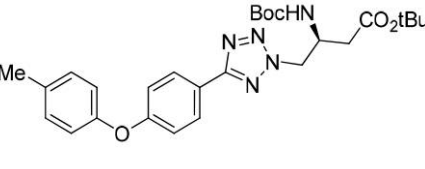
30

40

【表 4 - 2】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
5u	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 E、 6 および臭化ペンチルから、Cs ₂ CO ₃ を使用して	M/z = 490.4 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 1.49 分(UPLC-MS 条件 a)
5v	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 F、上記参照	上記参照
5w	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 F、 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-ピリジンおよび Cs ₂ CO ₃ を使用して、80°Cで	M/z = 565.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 1.38 分(UPLC-MS 条件 a)
5x	 (R)-tert-ブチル 4-(5-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート	方法 F、 80°Cで 22 時間	M/z = 553.4 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 1.41 分(UPLC-MS 条件 a)

【表 4 - 3】

	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
5y	 (R)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-4-(5-(3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 F、 1,3,5-トリフル オロベンゼン (8 当量)、 Cs ₂ CO ₃ を使用 して、70°Cで 22 時間	M/z = 532.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.41 分(UPLC-MS 条件 a)
5z	 (S)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-4-(5-(4-(p-トリルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート	方法 C、 4 時間、室温	M/z = 510.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 =1.42 分(UPLC-MS 条件 a), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.02 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.81 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 4.25- 4.35 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (s, 9H) ppm.

10

20

【0179】

実施例 1

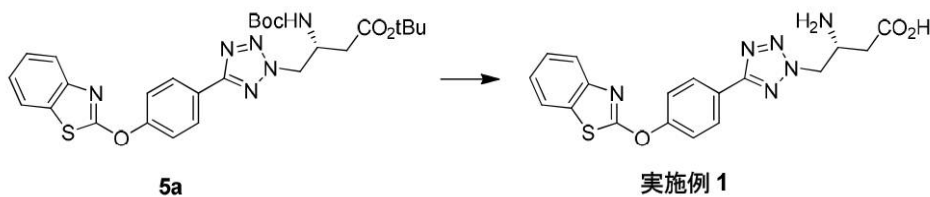
方法 G:

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸

【0180】

【化27】

30



(R)-tert-ブチル 4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタノエート (5a、414 mg、0.749 mmol) を、4N HCl をジオキサン (1.87 mL、7.49 mmol) に加えたものに溶かした溶液を、40°C に 3 時間加熱した。得られた懸濁液を濾過し、粗製生成物をアセトンで洗浄することにより、所望の生成物 (実施例 1) の塩酸塩が無色の固体として得られた。

M/z = 397.0 [M+H]⁺、保持時間 = 2.61 分 (UPLC-MS 条件 b)、保持時間 = 8.80 分 (HPLC 条件 e)、¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ = 8.31 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.16 (d, 2H), 4.29 (quint, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.79 (dd, 1H) ppm.

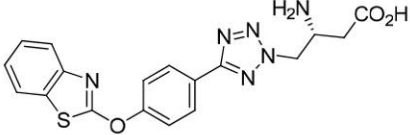
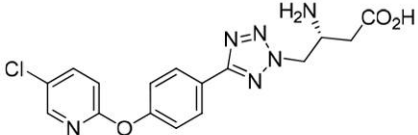
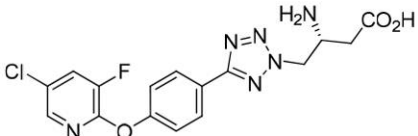
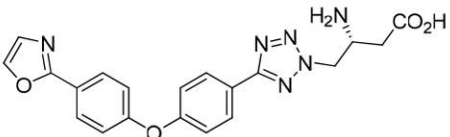
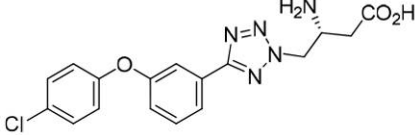
【0181】

実施例 (Ex.) 2 ~ 23 は、実施例 1 (方法 G) と同様に調製し、塩酸塩として得られた。

【0182】

50

【表 5 - 1】

Ex.	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
1	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	上記参照	上記参照
2	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸		M/z = 375.0 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.21 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.8 (s, br, 1H), 8.44 (s, br, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.00-4.28 (m, 1H), 2.81 (d, 2H) ppm.
3	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-((5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0.1%TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中);次いで TFA/HCl 塩交換	M/z = 393.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.44 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.7 (s, br, 1H), 8.5 (s, br, 3H), 8.29 (dd, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 5.09 (d, 2H), 4.09 (quint, 1H), 2.81 (d, 2H) ppm, ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ = -134.00 (d, 1F) ppm.
4	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸		M/z = 407.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.50 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.23 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 5.14 (d, 2H), 4.27 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm.
5	 (R)-3-アミノ-4-(5-(3-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸		M/z = 407.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.50 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.23 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 5.14 (d, 2H), 4.27 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm.

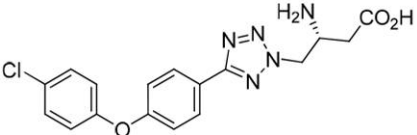
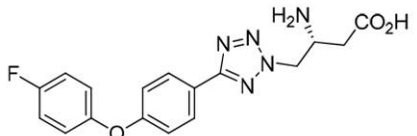
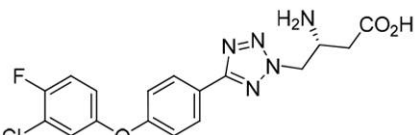
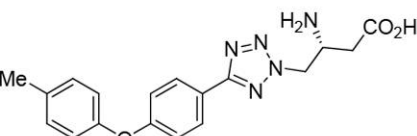
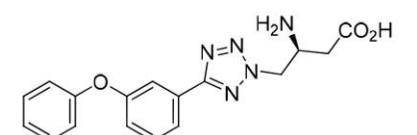
10

20

30

40

【表 5 - 2】

Ex.	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
6	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	カルボン酸 5f から;室温、4 時間	M/z = 374.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 =2.87 分(UPLC-MS 条件 b)、保持時間=8.84 分(HPLC 条件 d), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.16 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.26 (quint, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H) ppm.
7	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	室温、64 時間	M/z = 358.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 =2.48 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.15 (d, 2H), 7.10-7.20 (m, 6H), 5.14 (d, 2H), 4.28 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (d, 1H) ppm.
8	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	反応混合物を真空中で濃縮	M/z = 392.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 =3.02 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.20 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 5.15 (d, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.81 (d, 1H) ppm.
9	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(p-トリルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	室温、64 時間	M/z = 354.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 =2.82 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.13 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.28 (quint, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm.
10	 (S)-3-アミノ-4-(5-(3-フェノキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	カルボン酸 5j から: RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中);次いで TFA/HCl 塩交換	M/z = 340.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 =2.43 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 7.91 (d, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 5.12 (d, 2H), 4.24 (quint, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.75 (d, 1H) ppm.

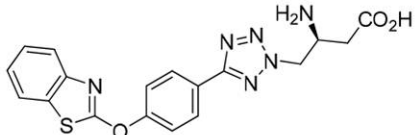
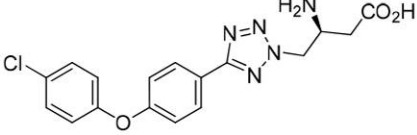
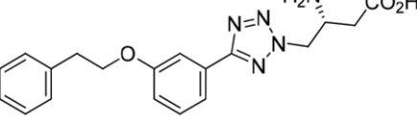
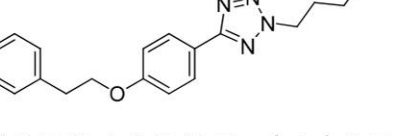
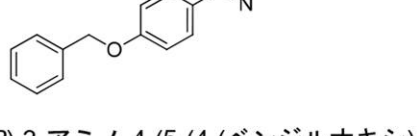
10

20

30

40

【表 5 - 3】

Ex.	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
11	 (S)-3-アミノ-4-(5-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	ジオキサン、アセトン、およびペンタンで洗浄	$M/z = 397.2 [M+H]^+$, 保持時間=2.66 分(UPLC-MS 条件 b)、保持時間=17.45 分(HPLC 条件 e), 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8.34$ (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 5.19 (d, 2H), 4.29 (quint, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H) ppm.
12	 (S)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	カルボン酸 5I から:室温、4 時間; またはエステル 5m から: 40°C、3 時間	$M/z = 374.2 [M+H]^+$, 保持時間=2.97 分(UPLC-MS 条件 b)、保持時間=10.67 分(HPLC 条件 d), 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8.16$ (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.13 (d, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H) ppm.
13	 (R)-3-アミノ-4-(5-(3-フェネトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	蒸発乾固、次いでアセトンおよびヘプタンで研和	$M/z = 368.2 [M+H]^+$, 保持時間=2.84 分(UPLC-MS 条件 b), 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 7.73$ (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.20-4.32 (m, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H) ppm.
14	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-フェネトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	蒸発乾固、次いでアセトンおよびヘプタンで研和	$M/z = 368.2 [M+H]^+$, 保持時間=2.75 分(UPLC-MS 条件 b), 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8.07$ (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 5.10 (d, 2H), 4.18-4.32 (m, 3H), 3.11 (t, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H) ppm.
15	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	ジオキサンで洗浄	$M/z = 354.2 [M+H]^+$, 保持時間=2.51 分(UPLC-MS 条件 b), 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 8.09$ (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.10 (d, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H) ppm.

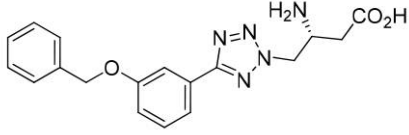
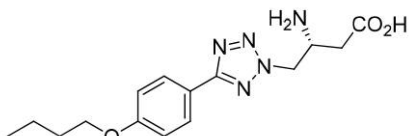
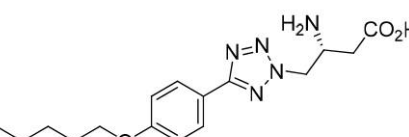
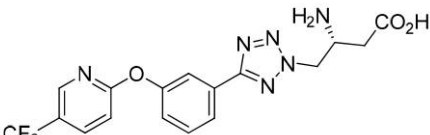
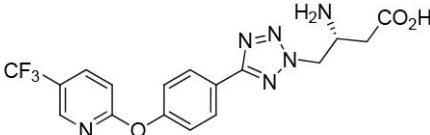
10

20

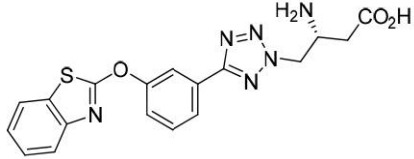
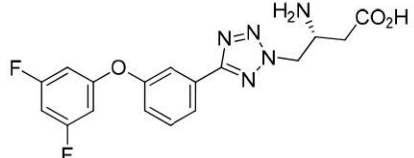
30

40

【表 5 - 4】

Ex.	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
16	 (R)-3-アミノ-4-(5-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	ジオキサンで洗浄	M/z = 354.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.50 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 7.79-7.81 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.16 (d, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm.
17	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-ブトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	蒸発乾固、次いでアセトンおよびヘプタンで研和	M/z = 320.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.43 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.07 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 5.10 (d, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 2.91 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.01 (t, 3H) ppm.
18	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(ペンチルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中);次いで TFA/HCl 塩交換	M/z = 334.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.99 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.6 (s, br, 3H), 8.00 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 5.04 (d, 2H), 4.02-4.12 (m, 3H), 2.79 (d, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.29-1.49 (m, 4H), 0.91 (t, 3H) ppm.
19	 (R)-3-アミノ-4-(5-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	蒸発乾固、次いでアセトンおよびヘプタンで研和	M/z = 409.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.50 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.44 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.14 (d, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H) ppm.
20	 (R)-3-アミノ-4-(5-(4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中);次いで TFA/HCl 塩交換	M/z = 409.1 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.59 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.14 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 5.15 (d, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H) ppm.

【表 5 - 5】

Ex.	構造および名称	反応パラメータ	分析内容
21	 (R)-3-アミノ-4-(5-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	蒸発乾固、次いでアセトンおよびヘプタンで研和	M/z = 397.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.62 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.15-8.23 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 5.17 (d, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H) ppm.
22	 (R)-3-アミノ-4-(5-(3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	蒸発乾固、次いでアセトンおよびヘプタンで研和	M/z = 376.3 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.69 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.05 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 6.76 (tt, 1H), 6.65 (dd, 2H), 5.15 (d, 2H), 4.23-4.33 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H) ppm.
23	 (S)-3-アミノ-4-(5-(4-(p-トリルオキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸	ジオキサン、アセトン、およびペンタンで洗浄	M/z = 354.2 [M+H] ⁺ , 保持時間 = 2.74 分(UPLC-MS 条件 b), ¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 8.13 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.14 (d, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm.

10

20

【0187】

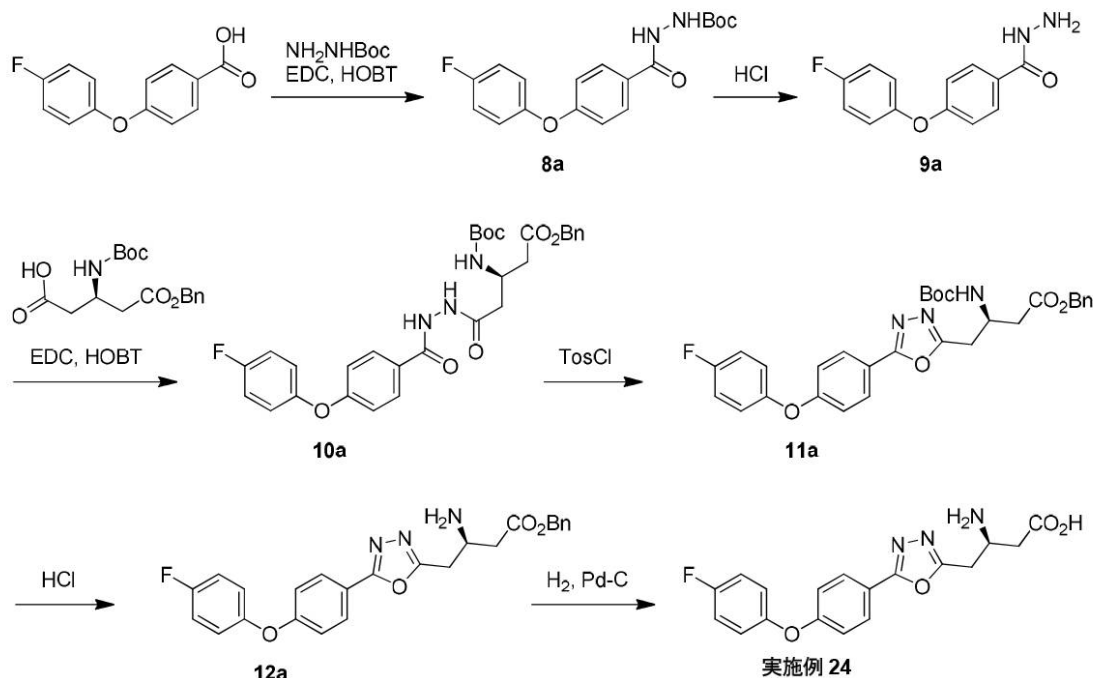
30

実施例 24

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸

【0188】

【化 28】



10

20

ステップ A: tert-ブチル 2- (4- (4-フルオロフェノキシ) ベンゾイル) ヒドラジンカルボキシレート (8a)

4- (4-フルオロフェノキシ) 安息香酸 (5.5 g、23.69 mmol)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (3.13 g、23.7 mmol)、HOBT (5.44 g、35.5 mmol)、Et₃N (4.92 mL、35.5 mmol)、および EDC×HCl (6.81 g、35.5 mmol) を、DCM (90 mL) に溶解した。褐色の反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水 (15 mL) と DCM (35 mL) との間で分配した。水層を DCM (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0~100% EtOAc、シクロヘキサン中) で精製した。精製された生成物を、ジエチルエーテルで研和し、無色の固体として得た。M/z = 345.2 [M-H]⁺、保持時間 = 1.03 分 (UPLC-MS 条件 a)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.13 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

30

【0189】

ステップ B: 4- (4-フルオロフェノキシ) ベンゾヒドラジド (9a)

HCl をジオキサンに加えたもの (4N、30.3 mL、121 mmol) を、tert-ブチル 2- (4- (4-フルオロフェノキシ) -ベンゾイル) ヒドラジンカルボキシレート (8a、2.80 g、8.08 mmol) に添加し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残留物を TBME で研和することにより、薄黄色の固体が得られた。M/z = 247.1 [M+H]⁺、保持時間 = 0.78 分 (UPLC-MS 条件 a)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.55 (br s, 1H), 10.43 (br s, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.32 (dd, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.07 (d, 2H) ppm.

40

【0190】

ステップ C: (R)-ベンジル 3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -5- (2- (4- (4-フルオロフェノキシ) ベンゾイル) ヒドラジニル) -5-オキソペンタノエート (10a)

4- (4-フルオロフェノキシ) ベンゾヒドラジド (9a、1.51 g、4.74 mmol)、(R)-5- (ベンジルオキシ) -3- ((tert-ブトキシカルボニル) ア

50

ミノ) - 5 - オキソペンタン酸 (1.6 g、4.74 mmol)、HOBT (0.944 g、6.17 mmol)、Et₃N (1.32 mL、9.49 mmol)、および EDC × HCl (1.36 g、7.11 mmol) を、DCM (18 mL) に溶解した。褐色の反応混合物を、室温で16時間撹拌した。次いで反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、水層を DCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を、シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0 ~ 70 % EtOAc、シクロヘキサン中) で精製することにより、無色の固体が得られた。

M/z = 566.2 [M+H]⁺、保持時間 = 1.16 分 (UPLC-MS 条件 a)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.27 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 7H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 5.08 (d, 2H), 4.21 (br m, 1H), 2.70-2.75 (dd, 1H), 2.37-2.55 (m, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

【0191】

ステップ D: (R) - ベンジル 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタノエート (11a)

(R) - ベンジル 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - (2 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゾイル) ヒドラジニル) - 5 - オキソペンタノエート (10a、2.10 g、3.71 mmol) および TosCl (0.779 g、4.08 mmol) を、DCM (35 mL) に溶解し、次いで Et₃N (0.772 mL、5.57 mmol) を 2 分以内に添加した。反応混合物を、室温で16時間撹拌させた。次いで反応混合物を、水で急冷し、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗製生成物を、シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0 ~ 50 % EtOAc、シクロヘキサン中) で精製することにより、11a が無色のフォームとして得られた。

M/z = 548.2 [M+H]⁺、保持時間 = 1.33 分 (UPLC-MS 条件 a)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.94 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.28 (br m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

【0192】

ステップ E: (R) - ベンジル 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタノエート (12a)

(R) - ベンジル 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタノエート (11a、1.50 g、2.74 mmol) を、4N HCl のジオキサン (13.7 mL、54.8 mmol) に溶解し、室温で1.5時間撹拌した。次いで反応混合物を、減圧下で蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで研和することにより、表題の化合物 12a が無色の固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

M/z = 448.3 [M+H]⁺、保持時間 = 0.95 分 (UPLC-MS 条件 a)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.43 (br s, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 7H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 3.40 (d, 1H), 2.96 (d, 1H) ppm.

【0193】

ステップ F: (R) - 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタン酸 (実施例 24)

(R) - ベンジル 3 - アミノ - 4 - (5 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ブタノエート (12a、200 mg、0.447 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、アルゴン中、10 % Pd/C (47.6 mg、0.045 mmol) が入っているフラスコに添加した。混合物を脱気し

10

20

30

40

50

、水素で3回フラッシュした。反応混合物を、水素の雰囲気中で3時間、室温で攪拌した。反応混合物を、セライトのプラグ上で濾過し、減圧下で蒸発させた。さらなる精製は必要としなかった。

$M/z = 358$. $2 [M+H]^+$ 、保持時間 = 0.71分 (UPLC-MS条件a)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.00$ (d, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.03-7.26 (m, 4H), 4.11 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.79 (d, 2H) ppm.

【0194】

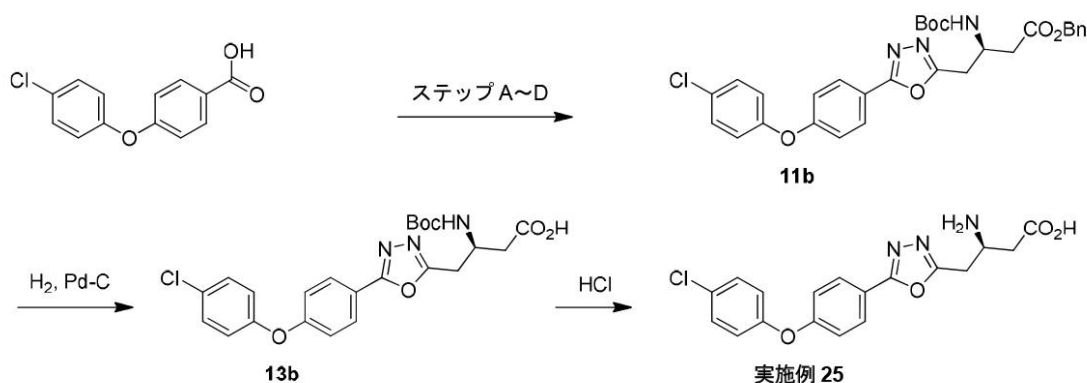
実施例25

(R)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸

10

【0195】

【化29】



20

ステップA~D: (R)-ベンジル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタノエート (11b)

この化合物は、市販の4-(4-クロロフェノキシ)安息香酸から出発して、化合物11aと同様に4ステップで合成した。

$M/z = 564$. $2 [M+H]^+$ 、保持時間 = 1.39分 (UPLC-MS条件a)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7.96$ (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.15-7.20 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.28 (br m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 2.7 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.

30

【0196】

ステップE: (R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸 (13b)

(R)-ベンジル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタノエート (11b、420mg、0.745mmol) をメタノール (8mL) に溶解し、アルゴン中で、10% Pd/C (79.0mg、0.074mmol) が入っているフラスコに添加した。混合物を脱気し、水素で3回フラッシュした。反応混合物を、水素の雰囲気中で3時間、室温で攪拌した。反応混合物を、セライトの패드上で濾過し、減圧下で蒸発させた。生成物13bを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

$M/z = 474$. $1 [M+H]^+$ 、保持時間 = 1.13分 (UPLC-MS条件a)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12.29$ (s, br, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.13-7.22 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 2H), 1.28 (s, 9H) ppm.

【0197】

ステップF: (R)-3-アミノ-4-(5-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸 (実施例25)

50

この化合物は、13bから、12aと同様に合成した。生成物を、シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ（メタノール：EtOAc 0：1から2：1）で精製し、したがって実施例25は、双性イオン性の塩として得られた。

$M/z = 374.1$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 0.78分（UPLC-MS条件a）、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.01$ (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.17-7.22 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (d, 2H) ppm.

【0198】

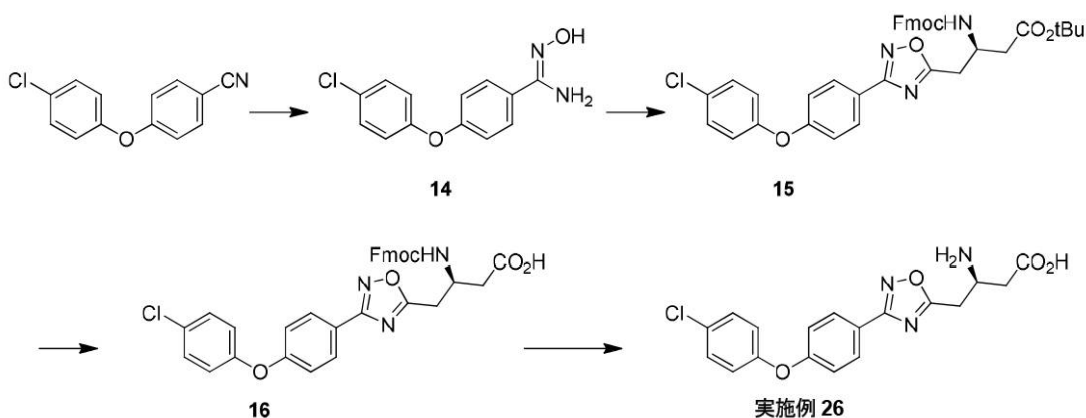
実施例26

(R)-3-アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸

10

【0199】

【化30】



20

ステップA：4-(4-クロロフェノキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (14)

4-(4-クロロフェノキシ)ベンゾニトリル (1.00 g、4.35 mmol) を EtOH (15 mL) に溶かした溶液を、ヒドロキシアミン (水中50%、1.03 mL、17.4 mmol) で処理し、1時間加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、還流 EtOH から再結晶することにより、所望の生成物 14 が無色の固体として得られた。

30

$M/z = 263.3$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 0.82分（UPLC-MS条件a）、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.60$ (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.80 (s, 2H) ppm.

【0200】

ステップB：(R)-tert-ブチル 3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタノエート (15)

Fmoc- β -Glu(OtBu)-OH (250 mg、0.588 mmol)、HATU (246 mg、0.646 mmol)、および DIPEA (0.205 mL、1.18 mmol) を、2-MeTHF (5 mL) に懸濁した懸濁液を、室温で1時間攪拌した。4-(4-クロロフェノキシ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (14、170 mg、0.646 mmol) を添加し、バイアルをキャップし、90°C に17時間加熱した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0.1% TFA、9：1から0：1の水：MeCN中) で精製することにより、オキサジアゾール 15 が薄黄色の粘性油として得られた。

40

$M/z = 652.1$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 1.56分（UPLC-MS条件a）。

【0201】

ステップC：(R)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキ

50

サジアゾール-5-イル)ブタン酸(16)

(R)-tert-ブチル3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタノエート(15、233mg、0.339mmol)をDCM(6mL)に溶かした溶液を、TFA(4mL)で処理し、室温で1時間保持した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1%TFA、9:1から0:1の水:MeCN中)で精製することにより、酸16が黄色のフォームとして得られた。

$M/z = 596.1$ [M+H]⁺、保持時間=1.36分(UPLC-MS条件a)。

【0202】

ステップD:(R)-3-アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸(実施例26)

(R)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸(16、205mg、0.344mmol)をDCM(10mL)に溶かした溶液を、ピペリジン(0.511mL、5.16mmol)で処理し、室温で3時間攪拌した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(890mg/Lの炭酸アンモニウム、9:1から0:1の水:MeCN中)で精製することにより、所望の生成物(実施例26)が無色の双性イオンとして得られた。

$M/z = 374.0$ [M+H]⁺、保持時間=3.14分(UPLC-MS条件b)、¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.03 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.41 (dd, 1H), 2.26 (dd, 1H) ppm.

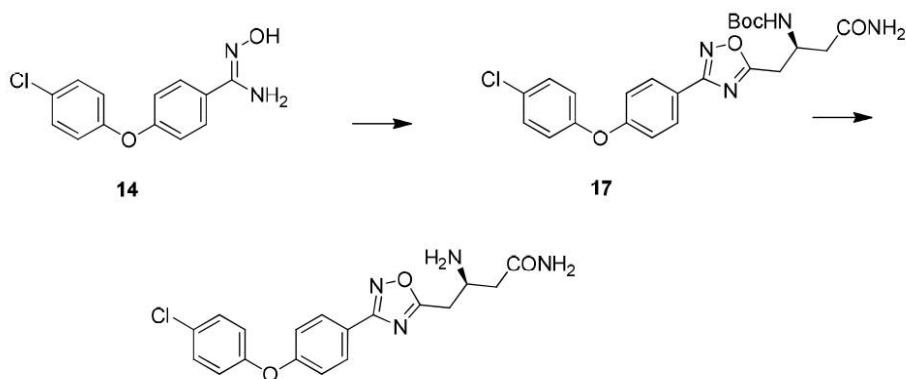
【0203】

実施例27

(R)-3-アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブタンアミド

【0204】

【化31】



実施例27

ステップA:(R)-tert-ブチル(4-アミノ-1-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-オキソブタン-2-イル)カルバメート(17)

この化合物は、14および市販のBoc- β -Gln-OHから、15と同様に合成した。

$M/z = 473.0$ [M+H]⁺、保持時間=1.17分(UPLC-MS条件a)。

【0205】

ステップB:(R)-3-アミノ-4-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)

10

20

30

40

50

) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ブタンアミド (実施例 27)

(R) - tert-ブチル (4-アミノ-1-(3-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-オキソブタン-2-イル)カルバメート (17、91.8 mg、0.194 mmol) を DCM (6 mL) および TFA (4 mL) に溶かした溶液を、室温で 1 時間攪拌した。全ての揮発性物質を真空中で除去し、残留物を、RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0.1% TFA、9:1 から 0:1 の水:MeCN 中) で精製した。生成物含有画分を、0.1 N HCl (4 mL) で処理し、真空中で濃縮した。残留物を、アセトン (2 mL) およびヘプタン (2 mL) で研和し、濾過によって回収することにより、実施例 27 の塩酸塩が無色の粉末として得られた。

$M/z = 373.1$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 2.68 分 (UPLC-MS 条件 b)、 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8.22$ (s, br, 3H), 8.05 (d, 2H), 7.69 (s, br, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.22 (s, br, 1H), 7.15-7.21 (m, 4H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.40 (d, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H) ppm.

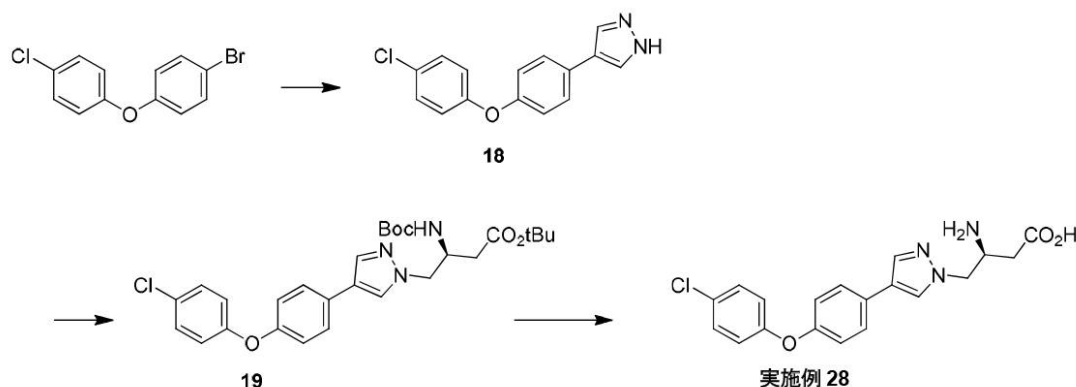
【0206】

実施例 28

(S) - 3-アミノ-4-(4-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸

【0207】

【化32】



ステップ B: 4-(4-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール (18)

1-ブロモ-4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼン (170 mg、0.600 mmol)、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (140 mg、0.719 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42.1 mg、0.060 mmol)、および水性 K₂CO₃ (2 N、0.749 mL、1.50 mmol) を n-プロパノール (5 mL) に懸濁した懸濁液を、マイクロ波で 100 °C に 90 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和 Na₂CO₃ (15 mL)、水 (15 mL)、およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。RP18 シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ (0.1% TFA、9:1 から 4:6 の水:MeCN 中) で精製することにより、ピラゾール 18 が無色の固体として得られた。

$M/z = 271.1$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 1.10 分 (UPLC-MS 条件 a)、 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) $\delta = 7.94$ (s, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.00 (d, 2H) ppm.

【0208】

ステップ C: (S) - tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタノエート (19)

10

20

30

40

50

4-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール(18、200mg、0.739mmol)を2-MeTHF(2.4mL)に溶かした溶液を、-78℃に冷却した。固体の水素化ナトリウム(鉱油中60%、35.5mg、0.813mmol)を添加し、その後、2a(305mg、0.813mmol)を2-MeTHF(1mL)に加えたものを添加した。反応混合物を、1時間かけて室温まで温めた。反応混合物を、0.1N HCl(20mL)とEtOAc(30mL)との間で分配した。水層を、EtOAc(3×30mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1% TFA、9:1から0:1の水:MeCN中)で精製することにより、表題の化合物19が黄色の固体として、次のステップに十分な純度(約70%)で得られた。

M/z = +529.2 [M+H]⁺、保持時間 = 1.45分(UPLC-MS条件a)。

【0209】

ステップD: (S)-3-アミノ-4-(4-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸(実施例28)

中間体19を、方法Gと同様に脱保護した。RP18シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィ(0.1% TFA、9:1から0:1の水:MeCN中)で精製することにより、所望の化合物が得られ、これを最少量のアセトンに懸濁し、HClをEt₂Oに加えたもの(2N、1mL、2mmol)で処理した。実施例28の塩酸塩は、濾過によって回収し、僅かに黄色味があった粉末として得られた。

M/z = 372.2 [M+H]⁺、保持時間 = 3.08分(UPLC-MS条件b)、¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.45-4.60 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H) ppm.

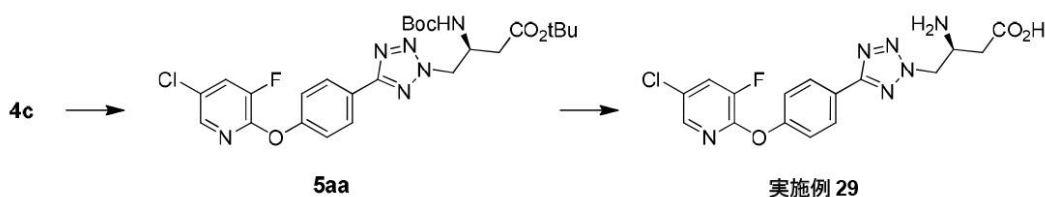
【0210】

実施例29

(S)-3-アミノ-4-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸

【0211】

【化33】



ステップA: (S)-tert-ブチル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタノエート(5aa)

中間体5aaは、方法Cと同様にテトラゾール4cから調製し、無色のフォームとして得られた。

M/z = 549.3 [M+H]⁺、保持時間 = 6.26分(UPLC-MS条件b)、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.28 (dd, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.09 (s, br, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.85 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 9H) ppm, ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ = -134.0 (d, 1F) ppm.

【0212】

ステップB: (S)-3-アミノ-4-(5-(4-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)ブタン酸(実施例29)

10

20

30

40

50

方法 G と同様の中間体 5 a a の脱保護により、実施例 29 の塩酸塩が無色の粉末として得られた。

$M/z = 393.1$ $[M+H]^+$ 、保持時間 = 2.47 分 (UPLC-MS 条件 b)、保持時間 = 14.85 分 (HPLC 条件 h)、 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8.24 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 5.17 (d, 2H), 4.25-4.34 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H) ppm, ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD- d_4) δ = -135.7 (d, 1F) ppm.

【0213】

生物学的パート

式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩は、価値ある薬理学的性質、例えば次のセクションで提示される試験で示されるように、例えば LTA4H に取り込まれやすい性質を示し、したがって、LTA4H に関連した療法に適応される。

【0214】

a) ヒト LTA4H 酵素アッセイ:

ロイコトリエン A4 ヒドロラーゼ (LTA4H) は、エポキシドのビニル性加水分解を触媒し、ロイコトリエン A4 (LTA4: leukotriene A4) を前炎症性メディエーター LTB4 にする。LTA4H は、ジーおよびトリペプチド基質、ならびにアミノ酸の色素産生 7-アミノ-4-メチルクマリン (AMC) 誘導体の加水分解を触媒することもできる。アルギニンの AMC 誘導体 (Arg-AMC) は、LTA4H の代用基質として使用することができ、AMC 放出後の蛍光強度をモニタすることによる酵素活性および化合物 I

【0215】

化合物試験では、化合物を、90% DMSO (10% 水) に溶かした 10 mM 原液として、マトリックス管に入れて納入する。これから、1:5 の希釈系列を、開始濃度 10 mM から 0.64 μ M に下がるまで調製する。酵素アッセイでは、化合物溶液 0.5 μ L を各ウェルに移し、アッセイ緩衝液 (50 mM Tris 緩衝液、pH 7.5、150 mM NaCl、10 mM CaCl₂) 24.5 μ L をウェルに添加し、その後、酵素溶液 (36 nM ヒト LTA4H、アッセイ緩衝液中) 25 μ L を添加する。酵素化合物混合物を、室温で 15 分間インキュベートした後に、50 mL の基質溶液を添加する。9 nM の最終酵素濃度で、Arg-AMC の K_M 値付近である 600 μ M の最終基質濃度が、選択される。基質を添加したら、すぐに蛍光読取り器にプレートを設置し、フィルタ設定 $\lambda_{励起} = 380$ nm および $\lambda_{放出} = 460$ nm を使用して、蛍光を 10 分ごとに、60 分間測定する。アッセイ緩衝液における様々な濃度 (0.00128 ~ 100 μ M) での AMC を、標準曲線として使用する。生データを、AMC 標準から計算された AMC 校正曲線を使用して、速度 (1 分当たりのモル数) に変換する。データを、非線形回帰を使用する GraphPad Prism (GraphPad software Inc.) で分析して、LTA4H 阻害剤の IC₅₀ 値を決定する。

【0216】

アッセイ構成により、化合物を最大限に検出可能な能力は約 2 ~ 3 nM である。したがって、理論的に 2 nM よりも低い IC₅₀ 値をもたらし得る能力を持つ化合物は、2 nM (= アッセイの、低い方のカットオフ) として与えられる。試験された化合物の能力を、表 1 に示す (少なくとも 3 つの測定値の平均値を示した)。

【0217】

b) ヒト全血アッセイ:

化合物について、ヒト全血アッセイ (hWB: human whole blood) で試験をして、それらがヒト細胞系内で LTB4 生合成を阻害する能力を試験する。このために、ボランティアからの静脈穿刺による新鮮な血液を、ヘパリン化バキュテナーに収集する。血液を、RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 培地により 1:3 に希釈し、200 μ L のアリコート を 96 ウェル丸底細胞培養プレートに移す。化合物試験のために、化合物は、90% DMSO に溶かした 10 mM 原液として、マトリックス管に入れて納入する。こ

れから、4倍連続希釈物を、開始濃度250 μMから2.45 μMに下がるまで調製する。化合物希釈物またはビヒクル4 μLを、血液200 μLに添加し、加湿されたインキュベーター内で、37℃で15分間インキュベートする。次いで血液に、10 μg/mlのカルシウムイオノフォアA23187 (Sigma) または等体積のDMSO (対照) で刺激を与え、加湿されたインキュベーター内で、37℃でさらに15分間インキュベートする。インキュベーションは、22℃、300gで10分間の遠心分離によって終了する。血漿上澄みを採取し、96ウェルプレートに移し、エイコサノイドの決定を、アッセイ緩衝液中1:20に希釈した後に製造業者のプロトコルに従ってELISA (Assay designs) により行う。データを、非線形回帰を使用するGraphPad Prism (GraphPad software Inc.) で分析して、LTA4H阻

10

【0218】

【表6】

表1

実施例番号	ArgAMC IC ₅₀ (nM)	hWB IC ₅₀ (nM)
1	2	227
2	3	252
3	3	166
4	3	141
5	3	396
6	2	63
7	3	122
8	3	282
9	2	402
10	4	214
11	2	156
12	3	119
13	2	86
14	3	78
15	2	81
16	3	165
17	4	183
18	4	156
19	3	273
20	5	270
21	5	209
22	8	294
23	2	173
24	3	282
25	3	382
26	3	126
27	10	218
28	3	728
29	2	167

20

30

40

【0219】

c) ネズミPDアッセイ:

LTA4H阻害剤化合物またはビヒクル対照 (30%PEG200 (70%)、5%グルコース) を、メスC57BL/6マウス (Charles River France) に対し、0.3 mg/kgの用量で経口 (per os) (p.o.) 適用する。化合物を適用してから3時間後、マウスの末梢から出血させ、血液をヘパリン化チューブに収集する。収集した血液をRPMI培地中で1:3に希釈し、96ウェル丸底細胞培養プレートに

50

添加し、 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ のカルシウムイオノフォアA23187 (Sigma) または等体積のDMSO (対照) で、加湿されたインキュベーター内で、 37°C で15分間インキュベートする。インキュベーションは、 22°C 、 300 g で10分間の遠心分離によって終了する。血漿上澄みを採取し、アッセイ緩衝液中で1:10に希釈し、96ウェルプレートに移して、エイコサノイドの決定を、製造業者のプロトコルに従ってELISA (Assay designs) により行う。ビヒクル対照と比較したLTB4放出の阻害パーセントを計算し、表2において試験された化合物に関して示す。(明瞭にするため：表2において数値が大きくなるほど、阻害は強力になる)

【0220】

【表7】

10

表2

実施例番号	PD 作用[%]LTB4 放出の阻害
1	-58
3	-60
4	-56
6	-78
7	-57
11	-70
12	-81
13	-55
14	-71
15	-49
16	-9
17	-47
23	-44
29	-43

20

【0221】

有用性

本発明の化合物は、特に、LTA4H活性の阻害剤であり、したがってLTA4Hの阻害によって典型的には改善する疾患および障害を治療するのに有用である。そのような疾患および状態には、炎症性および自己免疫障害と肺および気道の炎症を含めてもよい。

30

【0222】

したがって化合物は、下記の疾患または障害：急性または慢性の炎症、アナフィラキシー反応、アレルギー反応、アトピー性皮膚炎、乾癬、急性呼吸窮迫症候群、免疫複合体によって媒介される肺損傷および慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎、クローン病、および術後外傷を含む）、胃腸の潰瘍、好中球性皮膚症（壊疽性膿皮症、スイート症候群、重症のにきび、および好中球性蕁麻疹が含まれるが、これらに限定するものではない）、免疫複合体によって媒介される糸球体腎炎、自己免疫疾患（インスリン依存性糖尿病、多発性硬化症、リウマチ様関節炎、変形性関節症、および全身性エリテマトーデスを含む）、血管炎（皮膚血管炎、ベーチェット病、およびヘノッホ・シェーンライン紫斑病が含まれるが、これらに限定するものではない）、心臓血管障害（高血圧症、アテローム性動脈硬化症、動脈瘤、重症下肢虚血、末梢動脈閉塞性疾患、肺動脈高血圧症、およびレイノー症候群が含まれるが、これらに限定するものではない）、敗血症、関節痛を含めた炎症性および神経性疼痛、歯肉炎を含めた歯周病、耳感染症、片頭痛、良性前立腺過形成、シェーグレン・ラルソン症候群、ならびに癌（白血病およびリンパ腫、前立腺癌、乳癌、肺癌、悪性メラノーマ、腎癌、頭頸部腫瘍、ならびに大腸癌が含まれるが、これらに限定するものではない）の治療において有用であってもよい。

40

【0223】

本発明の化合物は、急性または慢性の炎症、特に自己炎症性障害、例えば無菌性好中球

50

炎症性障害、炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎およびクローン病を含む）、好中球性皮膚症（壊疽性膿皮症および重症のにきびを含む）、血管炎、リウマチ様関節炎、痛風、および心臓血管疾患の治療において特に有用である。

【0224】

併用

本発明の化合物は、1種または複数の他の療法薬と同時に、または前もしくは後に、投与されてもよい。本発明の化合物は、別個に、同じもしくは異なる投与経路によって、またはその他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に、投与されてもよい。

【0225】

本発明の化合物は、単独の活性成分として投与されてもよく、あるいは、例えば補助薬として他の薬物と併せて、例えば同種もしくは異種移植の急性もしくは慢性拒絶または炎症性もしくは自己免疫障害を治療または予防するための、免疫抑制剤もしくは免疫調節剤と併せて、または化学療法薬、例えば悪性細胞抗増殖薬と併せて投与されてもよい。

【0226】

例えば、本発明の化合物は、COX阻害剤、システイニル-ロイコトリエン受容体拮抗薬（モンテルカスト、プラナルカスト、ザフィルルカストを含む）、ロイコトリエンC₄シンターゼ（LT C₄S）阻害剤、スタチン、スルファサラジン、メサラミン、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンAまたはFK506；mTOR阻害剤、例えばラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、ビオリムスー7またはビオリムスー9；免疫抑制特性を有するアスコマイシン、例えばABT-281、ASM981；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオブレン；メトトレキセート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸または塩；ミコフェノール酸モフェチル；IL-1β阻害剤と併せて使用されてもよい。

【0227】

本明細書で利用される「同時投与（co-administration）」または「併用投与（combined administration）」などという用語は、1人の患者に対する、選択された療法薬の投与を包含することを意味し、薬剤が必ずしも同じ投与経路または同じ時間に投与される必要はない治療計画を含むものとする。

【0228】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、複数の活性成分の混合または併用から得られる生成物を意味し、活性成分の、固定された併用および固定されていない併用の両方を含む。「固定された併用」という用語は、活性成分、例えば式（I）の化合物および併用剤が共に、単一の実体または投薬量の形で同時に患者に投与されることを意味する。「固定されていない併用」という用語は、活性成分、例えば式（I）の化合物および併用剤が、共に、別個の実体として同時に、並行して、または順次、特定の時間制限なしに患者に投与されることを意味し、そのような投与は、患者の体内で、2種の化合物の療法上有効なレベルを達成する。後者はカクテル療法に、例えば3種以上の活性成分の投与にも適用される。

【0229】

一実施形態では、本発明は、式（I）の化合物と、少なくとも1種の他の療法薬とを、療法で同時に、別個に、または順次使用するための併用調製物として含む製品を提供する。一実施形態では、療法は、LTA4Hによって媒介された疾患または状態の治療である。併用調製物として提供される製品は、式（I）の化合物を含む組成物と、その他の（1種または複数の）療法薬とを一緒に同じ医薬組成物中に含むか、または式（I）の化合物と、その他の（1種または複数の）療法薬とを別個の形で、例えばキットの形で含む。

【0230】

一実施形態では、本発明は、式（I）の化合物と別の（1種または複数の）療法薬とを含む医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上述のように医薬的に許容される賦形剤を含んでいてもよい。

【0231】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本発明は、2種以上の別個の医薬組成物を含むキットであって、医薬組成物のうちの少なくとも1種が式(I)の化合物を含有する、キットを提供する。一実施形態では、キットは、容器、分割ボトル、または分割ホイルパッケージなど、前記組成物を別個に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤およびカプセルなどの包装に典型的には使用されるような、ブリスターパックである。

【0232】

本発明のキットは、種々の剤形、例えば経口および非経口用剤形を投与するために、別個の組成物を種々の投薬間隔で投与するために、または別個の組成物を互いに対して用量設定するために使用されてもよい。コンプライアンスを支援するために、本発明のキットは、典型的には投与の説明書を含む。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/067086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D231/12 A61K31/41 A61K31/415 A61K31/42 C07D401/12 C07D413/12 C07D417/12 C07D257/04 C07D271/10 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/002409 A2 (NITROMED INC [US]; BANDARAGE UPUL K [US]; EARL RICHARD A [US]; EZAWA M) 8 January 2004 (2004-01-08) claims 1-58 -----	1-15
A	EP 0 303 478 A1 (LILLY CO ELI [US]) 15 February 1989 (1989-02-15) claims 1-9 -----	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 February 2015		Date of mailing of the international search report 11/03/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herz, Claus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/067086

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004002409	A2	08-01-2004	
		AU 2003247622 A1	19-01-2004
		CA 2489428 A1	08-01-2004
		EP 1534683 A2	01-06-2005
		JP 2006501179 A	12-01-2006
		US 2004053985 A1	18-03-2004
		US 2006194861 A1	31-08-2006
		US 2009005350 A1	01-01-2009
		WO 2004002409 A2	08-01-2004

EP 0303478	A1	15-02-1989	
		AU 610218 B2	16-05-1991
		AU 2096788 A	16-02-1989
		CN 1031224 A	22-02-1989
		DE 3875030 D1	05-11-1992
		DE 3875030 T2	04-03-1993
		DK 449388 A	15-02-1989
		EP 0303478 A1	15-02-1989
		ES 2052730 T3	16-07-1994
		JP S6466174 A	13-03-1989
		NZ 225791 A	26-10-1990
		PH 26259 A	01-04-1992
		PT 88244 A	30-06-1989
		US 4820723 A	11-04-1989
		ZA 8805887 A	25-04-1990

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04	E
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
C 0 7 D 271/10 (2006.01)	C 0 7 D 271/10	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
C 0 7 D 271/06 (2006.01)	C 0 7 D 271/06	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	

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

- (72)発明者 ボルバック, ビルジット
 スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーセル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ
 ツォー バイオメド リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 マーカート, クリスティアン
 スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーセル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ
 ツォー バイオメド リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ミルツ, ウォフギヤング
 スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーセル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ
 ツォー バイオメド リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ローン, ティル
 スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーセル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ
 ツォー バイオメド リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC05 AC07 AD01 AE03 FA17 FB01 FC01
 4C063 AA01 BB08 CC47 CC52 CC62 DD12 DD47 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC62 BC69 BC71 BC82 GA07 GA08
 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA66 ZA89 ZA96 ZB11
 ZC20 ZC31