

(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2012-512178

(P2012-512178A)

(43) 公表日 平成24年5月31日(2012.5.31)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 261/14 (2006.01)	C07D 261/14	C S P	4C056
A61K 31/42 (2006.01)	A61K 31/42		4C063
A61P 19/04 (2006.01)	A61P 19/04		4C086
A61P 17/02 (2006.01)	A61P 17/02		
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 1/16		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-540973 (P2011-540973)	(71) 出願人	510209672 パンミラ ファーマシューティカルズ, エルエルシー. アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州 サンディエゴ スイート100 ウェイブルズ・ストリート 9535
(86) (22) 出願日	平成21年12月15日 (2009.12.15)	(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月27日 (2011.7.27)	(72) 発明者	ハッテンソン, ジョン, ハワード アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア州 ラホーヤ ヴィア・ズリタ 59 48
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/068106		
(87) 國際公開番号	W02010/077883		
(87) 國際公開日	平成22年7月8日 (2010.7.8)		
(31) 優先権主張番号	61/122,568		
(32) 優先日	平成20年12月15日 (2008.12.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】リゾホスファチジン酸受容体のアンタゴニスト

(57) 【要約】

本明細書には、リゾホスファチジン酸受容体アンタゴニストである化合物が記載されている。さらに、LPA依存またはLPA媒介の疾病および疾患を処置するために、本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物および薬物のほかに、このようなアンタゴニストを、単独で、および他の化合物と併用して用いる方法も記載されている。

【選択図】図1

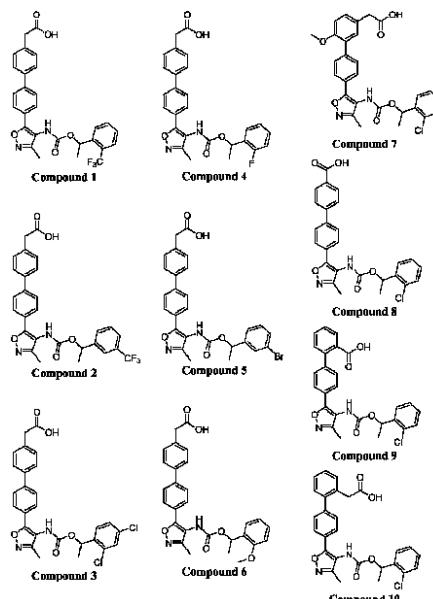


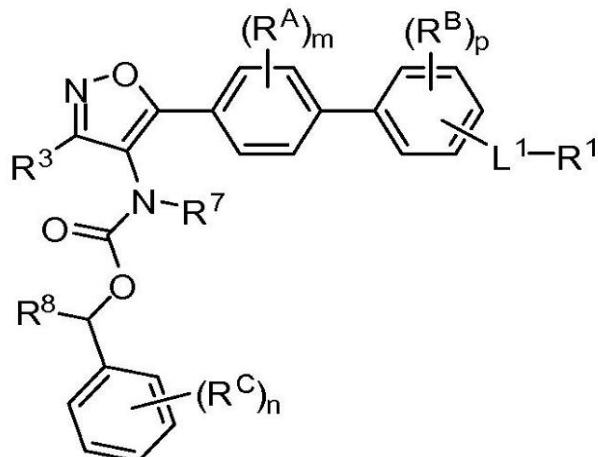
FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(Ⅰ)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する化合物であり；

【化1】



式(Ⅰ)

10

式中、

20

R^1 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{CN}$ 、テトラゾリル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ であり； R^{D} は、Hまたは $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ アルキルであり；

L^1 は、存在しないか、または $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキルであり；

R^3 は、H、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ シクロアルキル、または $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

R^7 は、Hまたは $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ アルキルであり；

R^8 は、H、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ アルキル、または $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ フルオロアルキルであり；

R^{10} は、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ フルオロアルキル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ シクロアルキル、または置換または非置換のフェニルであり；

各 R^{A} 、 R^{B} 、および R^{C} は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ フルオロアルコキシ、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ アルコキシ、および $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ ヘテロアルキルから独立して選択され；

m は、0、1、または2であり；

n は、0、1、または2であり；

p は、0、1、または2であることを特徴とする化合物。

30

【請求項 2】

R^1 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ であり；

R^3 は、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ アルキルであり；

R^7 は、Hであり；

R^{10} は、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキルまたは置換または非置換のフェニルであり；

各 R^{A} は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{OCH}_3$ から独立して選択され；

各 R^{B} は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{OCH}_3$ から独立して選択され；

各 R^{C} は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{OCH}_3$ から独立して選択され；

m は、0または1であり；

p は、0または1であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

40

【請求項 3】

R^1 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$ であり；

R^3 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり；

50

R^8 は、H、-CH₃または-CF₃であり；

R^D は、H、-CH₃または-CH₂CH₃であることを特徴とする請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R^1 は、-CO₂Hであり；

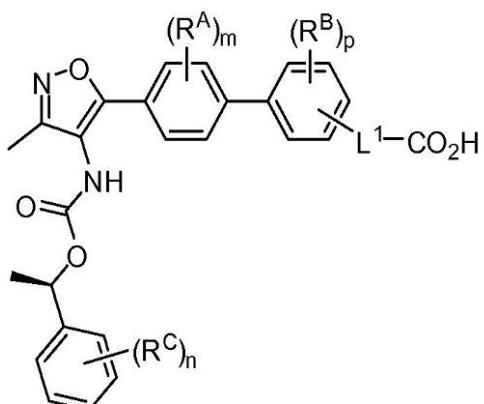
R^3 は、-CH₃であり；

R^8 は、-CH₃であり；

L^1 は、存在しないか、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂C(H₃))-、-C(CH₂CH₃)₂-、-CH₂CH(CH₃)-、または-CH₂C(CH₃)₂-であることを特徴とする請求項3記載の化合物。

【請求項5】

【化2】



10

20

であることを特徴とする請求項4記載の化合物。

【請求項6】

L^1 は、存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、または-C(CH₂CH₃)₂-であり；

各 R^C は、H、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OH、-OCF₃、および-OCH₃から独立して選択され；

m は、0であり；

n は、0、1、または2であり；

p は、0であることを特徴とする請求項5記載の化合物。

30

【請求項7】

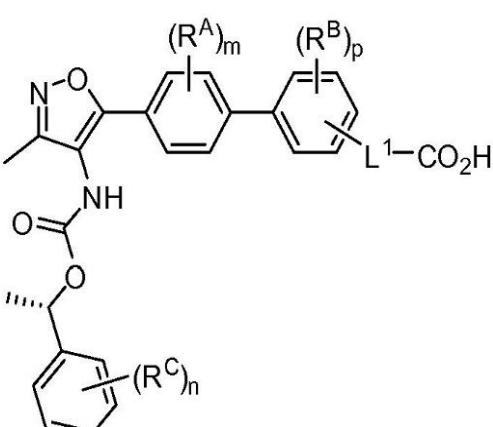
L^1 は、存在しないか、または-CH₂-であり；

各 R^C は、H、F、Cl、-CH₃、-CF₃、および-OHから独立して選択され；

n は、0、または1であることを特徴とする請求項6記載の化合物。

【請求項8】

【化3】



40

であることを特徴とする請求項4記載の化合物。

50

【請求項 9】

L^1 は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、または $-C(CH_2CH_3)_2-$ であり；

各 R^C は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され；

m は、0であり；

n は、0、1、または2であり；

p は、0であることを特徴とする請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

L^1 は、存在しないか、または $-CH_2-$ であり；

各 R^C は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OH$ から独立して選択され；

n は、0、または1であることを特徴とする請求項9記載の化合物。10

【請求項 11】

R^1 は、 $-C(=O)NHSO_2R^{10}$ であり；

R^3 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり；

R^8 は、H、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり；

R^{10} は、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項2記載の化合物。

【請求項 12】

(4' - {3 - メチル - 4 - [1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物1) ; (4' - {3 - メチル - 4 - [1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物2) ; (4' - {4 - [1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物3) ; (4' - {4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物4) ; (4' - {4 - [1 - (3 - プロモ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物5) ; (4' - {4 - [1 - (2 - メトキシ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物6) ; (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 6 - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 酢酸 (化合物7) ; 4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物8) ; 4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 2 - カルボン酸 (化合物9) ; (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 2 - イル) - 酢酸 (化合物10) ; (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物11) ; (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 3 - イル) - 酢酸 (化合物12) ; 3 - (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸 (化合物13) ; (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 6 - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - 酢酸 (化合物14) ; (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 4 - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - 酢酸 (化合物15) ; (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸メチルエステル (化合物16) ; 2 - (4' - {4 - [1 - (2 - クロ

10

20

30

40

50

アミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 40) ; (4' - {4 - [1 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 41) ; (4' - {4 - [1 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 42) ; {4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 3 - イル} - 酢酸 (化合物 43) ; 4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 44) ; {4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 2 - イル} - 酢酸 (化合物 45) ; {4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - o - トリル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸 (化合物 46) ; 2 - (4' - {4 - [(R, R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸 (化合物 47) ; 2 - (4' - {4 - [(R, S) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸 (化合物 48) ; (3' - クロロ - 4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 49) ; 2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 50) ; (2' - クロロ - 4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 51) ; (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 2' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 52) ; 4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 53) ; (4' - {4 - [(R) - 1 - (3, 5 - ジブロモ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 56) ; {4' - [3 - メチル - 4 - ((S) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸 (化合物 57) ; (4' - {4 - [(R) - 1 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 58) ; {4' - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸 (化合物 59) ; [5 - (4' - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル (化合物 61) ; [5 - (4' - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル (化合物 62) ; {3 - メチル - 5 - [4' - (2H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ビフェニル - 4 - イル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル (化合物 63) ; {3 - メチル - 5 - [4' - (2H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ビフェニル - 4 - イル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル (化合物 64) ; [5 - (4' - カルバムイミドイルメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル (化合物 65) ; {5 - [4' - (2 - アセチルアミノ - 2 - イミノ - エチル) - ビフェニル - 4 - イル] - 3 - メチル - 50

イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル (化合物 66) ; 2 - (2 - {4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル - ビフェニル - 4 - イル} - アセチルアミノ) - エタンスルホン酸 (化合物 67) から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

治療上有効な量の請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む医薬組成物。
。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 記載の医薬組成物であって、該医薬組成物は：

(a) 静脈注射、皮下注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、点眼投与または経耳投与のために精剤され；または、

(b) 錠剤、丸薬、カプセル剤、液剤、吸入剤、鼻腔用スプレー溶液、坐薬、懸濁剤、ゲル、コロイド剤、分散剤、懸濁剤、溶剤、エマルション、軟膏、ローション、点眼剤、または点耳剤である、ことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 5】

(a) 哺乳動物における、LPA の生理学的活性を阻害する方法；

(b) 哺乳動物における、LPA 依存または LPA 媒介の疾患または疾病を処置または予防するための方法；

(c) 哺乳動物における、器官または組織の線維症、瘢痕、肝臓病、皮膚疾患、癌、循環器疾患、呼吸器疾患または疾病、炎症性疾患、消化管疾患、腎疾患、尿路関連疾患、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿、膀胱疾患、動脈閉塞、脳梗塞、脳内出血、疼痛、末梢性ニューロパシー、または結合組織炎を処置または予防するための方法；または、

(d) 哺乳動物における、肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、腎臓線維症、急性腎臓損傷、慢性腎疾患、肝臓線維症、皮膚線維症、腸の線維症、乳癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、グリア芽腫、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸部癌、黒色腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病、癌性疼痛、腫瘍転移、移植臓器拒絶、強皮症、眼線維症、加齢黄斑変性症 (AMD)、糖尿病性網膜症、コラーゲン血管病、アテローム性動脈硬化、または神経障害性疼痛を処置または予防するための方法；

であって、治療上有効な量の請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年12月15日に出願の米国仮特許出願第 61 / 122,568 号（発明の名称「リゾホスファチジン酸受容体のアンタゴニスト」）の利益を主張するものであり、引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書には、化合物、およびそのような化合物の製造方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬物、および 1 以上のリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体に関連する疾患や障害、疾病を処置、予防または診断するための化合物の使用法が記載される。

【背景技術】

【0003】

リゾリン脂質は膜に由来する生物活性脂質メディエーターである。リゾリン脂質は、増殖、分化、生存、移動、付着、浸潤および発癌を含む基本的な細胞機能に影響する。これらの機能は、限定されないが、神経発生、血管形成、創傷治癒、線維症、免疫および発癌を含む多くの生物学的過程に影響を及ぼす。

【0004】

10

20

30

40

50

リゾホスファチジン酸（LPA）は、自己分泌型およびパラ分泌型で特定のGタンパク質共役受容体（GPCR）のセットを通して作用すると示されたリゾリン脂質である。その類似したGPCR（LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆）に結合するLPAは、細胞内シグナル伝達経路を活性化させ、様々な生物学的反応をもたらす。LPA受容体のアンタゴニストは、疾患や障害、または疾病に使用され、その中でLPAは役割を果たす。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

1つの態様において、本明細書には、リゾホスファチジン酸（LPA）の生理学的活性を阻害する式（I）の化合物が提供され、それ故、LPA受容体が関係する疾患など、LPAの生理学的活性の阻害が有用であり、その阻害が疾患の原因または病理に関係する、さもなければ、疾患の少なくとも1つの症状に関連する疾患の処置または予防のための薬物として有用である。関連する態様において、このような化合物は、疾患や疾病的処置に使用される異なった治療剤または治療法（例えば、放射線療法や外科手術など）の使用に伴う副作用、合併症、または有害事象の処置または予防のための薬物として有用である。

10

【0006】

1つの態様において、式（I）の化合物は、器官（肝臓、腎臓、肺、心臓など）の線維症、肝臓病（急性肝炎、慢性肝炎、肝臓線維症、肝硬変、門脈圧亢進症、再生不全、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝臓機能低下、肝血流障害など）、細胞増殖性疾患（癌（固体腫瘍、固体腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病、慢性リンパ性白血病（CLL）など）、および癌細の侵襲性の転移など）、炎症性疾患（乾癬、腎症、肺炎など）、消化管疾患（過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、異常胰液分泌など）、腎疾患、尿路関連疾患（良性前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に関連する症状、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路疾患（下部尿の閉塞症など）、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿など）、膵臓疾患、異常な血管形成に関連する疾患（動脈閉塞など）、強皮症、脳に関連する疾患（脳梗塞、脳内出血など）、神経障害性疼痛、末梢性ニューロパシーなど、眼疾患（加齢黄斑変性（AMD）、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、瘢痕性類天疱瘡、緑内障ろ過手術瘢痕など）の治療に有用である1つの態様において、式（I）の化合物は、線維症の疾患または疾病的処置において使用される。

20

【0007】

1つの態様において、本明細書には、式（I）の化合物、それらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグが記載される。式（I）の化合物はLPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、およびLPA₆から選択された少なくとも1つのLPA受容体のアンタゴニストである。1つの実施形態において、式（I）の化合物はLPA₁のアンタゴニストである。1つの実施形態において、式（I）の化合物はLPA₁および/またはLPA₃のアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物はLPA₁および/またはLPA₂のアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は他のLPA受容体に関連するLPA受容体1つに対する選択的アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、このような選択的アンタゴニストはLPA₁受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態において、このような選択的アンタゴニストはLPA₂受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態において、このような選択的アンタゴニストはLPA₃受容体に対して選択的である。

30

【0008】

式（I）の化合物は、LPAによる少なくとも1つのLPA受容体の活性化が、疾患、障害、または疾病的症状または悪化に寄与する疾患、障害、または疾病的処置に使用される。1つの態様において、本明細書に記述されている方法、化合物、医薬組成物、及び薬物は、LPA受容体のアンタゴニストを含む。1つの態様において、本明細書に記述されている方法、化合物、医薬組成物、及び薬物は、LPA₁、LPA₂、またはLPA₃のアンタゴニスト、またはそれらの組み合わせを含む。

40

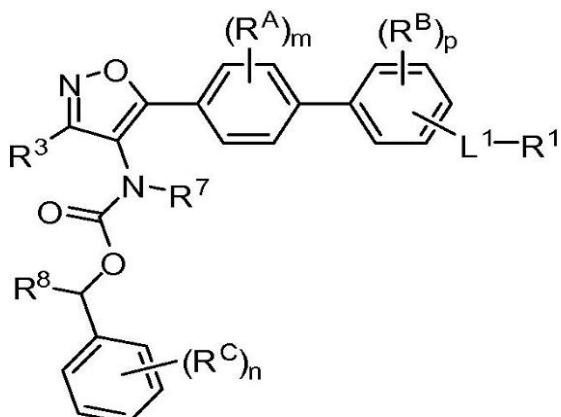
50

【0009】

1つの態様において、本明細書には、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0010】

【化1】



式(I)

10

【0011】

20

式中、

R¹は、-CO₂H、-CO₂R^D、-CN、テトラゾリル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR¹⁰、-C(=O)NHSO₂R¹⁰、または-C(=O)NHCH₂CH₂SO₃Hであり；

R^Dは、H、またはC₁-C₄アルキルであり；

L¹は、存在しないか、またはC₁-C₆アルキレンであり；

R³は、H、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルであり；

R⁷は、HまたはC₁-C₄アルキルであり；

R⁸は、H、C₁-C₄アルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルであり；

R¹⁰は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、または置換または非置換のフェニルであり；

各R^A、R^B、およびR^Cは、H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄フルオロアルコキシ、C₁-C₄アルコキシ、およびC₁-C₄ヘテロアルキルから独立して選択され；

mは、0、1、または2であり；nは、0、1、または2であり；pは、0、1、または2である。

30

【0012】

1つの態様において、表1、表2、表3、図1、図2、図3、図4、図5、図6および図7に示された化合物が提供される。

【0013】

40

式(I)の化合物は少なくとも1つのLPA受容体のアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物はLPA₁のアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物はLPA₂のアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物はLPA₃のアンタゴニストである。

【0014】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物の活性代謝物、互変異性体、溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、またはプロドラッグから選択された化合物が提示される。

【0015】

50

いくつかの実施形態において、治療上有効な量の式(I)の化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分も含む。

【0016】

いくつかの実施形態において、治療上有効な量の式(Ⅰ)の化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む医薬組成物が提供される。1つの態様において、医薬組成物は皮下注射、静脈注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、点眼投与または経耳投与のために製剤される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル剤、液剤、吸入剤、鼻腔用スプレー溶液、坐薬、懸濁剤、ゲル、コロイド剤、分散剤、懸濁剤、溶剤、エマルション、軟膏、ローション、点眼剤、または点耳剤である。

【0017】

いくつかの実施形態において、医薬組成物はさらに以下から選択された1つ以上の追加の治療的に活性な薬物を含む；コルチコステコイド、免疫抑制剤、バーム、抗ガン剤、抗炎症剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA₁阻害剤、ホスホリパーゼA₂阻害剤、およびリゾフォスフォリパーゼD(Lysophospholipase)阻害剤、オータキシン阻害剤、うっ血除去薬、抗ヒスタミン剤、ムコリチック、抗コリン薬、鎮咳薬、去痰剤、および-2アゴニスト。10

【0018】

いくつかの実施形態において、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を有するヒトに式(Ⅰ)の化合物を投与する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態において、ヒトは、式(Ⅰ)の化合物以外の1つ以上の追加の治療的に活性な薬物をすでに投与されている。いくつかの実施形態において、方法は、式(Ⅰ)の化合物以外の1つ以上の追加の治療的に活性な薬物を投与する工程をさらに含む。20

【0019】

いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物以外の1つ以上の追加の治療的に活性な薬物は以下から選択される；コルチコステコイド、免疫抑制剤、バーム、抗ガン剤、抗炎症剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA₁阻害剤、ホスホリパーゼA₂阻害剤、およびリゾフォスフォリパーゼD(Lysophospholipase)阻害剤、オータキシン阻害剤、うっ血除去薬、抗ヒスタミン剤、ムコリチック、抗コリン薬、鎮咳薬、去痰剤、および-2アゴニスト。30

【0020】

別の態様において、式(Ⅰ)の化合物は、少なくとも1つのLPA受容体の活性化が疾患または疾病的病状および/または症状に寄与する疾患、障害、または疾病を処置するための薬物の製造に使用される。この態様の1つの実施形態において、LPA受容体は、LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅およびLPA₆から選択される。いくつかの実施形態において、LPA受容体はLPA₁である。いくつかの実施形態において、LPA受容体はLPA₂である。いくつかの実施形態において、LPA受容体はLPA₃である。いくつかの実施形態において、疾患または疾病は本明細書に特記された任意の疾患または疾病である。

【0021】

式(Ⅰ)の治療上有効な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物におけるLPAの生理学的活性を阻害する方法も提供される。40

【0022】

1つの態様において、治療上有効な量の式(Ⅰ)の化合物を含む哺乳動物におけるLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を処置するための薬物が提供される。

【0023】

いくつかの例において、本明細書には、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病的処置のための薬物の製造における式(Ⅰ)の化合物の使用が開示される。

【0024】

いくつかの例において、本明細書には、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病的処置

50

または予防における式(Ⅰ)の化合物の使用が開示される。

【0025】

1つの態様において、治療上有効な量の式(Ⅰ)の化合物を投与する工程を含む、哺乳動物におけるLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を処置または予防するための方法である。

【0026】

1つの態様において、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病は、限定されないが、器官または組織の線維症、瘢痕、肝臓病、皮膚疾患、癌、循環器疾患、呼吸器疾患または疾患、炎症性疾患、消化管疾患、腎疾患、尿路関連疾患、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿、膀胱疾患、動脈閉塞、脳梗塞、脳内出血、疼痛、末梢性ニューロパシー、および結合組織炎を含む。
10

【0027】

いくつかの実施形態において、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病は、特発性肺線維症；医原性の薬物誘発性線維症を含む異なる病因を有する他の広範囲の実質性肺疾患、職業上および／または環境上の誘発性線維症、肉芽腫性疾患（サルコイドーシス、過敏性肺炎）、コラーゲン血管病、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ血管筋腫症、遺伝病（ハーマンスキーパドラック症候群、結節硬化、神経線維腫症、代謝性蓄積障害、家族性の間質性肺疾患）；放射線誘発性線維症；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；硬皮症；ブレオマイシン誘発性肺線維症；慢性喘息；珪肺症；アスペスト誘発性肺線維症；急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；腎臓線維症；尿細管間質線維症；糸球体腎炎；巣状分節性糸球体硬化症；IgA腎症；高血圧；アルポート症候群；腸線維症；肝臓線維症；肝硬変；アルコール誘発性肝臓線維症；毒物／薬物誘発性肝臓線維症；血色素沈着症；非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；胆管損傷；原発性胆汁性肝硬変；感染誘発性肝臓線維症；ウイルス誘発性肝臓線維症；および自己免疫性肝炎；角膜瘢痕；肥大性瘢痕；デュピュイトラン病、ケロイド、皮膚線維症；皮膚硬皮症；脊髄の損傷／線維症；骨髄線維症；血管再狭窄；アテローム性動脈硬化；動脈硬化症；ヴェグナー肉芽腫症；ペイロニー病、慢性リンパ球性白血病、腫瘍転移、移植臓器拒絶、子宮内膜症、新生児性呼吸促迫症候群、および神経障害痛から選択される。
20

【0028】

1つの態様において、式(Ⅰ)の治療上有効な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物における器官線維症の処置または予防のための方法が提供される。
30

【0029】

いくつかの実施形態において、器官線維症は、肺線維症、腎臓線維症、または肝臓線維症を含む。

【0030】

1つの態様において、式(Ⅰ)の治療上有効な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物において肺機能向上させるための方法が提供される。1つの態様において、哺乳動物は肺線維症を患っていると診断された。
40

【0031】

1つの態様において、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物において特発性肺線維症（通常型間質性肺炎）を処置するために使用される。

【0032】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物における広範囲の実質間質性肺疾患：医原性の薬物誘発性疾患、職業上／環境上（農夫肺（Farmer lung））疾患、肉芽腫性疾患（サルコイドーシス、過敏性肺炎）、コラーゲン血管病（硬皮症などその他）、肺胞タンパク症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ血管筋腫症、ハーマンスキーパドラック症候群、結節硬化、神経線維腫症、代謝性蓄積障害、家族性の間質性肺疾患、を処置するために使用される。
50

【0033】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物における慢性拒絶反応に関連する移植後線維症：肺移植のための閉塞性細気管支炎、を処置するために使用される。

【0034】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物において皮膚線維症：

皮膚硬皮症、デュピュイトラン病、ケロイド、を処置するために使用される。

【0035】

1つの態様において、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物において肝硬変を伴うまたは伴わない肝臓線維症：毒物／薬物誘発性疾患（血色素沈着症）、アルコール性肝臓疾患、ウイルス性肝炎（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HCV）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、代謝および自己免疫疾患、を処置するために使用される。 10

【0036】

1つの態様において、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物において腎線維症尿細管間質：線維症、糸球体硬化症、を処置するために使用される。

【0037】

LPA依存の疾患または疾病的処置を含む上述の任意の態様において、式（I）の構造を有する化合物の投与に加え、少なくとも1つの追加的薬物を投与する工程を含む、さらなる実施形態がある。様々な実施形態において、各薬物は、同時に含む任意の順序で投与される。 20

【0038】

本明細書に開示される任意の実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0039】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物はヒトに投与される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物はヒトに経口投与される。

【0040】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、少なくとも1つのLPA受容体のアンタゴニストとして使用される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、少なくとも1つのLPA受容体の活性の阻害のため、または少なくとも1つのLPA受容体の活性の阻害から恩恵を受ける疾患または疾病的処置のために使用される。 30
1つの態様において、LPA受容体はLPA₁である。

【0041】

他の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、LPA₁活性の阻害のための薬物の製剤に使用される。

【0042】

本明細書に記載される、化合物、方法および組成物の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかし、詳細な説明と具体的な実施例は、具体的な実施形態を示しているが、本開示の精神および範囲内での様々な変化および修正がこの詳細な説明から当該技術分野の当業者に明白となるため、例示目的としてのみ与えられることを理解されたい。 40

【図面の簡単な説明】**【0043】**

【図1】図1は、本明細書に記載される化合物の用例を示す。

【図2】図2は、本明細書に記載される化合物の用例を示す。

【図3】図3は、本明細書に記載される化合物の用例を示す。

【図4】図4は、本明細書に記載される化合物の用例を示す。

【図5】図5は、本明細書に記載される化合物の用例を示す。

【図6】図6は、本明細書に記載される化合物の用例を示す。

【図7】図7は、本明細書に記載される化合物の用例を示す。 50

【発明を実施するための形態】

【0044】

リゾリン脂質（リゾホスファチド酸（LPA）など）は、細胞増殖、分化、生存、移動、付着、浸潤、および形態形成を含む基本的細胞機能に影響する。これらの機能は、神経新生、血管形成、創傷治癒、免疫、および発癌を含む多くの生物学的過程に影響を与える。

【0045】

LPAは、自己分泌型とパラ分泌型で、特定のGタンパク質共役受容体（GPCR）のセットを通して作用する。その類似したGPCR（LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆）に結合するLPAは、細胞内シグナル伝達経路を活性化させ、様々な生物学的反応を生み出す。

【0046】

LPAは生物学的なエフェクター分子としての役割を有し、限定されないが、血圧、血小板活性化、および平滑筋収縮への効果、および細胞増殖、細胞円形化、神経突起退縮、およびアクチンストレス線維の組成および細胞移動を含む、様々な細胞効果などの多様な範囲の生理学的作用を有する。LPAの効果は主に受容体の媒介である。

【0047】

LPAによるLPA受容体（LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆）の活性は、様々な下流シグナル伝達カスケードを媒介する。実際の経路および実現される終点は、受容体の使用、細胞タイプ、受容体またはシグナル伝達タンパク質の発現レベル、およびLPA濃度を含む、様々な変数により決定する。ほぼすべての哺乳動物の細胞、組織、および器官は、いくつかのLPA受容体サブタイプを同時発現し、それはLPA受容体が共同して信号を出すことを示している。LPA₁、LPA₂、およびLPA₃は、高いアミノ酸配列の類似性を有している。

【0048】

生物学的活性の例示

LPAは、増殖、移動、分化および収縮を含む創傷治癒での線維芽細胞の多くの重要な機能を調節する。線維芽細胞の増殖は開放創を埋めるために創傷治癒において必要である。対照的に、線維症は、ECM{さいぼうがい}および炎症誘発性サイトカインを活発に合成する筋線維芽細胞の激しい増殖および蓄積によって特徴づけられる。LPAは、創傷治癒において重要な細胞タイプの増殖を増加または抑圧することができる。

【0049】

組織傷害は、複雑に連続した宿主の創傷治癒反応を引き起こす；うまくいくと、これらの反応は正常な組織構造および機能を回復させる。そうでなければ、これらの反応は、組織線維症および機能喪失につながる可能性がある。

【0050】

多くの筋ジストロフィーは、筋肉組織の進行性筋力低下（weakness）および消耗、および広範囲な線維症によって特徴づけられる。培養された筋芽細胞のLPA処置が、結合組織成長因子（CTGF）の有意な発現を誘発したことが示された。CTGFは、続いてコラーゲン、フィブロネクチンおよびインテグリンの発現を誘発し、これらの筋芽細胞の脱分化を誘発する。LPAを伴う様々な細胞タイプの処置は、CTGFの再生可能な、かつ、高レベルの誘発を引き起こす。CTGFは前線維性サイトカインであり、下流に、かつ、TGFに応じてシグナル伝達を行う。

【0051】

LPAとLPA₁は肺線維症において重要な病原性の役割を果たす。線維芽細胞化学誘引剤活性は肺線維症の患者の肺において重要な役割を果たす。LPA₁受容体の刺激の前線維性の作用は、LPA₁受容体を媒介した血管漏出および増加された線維芽細胞の動員によって説明され、両方とも、線維症の事象である。LPAからLPA₁への経路は、IPFにおける線維芽細胞移動および血管漏出を媒介する際に役割を果たす。最終結果は、この線維症の疾患を特徴づける異常な治癒過程である。

【0052】

LPAからLPA₂への経路は、肺線維症におけるTGFの経路の活性化の一因となる。いくつかの実施形態において、LPA₂を阻害する化合物は肺線維症の処置で効果を示す。いくつか

10

20

30

40

50

の実施形態において、LPA₁とLPA₂の両方を阻害する化合物は、LPA₁またはLPA₂のみを阻害する化合物と比較して、肺線維症の処置において改善された効果を示す。

【0053】

LPAおよびLPA₁は、腎線維症の病因に関係する。LPA₁受容体（LPA₁（-/-））に対して無効にされたマウスにおいて、腎臓線維症の進行は著しく減少した。LPA受容体アンタゴニストKi16425で処置された片側性尿管閉塞（UUO；腎臓線維症の動物モデル）マウスは、LPA₁（-/-）マウスに酷似していた。

【0054】

LPAは肝臓病と線維症に関係している。原形質LPAレベルおよび血清オータキシンは、肝炎患者および肝臓損傷の動物モデルにおいて、線維症の増加と相互に関連して高められる。LPAはまた、肝細胞機能を調節する。LPA₁とLPA₂の受容体は、マウスの肝性星細胞によって発現され、LPAは肝性筋線維芽細胞の移動を刺激する。

10

【0055】

LPAは眼内における創傷治癒に関係している。LPA₁およびLPA₃の受容体は、正常なウサギの角膜の上皮細胞、角膜実質細胞、および内皮細胞において検知可能であり、LPA₁およびLPA₃の発現は、傷害後、角膜の上皮細胞において増加される。

【0056】

LPAは、ウサギの眼房水および涙腺の流体において存在し、これらのレベルはウサギの角膜外傷モデルにおいて高められる。

20

【0057】

LPAは、ウサギの角膜内皮および上皮細胞においてアクチントレス線維の組成を誘発し、角膜の線維芽細胞収縮を促進する。LPAはまた、ヒトのレチナールが色素沈着した上皮細胞の増殖を刺激する。

【0058】

LPAは心筋梗塞および心臓線維症に関係している。血清LPAレベルは、心筋梗塞（MI）後の患者において高められ、LPAは、ネズミの心臓線維芽細胞によって、増殖およびコラーゲン生成（線維形成）を刺激する。LPA₁およびLPA₃受容体はともに、ヒトの心臓組織において高度に発現される。

【0059】

1つの態様において、式（I）の化合物は、哺乳動物における線維症を処置または予防するために使用される。1つの態様において、式（I）の化合物は、哺乳動物における器官または組織の線維症を処置または予防するために使用される。

30

【0060】

本明細書に使用されるように、用語「線維症」または「線維化障害」は、細胞、および／またはフィブロネクチン、および／またはコラーゲンの異常蓄積、および／または増加された線維芽細胞の動員に関連し、限定されないが、心臓、腎臓肝臓、関節、肺、胸膜の組織、腹膜組織、皮膚、角膜、網膜、筋骨格および消化管などの独立した器官または組織の線維症を含む症状に言及している。

【0061】

線維症を含む典型的な疾患、障害、または疾病は、限定されないが、以下のものを含む；例えば、特発性肺線維症などの線維症に関係する肺疾患、関節リウマチ、強皮症、紅斑性狼瘡、特発性間質性肺炎、放射線誘発性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、強皮症、慢性喘息、珪肺症、石綿誘発性の肺性または胸膜線維症、急性肺障害、および急性呼吸窮迫（細菌性肺炎、外傷、ウイルス性肺炎、人工呼吸器、非肺敗血症、および吸引を誘発するものを含む）などの全身性炎症性疾患に続発する肺線維症；傷害／線維症（腎線維症）に関連する慢性腎症、例えば、紅斑性狼瘡、強皮症、糖尿病、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、IgA腎症、高血圧、異型移植、およびアルポート症候群などの全身性炎症性疾患に続発する糸球体腎炎；腸線維症、例えば、強皮症、および放射線誘発性腸線維症；肝臓線維症、例えば、硬変、アルコール誘発性肝臓線維症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、胆管損傷、原発性胆汁性肝硬変、感染またはウイルス誘発性肝臓線維症（例えば

40

50

、慢性HCV感染など)、および自己免疫性肝炎；頭頸部線維症、例えば、放射線誘発性線維症；角膜瘢痕、例えば、LASIK(レーザー光線による近視手術)、角膜移植、および線維柱帯切除；肥大性瘢痕およびケロイド、例えば、火傷誘発性の、または外科的な疾患；および他の線維症疾患、例えば、サルコイドーシス、強皮症、脊髄損傷／線維症、骨髄線維症、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化、動脈硬化症、ヴェグナー肉芽腫症、混合性結合組織病、およびペイロニー病。

【0062】

1つの態様において、以下の限定しない典型的な疾患、障害、または疾病の1つを患う哺乳動物は、式(I)の化合物での治療から恩恵を受ける；アテローム性動脈硬化、血栓症、心臓病、血管炎、瘢痕組織形成、再狭窄、静脈炎、COPD(慢性閉塞性肺疾患)、肺高血圧症、肺線維症、肺性炎症、腸癒着、膀胱線維症および膀胱炎、鼻通路の線維症、副鼻腔炎、好中球によって媒介された炎症、および線維芽細胞によって媒介された線維症。
10

【0063】

1つの態様において、式(I)の化合物は、哺乳動物における皮膚障害を処置するために使用される。皮膚障害は、限定されないが、アトピー性皮膚炎、水疱性障害、コラーゲン病、乾癬、乾癬病巣、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、酒さ、創傷治癒、瘢痕、肥大性瘢痕、ケロイド、川崎病、酒さ、シェーグレンラルソ症候群、蕁麻疹などの増殖性または炎症性の皮膚障害を含む。

【0064】

いくつかの実施形態において、哺乳動物に選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物における肺損傷、血管漏出、炎症および／または線維症を減らす方法が提供される。いくつかの実施形態において、哺乳動物に選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物における肺損傷、血管漏出、炎症および線維症を減らす方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物における線維症を軽減する方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物における組織リモデリングおよび線維症を軽減する方法が提供される。
20

【0065】

いくつかの実施形態において、選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物におけるサイトカイン産生を減少させる方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物におけるサイトカイン産生を減少させる方法は、結果として、哺乳動物における組織損傷および線維症の低減につながる。
30

【0066】

いくつかの実施形態において、哺乳動物に選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物における線維症を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態において、哺乳動物における体重を維持しつつ、哺乳動物に選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物における線維症を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態において、哺乳動物に選択的なLPA₁受容体アンタゴニストを投与する工程を含む、哺乳動物における呼吸器疾患を処置する方法が提供される。
40

【0067】

いくつかの実施形態において、哺乳動物における線維症を選択的なLPA₁受容体アンタゴニストで処置する方法が提供され、哺乳動物の線維症はピルフェニドンでの処置に反応を示さない。いくつかの実施形態において、LPA₁受容体アンタゴニストは式(I)の化合物である。

【0068】

例において示されるように、選択的なLPA₁受容体アンタゴニストは、線維症の様々な動物モデルにおける肺線維症、腎線維症および肝臓線維症を減らした。

【0069】

LPAは組織傷害のあとに放出される。LPA₁は神経障害性疼痛の開始において役割を果た

10

20

30

40

50

す。1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、哺乳動物における疼痛の処置に使用される。1つの態様において、疼痛は、急性の疼痛または慢性の疼痛である。別の態様において、疼痛は神経障害性疼痛である。別の態様において、疼痛は癌性疼痛である。1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、線維筋痛症の処置において使用される。

【0070】

リゾリン脂質受容体シグナル伝達は、癌の病因において役割を果たす。リゾホスファチド酸(LPA)およびそのGタンパク質共役受容体(GPCR)のLPA₁、LPA₂、および/またはLPA₃は、いくつかのタイプの癌の進行において役割を果たす。

【0071】

LPAは、細胞の運動性および浸潤性を増加させることにより腫瘍形成に寄与する。LPAは、卵巣癌の開始または進行に関係している。LPAは、卵巣癌患者の腹水液において著しい濃度(2-80 μM)で存在する。LPA受容体(LPA₂およびLPA₃)はまた、卵巣癌細胞では正常な卵巣表面上皮細胞に比べて過剰発現される。LPAはまた、前立腺癌、乳癌、黒色腫、頭頸部癌、腸癌(結腸直腸癌)、甲状腺癌、グリア芽腫、および他の癌の開始または進行に関係している。10

【0072】

LPA受容体は、臍癌細胞株による移動および浸潤の両方を媒介し; Ki16425およびLPA₁に特異的なsiRNAは、臍癌患者からのLPAおよび腹水液(腹水)に反応して効果的にインビトロの移動を阻み; 加えて、Ki16425は、高度な腹膜転移性の臍癌細胞株のLPA誘発性および腹水誘発性の浸潤活性を阻んだ。(Yamada et al., J. Biol. Chem., 279, 6595-6605, 2004)20

【0073】

結腸直腸癌細胞株は、LPA₁mRNAの著しい発現を示し、細胞移動および血管形成因子の產生により、LPAに反応する。LPA受容体の過剰発現には、甲状腺癌の病因における役割がある。LPA₃は、元来、前立腺癌細胞からクローニングされ、前立腺癌細胞の自己分泌の増殖を誘発する、LPAの能力に一致している。

【0074】

LPAは、多くのタイプの癌における癌進行に促進的役割を果たす。LPAは、前立腺癌細胞株から産生され、前立腺癌細胞株の増殖を誘発する。LPAは、LPA₁シグナル伝達を通じて、ヒト結腸癌DLD1細胞の増殖、移動、付着、および血管原性因子の分泌を誘発する。他のヒト結腸癌細胞株(HT29およびWiDR)において、LPAは、血管原性因子の細胞増殖および分泌を高める。他の結腸癌細胞株において、LPA₂およびLPA₃の受容体の活性化は、結果として細胞の増殖につながる。LPA₁は骨転移に関係しており、Ki16425はインビボの骨転移を阻害すると示されている(BOUCHARABA et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 9643-9648, 2006)。30

【0075】

1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、癌の処置において使用される。1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、悪性および良性の増殖性疾患の処置において使用される。1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、腫瘍細胞の増殖、癌腫、胸膜中皮腫または腹膜中皮腫の浸潤および移転、癌性疼痛、骨転移を予防する、または減らすために使用される。1つの態様において、哺乳動物における癌を処置する方法があり、その方法は哺乳動物に式(Ⅰ)の化合物および第2の治療剤を投与する工程を含み、第2の治療剤は抗ガン剤である。いくつかの実施形態において、放射線照射療法も使用される。40

【0076】

癌のタイプは、限定されないが、転移の有無にかかわらず、疾患の任意の段階における(膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、リンパ組織(リンパ腫)、卵巣、臍臓、または他の内分泌臓器(甲状腺)、前立腺、皮膚(黒色腫または基底細胞癌)の腫瘍などの) 固形腫瘍、または血液腫瘍(白血病など)を含む。

【0077】

1つの態様において、LPAは呼吸器疾患の発病の一因である。LPAの炎症誘発性効果は、

肥満細胞の顆粒消失、平滑筋細胞の収縮および樹状細胞からのサイトカイン放出を含む。LPAは、ヒト気管支の上皮細胞からIL-8の分泌を誘発する。IL-8は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺サルコイドーシスおよび急性呼吸窮迫症候群の患者からBAL流体において増加した濃度で見つかり、IL-8は、喘息患者の気道炎症および気道リモデリングを悪化させると示された。LPA₁、LPA₂およびLPA₃受容体はすべて、LPA誘発性のIL-8産生に一因となると示された。

【0078】

インビボのLPAの投与は、気道過敏症、かゆみ引っかき反応、好酸球および好中球の浸潤および活性化、血管リモデリング、および侵害受容性の屈筋の反応を誘発する。LPAはまた、マウスとウサギの肥満細胞からヒスタミンの放出を誘発する。1つの態様において、LPAの作用は、LPA₁および／またはLPA₃を介して媒介される。1つの態様において、式(I)の化合物は、哺乳動物における様々なアレルギー性疾患の処置に使用される。1つの態様において、式(I)の化合物は、哺乳動物における呼吸器疾患、障害または疾病の処置に使用される。1つの態様において、式(I)の化合物は、哺乳動物における喘息の処置に使用される。1つの態様において、式(I)の化合物は、哺乳動物における慢性喘息の処置に使用される。

10

【0079】

本明細書に使用されるように、用語「呼吸器疾患」は、鼻、喉、喉頭、耳管、気管、気管支、肺、筋肉に関わるもの（例えば、横隔膜および肋間筋）、および神経などの、呼吸に関連する器官に影響を及ぼす疾患を示す。呼吸器疾患は、限定されないが、喘息、成人呼吸窮迫症候群およびアレルギー性（外因性）喘息、非アレルギー性（内因性）喘息、重症急性喘息、慢性喘息、臨床喘息、夜間喘息、アレルゲン誘発性喘息、アスピリン感受性喘息、運動誘発性喘息、等炭酸ガス性過換気症、小児期に発症する喘息、成人期に発症する喘息、咳型喘息、職業喘息、ステロイド耐性喘息、季節性喘息、季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、慢性気管支炎または肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症、および／または気道炎症並びに囊胞性線維症、および低酸素症などを含む。

20

【0080】

1つの態様において、本明細書に示されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(I)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物における慢性閉塞性肺疾患の処置または予防における式(I)の化合物の使用である。加えて、慢性閉塞性肺疾患は、限定されないが、慢性気管支炎または肺気腫、肺高血圧、間質性肺線維症および／または気道炎症、および囊胞性線維症などを含む。

30

【0081】

神経系は、LPA1の発現のための主な部位である。1つの態様において、哺乳動物における神経系障害の処置または予防に使用するための式(I)の化合物が提供される。本明細書で使用されるように、用語「神経系障害」は、限定はされないが、アルツハイマー病、脳浮腫、脳虚血、脳卒中、多発性硬化症、神経障害、パーキンソン病、多発性硬化症、網膜虚血、手術後の認知機能障害、片頭痛、末梢性ニューロパシー／神経障害性疼痛、脊髄損傷、脳浮腫および頭部損傷を含む。

40

【0082】

既存の血管からの新しい毛細血管網の組成である血管形成は、通常、虚血性傷害の後に、創傷治癒、組織増殖および心筋血管形成において引き起こされる。ペプチド成長因子およびリゾリン脂質は、血管内皮細胞(VEC)および周囲の血管平滑筋細胞(VSMC)の統合増殖、移動、付着、分化および集合を制御する。1つの態様において、血管形成を媒介する過程の調節異常は、アテローム性動脈硬化、高血圧、腫瘍成長、関節リウマチおよび糖尿病性網膜症につながる。

【0083】

LPAの特異的な作用は受容体媒介である。

【0084】

50

1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、哺乳動物における循環器疾患を処置、または予防するために使用され、限定されないが、以下のものを含む；不整脈（心房または心室、またはその両方）；アテローム性動脈硬化とその後遺症；アンギナ；心律動障害；心筋虚血；心筋梗塞；心臓または血管の動脈瘤；血管炎、脳卒中；四肢、器官、または組織の末梢閉塞性動脈症；脳、心臓、腎臓または他の器官または組織の虚血に続く、再灌流障害；内毒素性、外科性、または外傷性のショック；高血圧、弁膜性心疾患、心不全、異常血圧；ショック；血管収縮（片頭痛に関連するものを含む）；血管異常、炎症、単一の器官または組織に限定される不全症。

【0085】

1つの態様において、本明細書に提供されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物、または医薬組成物、または式(Ⅰ)の化合物を含む薬物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、血管収縮、アテローム性動脈硬化およびその後遺症である心筋虚血、心筋梗塞、大動脈瘤、血管炎および脳卒中を予防または処置するための方法である。

10

【0086】

1つの態様において、本明細書に提供されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、心筋虚血および／または内毒素性ショックに続く心臓の再灌流傷害を減らすための方法である。

【0087】

1つの態様において、本明細書に提供されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物における血管収縮を減らすための方法である。

20

【0088】

1つの態様において、本明細書に提供されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物における血圧の上昇を下げる、または予防するための方法である。

【0089】

LPAは様々な炎症性／免疫性疾患に関係している。1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、哺乳動物における炎症を処置、または予防するために使用される。1つの態様において、LPA₁および／またはLPA₃のアンタゴニストは、哺乳動物における炎症性／免疫性障害の処置または予防に使用される。

30

【0090】

炎症性／免疫性障害の例は、乾癬、関節リウマチ、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、骨関節炎、喘息、炎症性の筋肉疾患、アレルギー性鼻炎、膿炎、間質性膀胱炎、硬皮症、湿疹、同種異系の、または異種間の移植（臓器、骨髄、幹細胞、および他の細胞および組織）移植片拒絶、移植片対宿主病、紅斑性狼瘡、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎（例えば、橋本甲状腺炎および自己免疫性甲状腺炎）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性纖維症、慢性再発肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎を含む。

【0091】

他の疾患、障害または疾病

40

1つの態様によると、哺乳動物に式(Ⅰ)の化合物を投与する工程により、一度、臨床的に明白になったLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病の進行を処置、予防する、または、逆転、停止、遅らせるための、またはLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病に関連または関係する症状を処置するための方法が存在する。特定の実施形態において、被験体は、投与時に既にLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を有しているか、またはLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を進行させる危険性がある。

【0092】

特定の態様において、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、好酸球および／または好塩基球および／または樹枝状細胞

50

および／または好中球および／または単球および／またはT細胞の動員を予防または処置するための方法が存在する

【0093】

特定の態様において、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の治療上有効な量を少なくとも1回投与する工程を含む、例えば、間質性膀胱炎などを含む膀胱炎を処置するための方法が存在する。

【0094】

1つの態様によると、本明細書に記載される方法は、被験体に1つの式(Ⅰ)の化合物の治療上有効な量を投与し、患者が処置に反応を示すか否かを判断する工程により、患者がLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を患うか否かの診断または判断を含む。

10

【0095】

本明細書に提供される1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なプロドラッグ、および薬学的に許容可能な溶媒和物が存在し、それらは少なくとも1つのLPA受容体(例えば、LPA₁、LPA₂、LPA₃)のアンタゴニストであり、限定されないが、肺線維症、腎臓線維症、肝臓線維症、瘢痕、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、間質性肺線維症、関節炎、アレルギー、乾癬、炎症性大腸炎、成人呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、動脈瘤、脳卒中、癌、疼痛、増殖性障害および炎症性疾患を含む、1以上のLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を患う患者を処置するために使用される。いくつかの実施形態において、LPA依存の疾患または疾患は、絶対的または相対的に過度のLPAが存在する、および／または発見される疾患または疾患を含む。

20

【0096】

上述の任意の態様において、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病は、限定されないが、器管線維症、喘息、アレルギー性疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、肺または胸膜線維症、腹膜線維症、関節炎、アレルギー、癌、循環器疾患、成人呼吸窮迫症候群(ult respiratory distress syndrome)、心筋梗塞、動脈瘤、脳卒中、および癌を含む。

【0097】

1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、レーザー光線による近視手術(LASIK)または白内障手術などの角膜手術によって引き起こされる角膜の感受性低下、角膜変性によって引き起こされる角膜の感受性低下、およびそれによって引き起こされるドライアイ症状を改善するために使用される。

30

【0098】

1つの態様において、本明細書に示されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物における眼炎症およびアレルギー性結膜炎、春季力タル、および乳頭結膜炎の処置または予防における式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【0099】

1つの態様において、本明細書に示されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物におけるシェーグレン病またはドライアイを伴う炎症性疾患の処置または予防における式(Ⅰ)の化合物の使用である。

40

【0100】

1つの態様において、LPAおよびLPA受容体(例えばLPA₁)は、変形性関節症の病因に関係する。1つの態様において、本明細書に示されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物における変形性関節症の処置または予防における式(Ⅰ)の化合物の使用である。

【0101】

1つの態様において、LPA受容体(例えばLPA₁、LPA₃)は、関節リウマチの発病の一因である。1つの態様において、本明細書に示されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式(Ⅰ)の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物における関節リウマチの処置または予防における式(Ⅰ)の化合物の使用である。

50

【0102】

1つの態様において、LPA受容体（例えばLPA₁など）は脂肪生成の一因である。1つの態様において、本明細書に示されるのは、哺乳動物に少なくとも1つの式（I）の化合物の有効量を少なくとも1回投与する工程を含む、哺乳動物における脂肪組織組成の促進における式（I）の化合物の使用である。

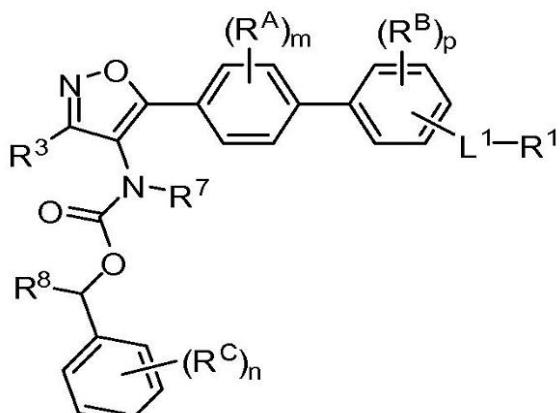
【0103】

化合物

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0104】

【化2】



式(I)

【0105】

式中、

R¹は、-CO₂H、-CO₂R^D、-CN、テトラゾリル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR¹⁰、-C(=O)NHSO₂R¹⁰、または-C(=O)NHCH₂CH₂SO₃Hであり；R^Dは、HまたはC₁-C₄アルキルであり；

L¹は、存在しないか、またはC₁-C₆アルキルであり；

R³は、H、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルであり；

R⁷は、HまたはC₁-C₄アルキルであり；

R⁸は、H、C₁-C₄アルキル、またはC₁-C₄フルオロアルキルであり；

R¹⁰は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、または置換または非置換のフェニルであり；

各R^A、R^B、およびR^Cは、H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄フルオロアルコキシ、C₁-C₄アルコキシ、およびC₁-C₄ヘテロアルキルから独立して選択され；

mは、0、1、または2であり；nは、0、1、または2であり；pは、0、1、または2である。

【0106】

任意のおよびすべての実施形態に関して、置換基は、記載された選択肢のサブセットから選択される。例えば、いくつかの実施形態において、R¹は、-CO₂H、-CO₂R^D、-CN、テトラゾリル、または-C(=O)NHSO₂R¹⁰である。例えば、いくつかの実施形態において、R¹は、-CO₂H、または-CO₂(R^D)である。いくつかの実施形態において、R^Dは、H、-CH₃、または-CH₂CH₃である。いくつかの実施形態において、R¹は、-CO₂Hである。いくつかの実施形態において、R¹は、-C(=O)NHSO₂R¹⁰である。いくつかの実施形態において、R¹は、カルボン酸バイオアイソスターである。

【0107】

いくつかの実施形態において、R₃は、C₁-C₄アルキルである。いくつかの実施形態に

10

20

30

40

50

おいて、 R_3 は、 $-CH_3$ である。

【0108】

いくつかの実施形態において、 R_7 はHである。

【0109】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、H、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^8 はHである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、H、または C_1-C_4 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^8 はHである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、H、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^8 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $-CH_2CH_3$ である。

【0110】

いくつかの実施形態において、 R^{10} は、 C_1-C_6 アルキルまたは置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^{10} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{10} は、置換または非置換のフェニルである。

【0111】

いくつかの実施形態において、各 R^A は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^A は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^A は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OH$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^A は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、および $-OH$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^A はHである。

【0112】

いくつかの実施形態において、各 R^B は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^B は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OH$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^B は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、および $-OH$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^B はHである。

【0113】

いくつかの実施形態において、各 R^C は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^C は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^C は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OH$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^C は、H、F、Cl、および $-OH$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^C は、H、F、および $-Cl$ から独立して選択される。いくつかの実施形態において、各 R^C はHである。

【0114】

いくつかの実施形態において、 m は、0または1である。いくつかの実施形態において、 m は0である。いくつかの実施形態において、 m は1である。いくつかの実施形態において、 p は、0または1である。いくつかの実施形態において、 p は0である。いくつかの実施形態において、 p は1である。いくつかの実施形態において、 n は、0、1、または2である。いくつかの実施形態において、 n は、0、または1である。いくつかの実施形態において、 n は1である。いくつかの実施形態において、 n は2である。

【0115】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^D$ 、または $-C(=O)NHSO_2R^{10}$ であり； R^3 は、 C_1-C_4 アルキルであり； R^7 はHであり； R^{10} は、 C_1-C_6 アルキル、または置換または非置換のフェニルであり；各 R^A は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され；各 R^B は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され；各 R^C は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され； m は、0または1であり； p は、0または1である。

【0116】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、R¹は、-CO₂H、または-CO₂R^Dであり；R³は、-CH₃、または-CH₂CH₃であり；R⁸は、H、-CH₃、または-CF₃であり；R^Dは、H、-CH₃、または-CH₂CH₃である。

【0117】

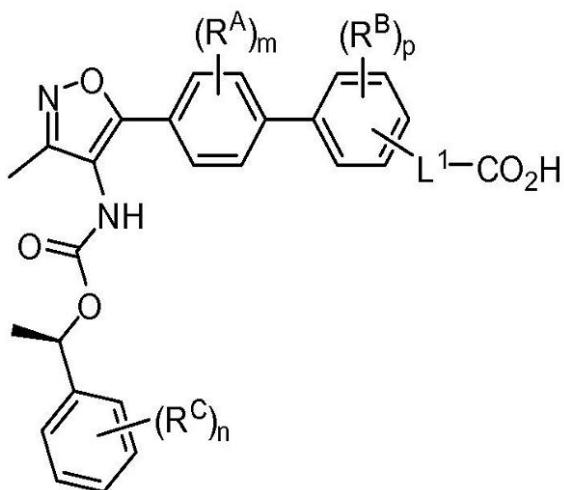
いくつかの実施形態において、R¹は、-CO₂Hであり；R³は、-CH₃であり；R⁸は、-CH₃であり；L¹は、存在しないか、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)₂-、-CH₂CH(CH₃)₂-、または-CH₂C(CH₃)₂-である。いくつかの実施形態において、R¹は、-CO₂Hであり；R⁸は、-CH₃であり；L¹は、-CH₂-である。いくつかの実施形態において、R¹は、-CO₂Hであり；R⁸は、-CH₃であり；L¹は、-CH₂-であり；mは、0であり；nは、0、または1であり；pは、0である。10

【0118】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の構造を有する：

【0119】

【化3】



10

20

【0120】

いくつかの実施形態において、L¹は、存在しないか、-CH₂-、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂、-CH(CH₂CH₃)₂、または-C(CH₂CH₃)₂-であり；各R^Cは、H、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OH、-OCF₃、および-OCH₃から独立して選択され；mは、0であり；nは、0、1、または2であり；pは、0である。30

【0121】

いくつかの実施形態において、L¹は、存在しないか、または-CH₂-であり；各R^Cは、H、F、Cl、-CH₃、-CF₃、および-OHから独立して選択され；nは、0、または1である。

【0122】

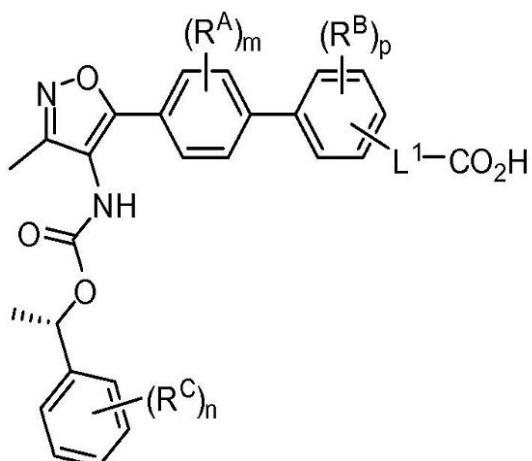
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下の構造を有する：

【0123】

30

40

【化4】



10

【0124】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、または $-C(CH_2CH_3)_2-$ であり；各 R^C は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され； m は、0であり； n は、0、1、または2であり； p は、0である。

【0125】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、存在しないか、または $-CH_2-$ であり；各 R^C は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OH$ から独立して選択され； n は、0、または1である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $-CH_2-$ である。

20

【0126】

いくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(=O)NHSO_2R^{10}$ であり； R^3 は、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり； R^8 は、H、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり； R^{10} は、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ である。

【0127】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、表1および/または表2に記載されるようなものである。

【0128】

【化5】

いくつかの実施形態において、 は、表1に定義されるように、 である。

30

【0129】

【化6】

いくつかの実施形態において、 は、表1に定義されるように、 である。

40

【0130】

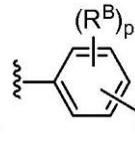
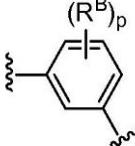
【化7】

いくつかの実施形態において、 は である。

【0131】

50

【化8】

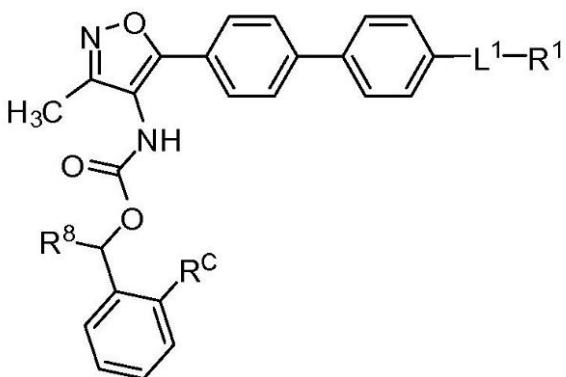
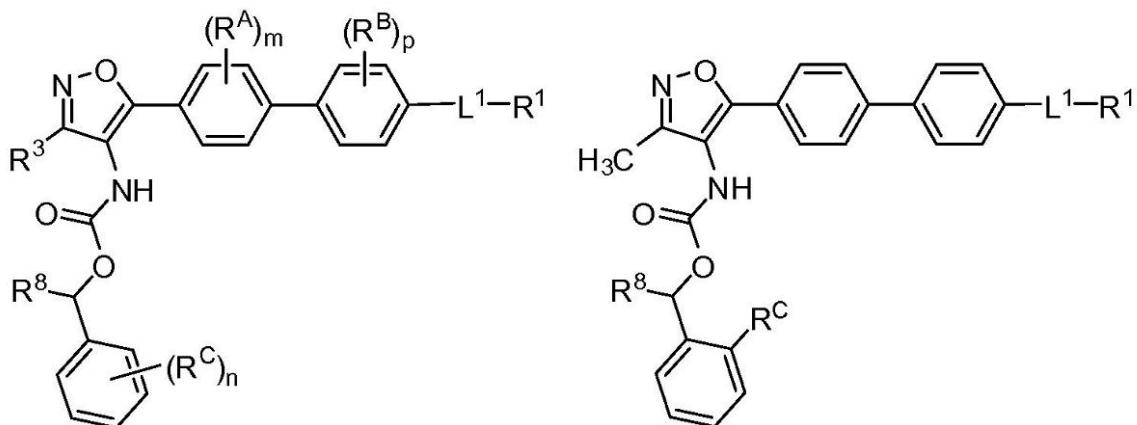
いくつかの実施形態において、 は  である。

【0132】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、以下から選択される構造を有する。

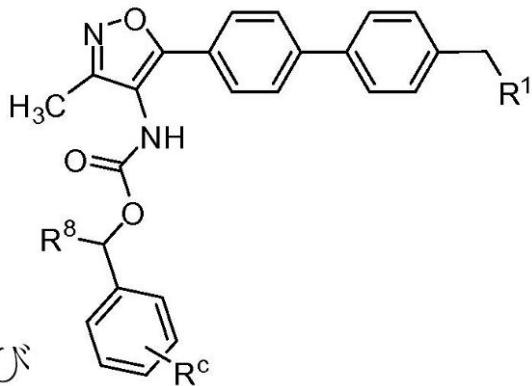
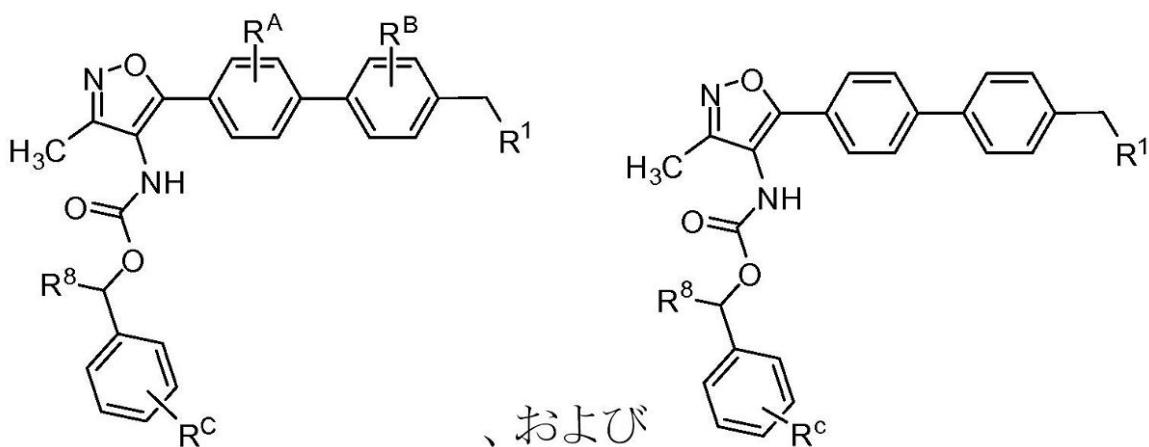
【0133】

【化9】



10

20



30

【0134】

様々な変数に関する上述の基の任意の組み合わせは、本明細書で検討される。本明細書を通じて、基とそれらの置換基は、安定した成分と化合物を提供するために当業者により選択される。

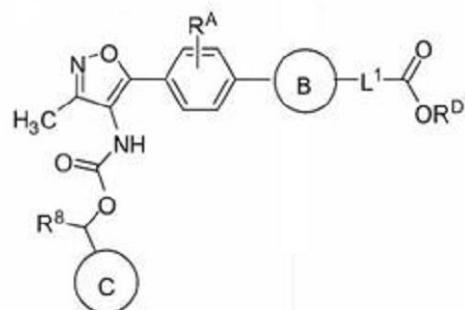
【0135】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、限定されないが、表1、表2、表3、および図1から図7に記載される化合物を含む。

40

【0136】

【表1-1】



10

化合物番号	R^A	B	$-L^1-$	R^D	C	R^8	$M+H^*$
1	H	フェン-1,4-イレン (Phen-1,4-yl ene)	-CH ₂ -	H	2-トリフルオロメチル-フェニル	CH ₃	525
2	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	3-トリフルオロメチル-フェニル	CH ₃	525
3	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2,4-ジクロロ-フェニル	CH ₃	525
4	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-フルオロ-フェニル	CH ₃	475
5	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	3-ブロモ-フェニル	CH ₃	535
6	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-メトキシ-フェニル	CH ₃	487
7	H	2-メトキシフェン-1,5-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	521
8	H	フェン-1,4-イレン	-	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	477
9	H	フェン-1,2-イレン	-	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	477
10	H	フェン-1,2-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	491
11	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	491

20

30

40

【0137】

【表1-2】

化合物番号	R ^A	B	-L ¹ -	R ^D	C	R ^S	M+H*
12	H	フェン-1,3-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	491
13	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	505
14	H	2-フルオロフェン-1,5-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	509
15	H	4-フルオロフェン-1,5-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	509
16	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	-CH ₃	2-クロロ-フェニル	CH ₃	505
17	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	-CH ₂ CH ₃	2-クロロ-フェニル	CH ₃	533
18	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	505
19	H	フェン-1,4-イレン	-C(CH ₃) ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	519
20	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	H	2-フルオロ-フェニル	CH ₃	489
21	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	519
22	H	フェン-1,3-イレン	-	H	2-クロロ-フェニル	CH ₃	477
23	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-フルオロ-4-クロロ-フェニル	CH ₃	509
24	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-フルオロ-フェニル	(R)-CH ₃	475
25	-CH ₃	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-フルオロ-フェニル	(R)-CH ₃	489
26	H	フェン-1,4-イレン	-C(CH ₃) ₂ -	H	2-フルオロ-フェニル	CH ₃	503
27	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	491

【0138】

【表1-3】

化合物番号	R ^A	B	-L ¹ -	R ^D	C	R ^S	M+H*
28	H	フェン-1,4-イレン	-C(CH ₃) ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	519
29	H	フェン-1,4-イレン	-C(CH ₃) ₂	H	2-フルオロ-フェニル	(R)-CH ₃	503
30	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	H	2-フルオロ-フェニル	(R)-CH ₃	489
31	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	505
32	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2,6-ジクロロ-フェニル	CH ₃	525
33	-CH ₃	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	H	2-フルオロ-フェニル	(R)-CH ₃	503
34	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-フルオロ-フェニル	(S)-CH ₃	475
35	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	(S)-CH ₃	491
36	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	H	477
37	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	フェニル	(R)-CH ₃	457
38	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2,3-ジフルオロ-フェニル	CH ₃	493
39	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2,4-ジフルオロ-フェニル	CH ₃	493
40	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル	CH ₃	505
41	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2,5-ジフルオロ-フェニル	CH ₃	493
42	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2,6-ジフルオロ-フェニル	CH ₃	493
43	H	フェン-1,3-イレン	-CH ₂ -	H	フェニル	(R)-CH ₃	457
44	H	フェン-1,4-イレン	-	H	フェニル	(R)-CH ₃	443

10

20

30

40

【0139】

【表1-4】

化合物番号	R ^A	B	-L ^I -	R ^D	C	R ^S	M+H*
45	H	フェン-1,2-イレン	-CH ₂ -	H	フェニル	(R)-CH ₃	457
46	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-メチル-フェニル	(R)-CH ₃	471
47	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	505
48	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₃)-	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	505
49	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	525
50	H	フェン-1,4-イレン	-CH(CH ₂ CH ₃)-	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	519
51	Cl	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	526
52	F	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	509
53	H	フェン-1,4-イレン	-	H	2-クロロ-フェニル	(R)-CH ₃	477
56	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	3,5-ジプロモ-フェニル	(R)-CH ₃	615
57	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	フェニル	(S)-CH ₃	457
58	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	3-ヒドロキシ-フェニル	(R)-CH ₃	473
59	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	フェニル	-CH ₃	457
60	H	フェン-1,4-イレン	-CH ₂ -	H	フェニル-d5	-CD ₃	466

* 重量スペクトルデータ

【0140】

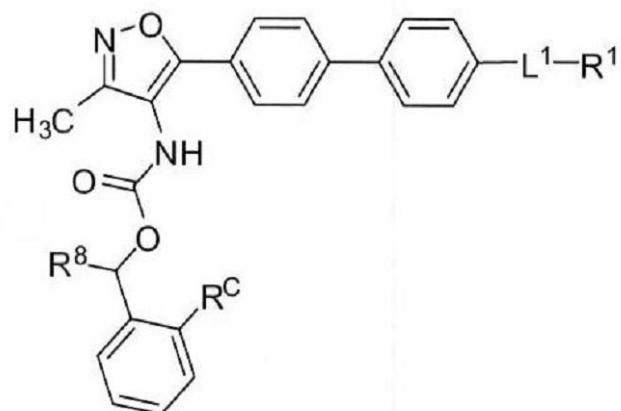
10

20

30

40

【表2】

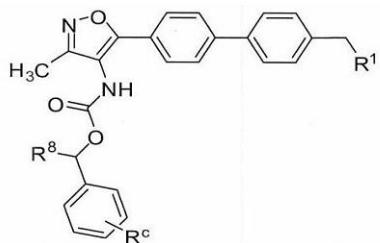


化合物番号	L¹	R¹	R²	R⁸	M+H*
61	-CH₂-	-CN	Cl	(R)-CH₃	472
62	-CH₂-	-CN	F	(R)-CH₃	456
63	-CH₂-	2H-テトラゾール-5-イル	F	(R)-CH₃	499
64	-CH₂-	2H-テトラゾール-5-イル	Cl	(R)-CH₃	515
65	-CH₂-	-C(=NH)-NH₂	F	(R)-CH₃	473
66	-CH₂-	-C(=NH)-NH-Ac	F	(R)-CH₃	515
67	-CH₂-	-C(=O)-NHCH₂CH₂SO₃H	H	(R)-CH₃	564

* 重量スペクトルデータ

【0141】

【表3】



化合物番号	R ¹	R ^c	R ⁸
67	-C(=O)NHSO ₂ Me	H	(R)-CH ₃
68	-C(=O)NHSO ₂ Me	H	H
69	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-F	(R)-CH ₃
70	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-F	H
71	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-Cl	(R)-CH ₃
72	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-Cl	H
73	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-CH ₃	(R)-CH ₃
74	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-CH ₃	H
75	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-CF ₃	(R)-CH ₃
76	-C(=O)NHSO ₂ Me	2-CF ₃	H
77	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-F	(R)-CH ₃
78	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-F	H
79	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-Cl	(R)-CH ₃
80	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-Cl	H
81	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-CH ₃	(R)-CH ₃
82	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-CH ₃	H
83	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-CF ₃	(R)-CH ₃
84	-C(=O)NHSO ₂ Me	3-CF ₃	H
85	-C(=O)NHSO ₂ Ph	H	(R)-CH ₃
86	-C(=O)NHSO ₂ Ph	H	H
87	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-F	(R)-CH ₃
88	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-F	H
89	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-Cl	(R)-CH ₃
90	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-Cl	H
91	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-CH ₃	(R)-CH ₃
92	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-CH ₃	H
93	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-CF ₃	(R)-CH ₃
94	-C(=O)NHSO ₂ Ph	2-CF ₃	H
95	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-F	(R)-CH ₃
96	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-F	H
97	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-Cl	(R)-CH ₃
98	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-Cl	H
99	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-CH ₃	(R)-CH ₃
100	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-CH ₃	H
101	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-CF ₃	(R)-CH ₃
102	-C(=O)NHSO ₂ Ph	3-CF ₃	H

10

20

30

40

【0142】

化合物の合成

本明細書に記載される式(I)の化合物は、標準的な合成技術または当該技術分野で知られている方法を使用して、本明細書に記載される方法と併用しながら合成される。さらに、本明細書に示される溶媒、温度、および他の反応条件は異なる可能性がある。

【0143】

50

式(Ⅰ)の化合物の合成に使用される出発物質は、限定されないが、Sigma-Aldrich,、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesarなどの商業的供給源から合成されるか、または得られる。化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書に提供されるような式において見られる、様々な成分の導入のための適切な試薬および条件を用いることにより修正され得る。

【0144】

いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物は、本明細書に概説されるように調製される。

【0145】

化合物のさらなる形態

10

1つの態様において、式(Ⅰ)の化合物は、1以上の立体中心を有しており、各立体中心は、R配置またはS配置のいずれかにおいて独立的に存在する。本明細書に示される化合物は、ジアステレオ異性の、および鏡像異性の形態をすべて含む。立体異性体は、必要であれば、立体選択的合成および/またはキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性の分離などの方法により得られる。

【0146】

本明細書に記載される方法および製剤は、(適切な場合)N-オキシド、(多形体としても知られる)結晶性形態、非晶相、および/または式(Ⅰ)の構造を有する化合物の薬学的に許容可能な塩の使用のみでなく、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の代謝物および活性代謝物の使用も含む。いくつかの場合において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。具体的な実施形態において、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備える、溶媒和の形態で存在する。他の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和の形態で存在する。

20

【0147】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬物を示す。特定の実施形態において、インビボでの投与により、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的にまたは治療上活性な形態へと化学的に変換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1以上の工程またはプロセスによって、化合物の、生物学的、薬学的または治療上活性な形態へと酵素によって代謝される。

30

【0148】

いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応に弱い。芳香族環構造上での適切な置換基の結合は、この代謝経路を減らすか、最小限にするか、または排除する。具体的な実施形態において、代謝反応に対する芳香環の感受性を減少または排除するための適切な置換基は、ほんの一例として、重水素、ハロゲン、またはアルキル基である。

【0149】

別の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、同位体的に、または別の他の手段により標識化され、限定されないが、発色団または蛍光成分、生物発光標識、または化学発光標識を含む。

40

【0150】

1つの態様において、重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボでの半減期の増加、または必要投与量の減少などの、より一層の代謝的安定性から結果として生じる特定の治療上の利点を与える。

【0151】

本明細書で使用されるように「薬学的に許容可能な」とは、担体または希釈薬などの物質を示し、この物質は化合物の生物学的活性または特性を無効にせず、比較的毒性がない。すなわち、その物質は、好ましくない生物学的作用を引き起こさず、または、組成物に含まれる任意の成分と有害な方法で相互作用せずに、個人に投与され得る。

50

【0152】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、式(Ⅰ)の化合物を酸と反応させることにより得られる。薬学的に許容可能な塩はまた、塩を形成する塩基で式(Ⅰ)の化合物を反応させることにより得られる。

【0153】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成される、および/または使用される。薬学的に許容可能な塩のタイプには、限定されないが、以下のものが含まれる：(1) 化合物の遊離塩基の形態を、薬学的に許容可能な無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など）；または有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1、2-エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルブロ酸など）と反応させることにより形成される酸付加塩；(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例えば、マグネシウム、またはカルシウム）、またはアルミニウムイオンによって置換されると形成される塩。いくつかの場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシリルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と調和し得る。他の場合において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、アルギニン、リジンなどのアミノ酸と塩を形成することができる。酸性プロトンを含む化合物で塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物のナトリウム塩が調製される。

【0154】

薬学的に許容可能な塩に対する言及は、溶媒付加の形態またはその結晶体、特に溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。溶媒和化合物は、化学量論のまたは非化学量論のいずれかの溶媒量を含み、結晶化過程において、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒で形成され得る。水和物は、溶媒が水の場合に形成され、またはアルコラートは、溶媒がアルコールの場合に形成される。さらに、本明細書中に提供される化合物は、溶媒和の形態のみでなく非溶媒和の形態においても存在することができる。一般的に、溶媒和の形態は、本明細書中に提供される化合物および方法のための非溶媒和の形態と同等であると考えられる。

【0155】

本明細書に記載される式(Ⅰ)の化合物などの化合物は、様々な形態で存在することができ、限定されないが、その形態は、非晶形態、粉碎形態およびナノ粒子形態を含む。さらに、本明細書に記載される化合物は、多形体としても知られる結晶性の形態を含む。多形体は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。

【0156】

特定の専門用語

特に指定のない限り、明細書と請求項を含む、本出願に使用される以下の用語は、下記の定義を有する。明細書および添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がはっきりと特に指示していない限り、複数の指示対象を含むことを留意されたい。特に指示のない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、遺伝子組み換え技術および薬理学の従来の方法が使用される。本出願において、「or」または「and」の使用は、特に指定のない限り、「および/または」を意味する。さらに、用語「including」、および「include」、「includes」、および「included」などの他の形の使用は、限定するものではない。本明細書で使用される節の表題は構成目

10

20

30

40

50

的のみのものであって、記載される主題を限定するためのものではない。

【0157】

「アルキル」は脂肪族炭化水素を示す。アルキルは飽和または不飽和され得る。アルキルは、飽和または不飽和であっても、分岐アルキルまたは直鎖アルキルである。典型的なアルキル基は、決して限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、第三ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、アリル、2-ブテニル(but-2-enyl)、3-ブテニル(but-3-enyl)などを含む。

【0158】

用語「アルキレン」は二価のアルキルラジカルを示す。典型的なアルキレン基は、限定されないが、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-などを含む。

【0159】

アルコキシ基は、(アルキル)O-基を示し、アルキルは本明細書に定義される通りである。

【0160】

「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキシニル(cyclohexenyl)を示す。

【0161】

用語「ハロ」または、代替として、「ハロゲン」または「ハロゲン化合物」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0162】

用語「フルオロアルキル」は、1以上の水素原子がフッ素原子により置換されたアルキルを示す。

【0163】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば酸素、窒素(例えば、NHまたはNアルキル)、硫黄、またはそれらの組み合わせから選択されるアルキル基を示す。いくつかの実施形態、1つの態様において、ヘテロアルキルは、アルキルの骨格原子の1つが酸素であるアルキル基を示す。

【0164】

用語「任意に置換された」または「置換された」は、参照された基が、1以上の追加の基が個別に置換され、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHアルキル、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、-S-アルキル、または-S(=O)₂アルキルから独立的に選択され得ることを意味する。いくつかの実施形態において、任意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、および-OCF₃から選択される。いくつかの実施形態において、置換基は前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態において、置換基は前述の基の1つで置換される。

【0165】

製剤、組成物、または成分に関する用語「許容可能な」は、本明細書に使用されるように、処置されている被験体の一般的な健康に対して、持続的な有害作用を有しないことを意味する。

【0166】

用語「調節する」は、本明細書で使用されるように、標的の活性を変化させるために、直接的または間接的のいずれかで標的と相互作用することを意味し、ほんの一例として、標的の活性を増強、標的の活性を阻害、標的の活性を制限、または標的の活性を拡大することを含む。

【0167】

用語「モジュレータ」は、本明細書に使用されるように、標的と直接的または間接的の

10

20

30

40

50

いずれかで相互作用する分子を示す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、半アゴニスト、逆アゴニストおよびアンタゴニストとの相互作用を含む。1つの実施形態において、モジュレータはアンタゴニストである。

【0168】

用語「アゴニスト」は、本明細書に使用されるように、特定の受容体に結合し、細胞内で反応を引き起こす、化合物、薬物、酵素活性剤またはホルモンモジュレータなどの分子を示す。アゴニストは、同じ受容体に結合する内因性リガンド(LPA、プロスタグランジン、ホルモンまたは神経伝達物質など)の作用を模倣する。

【0169】

用語「アンタゴニスト」は、本明細書に使用されるように、別の分子の作用または受容体部位の活性を減少させる、阻害する、または妨げる化合物などの分子を示す。アンタゴニストは、限定されないが、競合的アンタゴニスト、非競合的アンタゴニスト、不競合的アンタゴニスト、半アゴニストおよび逆アゴニストを含む。

【0170】

用語「LPA依存性」は、本明細書に使用されるように、LPA無しでは生じない、または同じ程度までは生じない疾病または障害を示す。

【0171】

用語「LPA媒介性」は、本明細書に使用されるように、LPA無しで生じることもあるが、LPAが存在する場合に生じ得る疾病または障害を示す。

【0172】

他のLPA受容体と比較して、1つのLPA受容体のための「選択性」は、化合物が他のLPA受容体に対するIC₅₀の少なくとも10倍未満であると指定されたLPA受容体に対するIC₅₀(C_a F l u x a s s a y)を有することを意味する。いくつかの実施形態において、他のLPA受容体と比較して、1つのLPA受容体のための選択性は、化合物が他のLPA受容体に対するIC₅₀の少なくとも10倍未満、少なくとも20倍未満、少なくとも40倍未満、少なくとも50倍未満、少なくとも100倍未満、少なくとも200倍未満、少なくとも500倍未満、または少なくとも1000倍未満である、指定されたLPA受容体に対するIC₅₀を有することを意味する。例えば、選択的なLPA₁受容体アンタゴニストは、他のLPA受容体(例えば、LPA₂、LPA₃)に対するIC₅₀の少なくとも10倍未満、少なくとも20倍未満、少なくとも40倍未満、少なくとも50倍未満、少なくとも100倍未満、少なくとも200倍未満、少なくとも500倍未満、または少なくとも1000倍未満であるIC₅₀を有する。

【0173】

用語「同時投与」などは、本明細書に使用されるように、一人の患者に選択された治療剤を投与する工程を包含することを意味し、薬剤が、同じまたは異なる投与経路により、または同じまたは異なる時間に投与される処置レジメンを含むことを意図される。

【0174】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書に使用されるように、処置されている疾患または疾病的1以上の症状をある程度和らげる十分な量の投与される薬剤または化合物を示す。その結果は、疾患の兆候、症状、または原因の軽減および/または緩和、または生物システムの任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療上の使用に対する「有効な量」とは、疾患の症状を臨床的に有意なほど減少させるために必要な、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における、適切で「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定される。

【0175】

用語「医薬品の組み合わせ」は、本明細書に使用されるように、1以上の活性成分の混合または組み合わせに由来する生成物を意味し、活性成分の固定の組み合わせ、および非固定の組み合わせの両方を含む。用語「固定の組み合わせ」は、活性成分、例えば式(I)の化合物および共薬剤が両方とも、单一体または投与の形態で患者に同時投与されることを意味する。用語「非固定の組み合わせ」は、活性成分、例えば式(I)の化合物と共に

10

20

30

40

50

薬剤が、具体的な介入時間の制限なしに、同時に、一度にまたは連続してのいずれかで、別々の実体として患者に投与されることを意味し、このような投与は患者の体内に有効なレベルの2つの化合物を提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与に適用される。

【0176】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、ヒト、チンパンジー、類人猿、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、齧歯動物、ラット、マウス、モルモットなどを含む。1つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0177】

本明細書で使用されるように、用語「処置する(treat)」、「処置している(treating)」、及び「処置(treatment)」は、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和、軽減または改善すること、さらなる症状を予防すること、疾患または疾病を抑制すること、例えば、疾患または疾病的進行を止めること、疾患または疾病を和らげること、疾患または疾病の退行をもたらすこと、疾患または疾病によって引き起こされる症状を和らげること、または予防的および/または治療的に疾患または疾病的症状を止めることを含む。

【0178】

医薬組成物／製剤および投与経路

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物へと製剤される。医薬組成物は、薬学的に使用可能な調剤へと活性化合物を処理するのを促進する1以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、以下のRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Science, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980;およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)で見つけることができ、このような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。

【0179】

医薬組成物は、本明細書に使用されるように、式(I)の化合物と、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香料添加剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、酸化防止剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせなどの他の化学成分(すなわち薬学的に許容可能な不活性成分)との混合物を示す。医薬組成物は生物への化合物の投与を促進する。

【0180】

本明細書に記載される医薬製剤は、複数の投与経路によって、様々な方法で被検体に投与可能であり、この投与経路には、限定されないが、経口投与、非経口投与(例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄内注射、脊髄内、直接的な脳室内、腹腔内、リンパ内、鼻腔内注射の投与)、鼻腔内投与、口腔内投与、局所投与または経皮投与の経路が含まれる。本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、水性液体分散剤、自己乳化分散剤、固体、リポソーム分散、エアロゾル剤、固形の剤型、散剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸薬、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および即時混合および制御放出製剤を含む。

【0181】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は経口投与される。

【0182】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は局所投与される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、溶液、懸濁剤、ローション、ゲル、ペースト、シャンプー、スクラブ、ラブ、スミア、薬用スティック、薬用包帯、バーム、クリームまたは軟膏などの、様々な局所的に投与可能な組成物へと製剤される。1つの態様において、式(I)の化合物は、皮膚に局所投与される。

【0183】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、吸入によって投与される。

【0184】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、鼻腔内投与のために製剤される。このような製剤は、鼻腔用スプレー、噴霧式点鼻薬などを含む。

10

【0185】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、点眼剤として製剤される。

【0186】

任意の上述の態様において、さらなる実施形態が存在し、その中で、式(I)の化合物の有効な量は：(a) 哺乳動物に全身的に投与され；および／または(b) 哺乳動物に経口投与され；および／または(c) 哺乳動物に静脈内投与され；および／または(d) 哺乳動物に吸入によって投与され；および／または(e) 哺乳動物に経鼻投与によって投与され；または、および／または(f) 哺乳動物に注射によって投与され；および／または(g) 哺乳動物に局所投与され；および／または(h) 点眼投与によって投与され；および／または(i) 哺乳動物に直腸投与され；および／または(j) 哺乳動物に全身的ではなく、または局所的に投与される。

20

【0187】

任意の上述の態様において、化合物の有効な量の単一の投与を含む、さらなる実施形態が存在し、それは以下のさらなる実施形態を含む；(i) 化合物は一回投与され；(ii) 化合物は一日をかけて哺乳動物に複数回投与され；(iii) 断続的に；または(iv) 繙続的に投与される。

【0188】

任意の上述の態様において、化合物の有効な量の複数回投与を含む、さらなる実施形態が存在し、それは以下のさらなる実施形態を含む；(i) 化合物は、継続的にまたは断続的に投与され：単一の投与量における場合；(ii) 複数回投与の間隔は、6時間毎であり；(iii) 化合物は、8時間毎に哺乳動物に投与され；(iv) 化合物は、12時間毎に哺乳動物に投与され；(v) 化合物は、24時間毎に哺乳動物に投与される。さらなる、または代替的な実施形態において、方法は、休薬期間を含み、期間中、化合物の投与は、一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ；休薬期間の終わりに、化合物の投薬は再開される。1つの実施形態において、休薬期間の長さは、2日から1年の間で異なる。

30

【0189】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、全身的な方法よりはむしろ局所的な方法で投与される。

40

【0190】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、局所投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、全身投与される。

【0191】

いくつかの実施形態において、医薬製剤は錠剤の形態である。他の実施形態において、式(I)の化合物の医薬製剤は、カプセルの形態である。

【0192】

1つの態様において、経口投与のための液体製剤の剤形は、水性懸濁液の形態、または、限定されないが、水性経口分散剤、エマルション、溶液、エリキシル剤、ゲル、および

50

シロップを含む群から選択された溶液の形態である。

【0193】

吸入による投与のために、式(I)の化合物は、エアロゾル、噴霧または粉末として使用するために製剤される。

【0194】

口腔投与または舌下投与のために、組成物は、従来の方法で製剤された錠剤、トローチ、またはゲルの形態を取り得る。

【0195】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、経皮剤形として調製される。

【0196】

1つの態様において、式(I)の化合物は、筋肉内、皮下、または静脈内の注射に適している医薬組成物へと製剤される。

【0197】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、局所投与が可能で、溶液、懸濁剤、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、バーム、クリーム、または軟膏などの様々な局所的に投与可能な組成物へと製剤され得る。

【0198】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、浣腸、直腸のゲル、直腸のフォーム、直腸のエアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤または停留浣腸などの直腸の組成物において製剤される。

【0199】

投与方法および処置レジメン

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病の処置のための薬物の調製に使用される。さらに、このような処置を必要とする被験体における本明細書に記載の任意の疾患や疾病を処置するための方法は、少なくとも1つの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または溶媒和物を含む、医薬組成物を、治療上有効な量、前記被験体に投与する工程を含む。

【0200】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および/または治療的処置のために投与される。特定の治療への適用において、組成物は、既に疾患や疾病を患っている患者に、疾患または疾病的少なくとも1つの症状を治療または少なくとも部分的に止めるために、十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病的重症度および経過、以前の処置、患者の健康状態、体重、および薬への反応、および処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増臨床試験を含む、方法により任意に決定される。

【0201】

予防のための適用において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、または疾病にかかりやすい患者、または、そうでなければ、その危険がある患者に投与される。

【0202】

特定の実施形態において、投与される薬物の用量は、一定期間、一時的に減らされる、または、一時的に停止される可能性がある(すなわち、「休薬期間」)。

【0203】

成人の処置に使用される投与量は、典型的に1日当たり0.01mg~5000mg、または1日当たり約1mg~約1000mgの範囲内にある。1つの実施形態において、所望の投与量は、単回投与、または分割投与で適宜示される。

【0204】

患者の選定

LPA媒介の疾患または疾病の予防または処置を含む、任意の上述の態様において、LPA受容体遺伝子SNPのスクリーニングにより患者を同定することを含む、さらなる実施形態が

10

20

30

40

50

存在する。患者は、対象である組織における増加したLPA受容体発現に基づき、さらに選定され得る。LPA受容体発現は、限定されないが、ノーザンプロット法、ウエスタンプロット法、定量的PCR(qPCR)、フローサイトメトリー、(小分子放射性リガンドまたはPETリガンドを使用した)オートラジオグラフィーを含む方法によって決定される。いくつかの実施形態において、患者は、質量分析によって測定された血清または組織のLPAの濃度に基づき、選定される。いくつかの実施形態において、患者は、上記標識の組み合わせ(増加したLPA濃度および増加したLPA受容体発現)に基づき、選定される。

【0205】

併用療法

特定の例において、少なくとも1つの式(I)の化合物を、別の治療剤と組み合わせて投与することは適切である。 10

【0206】

1つの特定の実施形態において、式(I)の化合物は、第2の治療剤と同時投与され、式(I)の化合物および第2の治療剤は、処置されている疾患、障害または疾病の異なる態様を調節し、それによって、どちらかの治療剤のみの投与よりも大きな総合的利益をもたらす。

【0207】

本明細書に記載される併用療法のために、同時投与される化合物の投与量は、使用される併用薬のタイプ、使用される特定薬剤、処置されている疾患または疾病などに依存して変化する。さらなる実施形態において、1つ以上の他の治療剤と同時投与されると、本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に、または連続して投与されるかのいずれかである。 20

【0208】

もし投与が同時であれば、ほんの一例として、多数の治療剤は、単一の、統合された形態で、または多数の形態で提供される。

【0209】

本明細書に記載される別の実施形態において、癌を含む増殖性障害の処置のための方法は、1つ以上の抗ガン剤および/または放射線治療と組み合わせて、式(I)の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。 30

【0210】

1つの態様において、式(I)の化合物は、哺乳動物における線維症を処置、または減少させるはずである。1つの態様において、式(I)の化合物は、1つ以上の免疫抑制剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、コルチコステロイドとともに投与される。

【0211】

本明細書に記載されるもう1つの実施形態において、呼吸器系障害(例えば、肺線維症、喘息、COPD、鼻炎)の処置などのLPA依存またはLPA媒介の疾患または疾患を処置するための方法は、呼吸疾患の処置において使用される少なくとも1つの薬剤と組み合わせて、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、または薬物を患者に投与する工程を含む。 40

【0212】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、抗炎症剤と組み合わせて患者に投与される。

【0213】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、吸入コルチコステロイド剤と組み合わせて患者に投与される。

【0214】

実施例

これらの例は、例示目的のためにのみ提供され、本明細書で提供される請求の範囲を制限するものではない。

【0215】

10

20

30

40

50

化合物の合成

実施例 1 : (R) - 2' - クロロ - アルファ - メチルベンジルアルコールの合成

Meierら (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3) の手法を使用して、2' - クロロアセトフェノン (Aldrich) を還元し、少なくとも 80e.e.% で、(R) - 2' - クロロ - アルファ - メチルベンジルアルコールを得た (99:1 のヘキサン : エタノールで溶出した Chiralcel OD を使用した (塩化メチレン中でベンジルアルコールを塩化アセチルおよびトリエチルアミンで反応させることにより作られる) アセテート誘導体のHPLC解析。R異性体保持時間 4.3 分)。

【0216】

実施例 2 : (S) - 2' - クロロ - アルファ - メチルベンジルアルコールの合成

Meierら (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3) の手法を使用して、2' - クロロアセトフェノン (Aldrich) を還元し、少なくとも 80e.e.% で、(S) - 2' - クロロ - アルファ - メチルベンジルアルコールを得た (99:1 のヘキサン : エタノールで溶出した Chiralcel OD を使用した (塩化メチレン中でベンジルアルコールを塩化アセチルドおよびトリエチルアミンで反応させることにより作られる) アセテート誘導体のHPLC解析。S異性体保持時間 5.3 分)。

【0217】

実施例 3 : (R) - 2' - フルオロ - アルファ - メチルベンジルアルコールの合成

Meierら (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3) の手法を使用して、2' - フルオロアセトフェノン (Aldrich) を還元し、少なくとも 80e.e.% で、(R) - 2' - フルオロ - アルファ - メチルベンジルアルコールを得た (99.8:0.2 のヘキサン : エタノールで溶出した Chiralcel OD を使用した (塩化メチレン中でベンジルアルコールを塩化アセチルおよびトリエチルアミンで反応させることにより作られる) アセテート誘導体のHPLC解析。R異性体保持時間 5.9 分)。

【0218】

実施例 4 : (S) - 2' - フルオロ - アルファ - メチルベンジルアルコールの合成

Meierら (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3) の手法を使用して、2' - フルオロアセトフェノン (Aldrich) を還元し、少なくとも 80e.e.% で、(S) - 2' - フルオロ - アルファ - メチルベンジルアルコールを得た (99.8:0.2 のヘキサン : エタノールで溶出した Chiralcel OD を使用した (塩化メチレン中でベンジルアルコールを塩化アセチルおよびトリエチルアミンで反応させることにより作られる) アセテート誘導体のHPLC解析。S異性体保持時間 6.7 分)。

【0219】

実施例 5

工程 1 : (3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 酢酸エチルエステルの合成

エタノール (240 mL) 中の 3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル酢酸 (24 g, 97.9 mmol) に、塩化チオニル (7.8 mL, 107.7 mmol) を加え、反応物を、室温で 1 時間攪拌した。出発物質が分析LCMSに検知されなくなると、混合物を飽和水溶液 NaHCO₃ で塩基化し、ジクロロメタン (dicloromethan) で抽出した。混合した有機層を、MgSO₄ を介して乾燥し、濾過し、濃縮し、所望の生成物を得た。

【0220】

工程 2 : [4 - メトキシ - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルの合成

(3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 酢酸エチルエステル (27.4 g, 100.3 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (25.47 g, 100.3 mmol)、および酢酸カリウム (24.6 g, 250.8 mmol) は、N₂ 下で 1,4 - ジオキサン (250 mL) 中で混合した。溶液を N₂ でバージし、その後、(1,1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) - ジクロロパラジウム (II) (4.10 g, 5.02

10

20

30

40

50

mmol) を加え、反応物を、110まで一晩中加熱した。混合物を、セライトを介してろ過し、EtOAcとブラインの間で分離した。水層を分離し、EtOAcで2度抽出し、混合した有機層を乾燥し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中20-60%のEtOAc)により精製し、表題化合物を得た。

【0221】

実施例6：5-(4-プロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸の合成

工程1：3-メチルアミノ-2-ブテン酸メチルエステル

メタノール(30mL)中のアセト酢酸メチル(29.4g、253mmol)の溶液に、メチルアミン(EtOH中で33wt%；48mL、385mmol)を、室温で1滴ずつ加えた。反応物を1時間攪拌し、その後、濃縮し、乾燥し、白色結晶性固体として表題化合物を得た。

【0222】

工程2：2-(4-プロモ-ベンゾイル)-3-オキソ-酪酸メチルエステル

THF(70mL)中の3-メチルアミノ-2-ブテン酸メチルエステル(5.0g、39.1mmol)に、ピリジン(3.7mL、47mmol)を1滴ずつ加えた。混合物を0まで冷却し、THF(30mL)中の塩化4-プロモベンゾイル(8.55g、39.1mmol)を1滴ずつ加えた。反応物を、室温で一晩中攪拌し、その後、水を加えた。混合物をEtOAcで抽出し、混合した有機層を、水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物を得た。

【0223】

工程3：5-(4-プロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

酢酸(50mL)中の2-(4-プロモ-ベンゾイル)-3-オキソ-酪酸メチルエステル(11g、39mmol)の混合物に、塩酸ヒドロキシルアミン(2.66g、39mmol)を加え、反応物を、115で1時間攪拌した。冷却の後、飽和水性液NaHCO₃を、混合物に加え、pH8に調節した。溶液をEtOAcで抽出し、混合した有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物を得た。

【0224】

工程4：5-(4-プロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸

水酸化リチウム(2g、48mmol)を、メタノール(50mL)および水(10mL)中に、5-(4-プロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル(39mmol)の溶液に加え、反応物を、60で1時間攪拌した。酸性ワークアップによって表題化合物を得た。

【0225】

実施例7：[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステルおよび4-((エトキシカルボニル)メチル)フェニルボロン酸の合成

工程1：[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエ斯特ル

エチル4-酢酸プロモフェニル(12g、49mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(12.4g、59mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(2g、2.4mmol)、および酢酸カリウム(9.6g、98mmol)を、1,4-ジオキサン(100mL)中で混合し、反応物を、80まで6時間加熱した。混合物をワークアップし、表題化合物を得た。

【0226】

工程2：4-((エトキシカルボニル)メチル)フェニルボロン酸

[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチル(0.460g、1.58mmol)、過ヨウ素ナトリウム

10

20

30

40

50

(0.746 g、3.49 mmol) および酢酸アンモニウム(0.309 g、4.01 mmol)を、1:1のアセトン：水の中で混合し、室温で一晩中攪拌した。水性ワークアップによって表題化合物を得た。

【0227】

実施例8：[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸メチルエステルおよび3-((メトキシカルボニル)メチル)フェニルボロン酸の合成

工程1：[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸メチルエステル

メチル2-(3-ブロモフェニル)酢酸およびビス(ピナコラート)ジボロンを使用し、実施例7、工程1に記載される手順に従って調製した。

【0228】

工程2：3-((メトキシカルボニル)メチル)フェニルボロン酸

[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸メチルエステルを使用し、実施例7、工程2に記載される手順に従って調製した。

【0229】

実施例9：(4'-{3-メチル-4-[1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物1)の合成

工程1：5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸

5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(2.0 g、7.07 mmol)、[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステル(2.46 g、8.5 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.80 g、0.70 mmol)、および炭酸水素ナトリウム(4.3 g、5.2 mmol)を、1,4-ジオキサン(50 mL)および水(10 mL)中で混合し、反応物を、80°で一晩中攪拌し、表題化合物を得た。

【0230】

工程2：(4'-{3-メチル-4-[1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステル

5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(0.150 g、0.41 mmol)、アルファ-メチル-2-トリフルオロメチルベンジルアルコール(0.094 g、0.49 mmol)、ジフェニルリン酸アジド(0.11 mL、0.49 mmol)、およびトリエチルアミン(0.11 mL、0.49 mmol)を、トルエン(3 mL)中で混合し、80°で2時間攪拌した。冷却の後、混合物をワークアップし、表題化合物を得た。

【0231】

工程3：(4'-{3-メチル-4-[1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸

(4'-{3-メチル-4-[1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステル(0.41 mmol)を、60°で30分間メタノール中の水性の水酸化リチウムにより処理した。混合物を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

【0232】

実施例10：(4'-{3-メチル-4-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)

10

20

30

40

50

- 酢酸（化合物2）の合成

実施例9、工程2に記載される手順の後、5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸およびアルファ-メチル-3-トリフルオロメチルベンジルアルコールを反応させ、(4'-{3-メチル-4-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例9、工程3に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0233】

実施例11：(4'-{4-[1-(2、4-ジクロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸（化合物3）の合成

実施例9、工程2に記載される手順の後、5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および2、4-ジクロロ-アルファ-メチルベンジルアルコールを反応させ、(4'-{4-[1-(2、4-ジクロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例9、工程3に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0234】

実施例12：(4'-{4-[1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸（化合物4）の合成

実施例9、工程2に記載される手順の後、5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および2-フルオロ-アルファ-メチルベンジルアルコールを反応させ、(4'-{4-[1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例9、工程3に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0235】

実施例13：(4'-{4-[1-(3-ブロモ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸（化合物5）の合成

実施例9、工程2に記載される手順の後、5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および3-ブロモ-アルファ-メチルベンジルアルコールを反応させ、(4'-{4-[1-(3-ブロモ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例9、工程3に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0236】

実施例14：(4'-{4-[1-(2-メトキシ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸（化合物6）の合成

実施例9、工程2に記載される手順の後、5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および1-(2-メトキシフェニル)エタノールを反応させ、(4'-{4-[1-(2-メトキシ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例9、工程3に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0237】

実施例15：(3-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-酢酸エチルエステルの合成

工程1：3-ブロモ-4-フルオロフェニル酢酸(2.35g、9.0mmol)は、2

10

20

30

40

50

時間還流で、エタノール（100mL）中の濃硫酸（2mL）により処理した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製で、表題化合物を得た。

【0238】

実施例16：（5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル）-酢酸エチルエステルの合成

工程1：以下の出発物質：5-ブロモ-2-フルオロフェニル酢酸を使用し、実施例15、工程1に記載される手順に従って調製した。

【0239】

実施例17：（4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-6-メトキシ-ビフェニル-3-イル）-酢酸（化合物7）の合成

工程1：トルエン（200mL）中の5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-カルボン酸（5.764g、20.4mmol）に、トリエチルアミン（3.13mL、22.4mmol）およびジフェニルリン酸アジド（4.42mL、20.4mmol）を加え、混合物を、室温で5分間攪拌した。2-クロロ-アルファ-メチルベンジルアルコール（3.2g、22.4mol）を加え、反応物を、80°で2時間攪拌した。混合物をEtOAc（200mL）で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機層を、水により2回、およびブラインにより1回洗浄し、混合した水層を、EtOAcで逆抽出した。混合した有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロ-フェニル)-エチルエステルを得た。

【0240】

工程2：DME（5mL）中の[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロ-フェニル)-エチルエステル（0.100g、0.23mmol）に、[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステル（0.074g、0.23mmol）を加え、その後、炭酸カリウム（0.079g、0.58mmol）および水（3mL）を加えた。溶液を、N₂で10分間パージし、その後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.027g、0.02mmol）を加えた。反応物を、出発物質が分析LCMSおよび薄層クロマトグラフィー（tlc）によって検知されなくなるまで、100°で攪拌し、その後、室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。混合物を、EtOAcで抽出し、混合した有機層を、水およびブラインで洗浄した。混合した水層を、EtOAcで逆抽出し、混合した有機層を、乾燥し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、(4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-6-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-酢酸エチルエステルを得た。

【0241】

工程3：メタノール（20mL）中の(4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-6-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-酢酸エチルエステル（0.105g、0.20mmol）に、1N水性のLiOH（5mL、5mmol）を加え、反応物を2時間攪拌した。混合物を、水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機層を、乾燥し、濃縮し、表題化合物を得た。

【0242】

実施例18：{3-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-イソキサゾール-4-イル}-カルバミン酸1-(2-クロロ-フェニル)-エチルエステルの合成

[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2-クロロ-フェニル)-エチルエステル（3.48g、8.0mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（2.24g、8.8mmol）、および酢酸カリウム（2.88g、32.0mmol）を、N₂下で1,4-ジオキサン（200mL）中で混

10

20

30

40

50

合した。溶液を、N₂で10分間バージし、その後、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(0.652g、0.8mmol)を加え、反応物を、80まで6時間加熱し、その後、室温まで冷却し、一晩中、攪拌した。混合物を、水で希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機層を、水で2回、およびブラインで1回洗浄し、混合した水層を、EtOAcで逆抽出した。混合した有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0-100%のEtOAc)によって精製し、表題化合物を得た。

【0243】

実施例19：4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-カルボキシル酸(化合物8)の合成

工程1：{3-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-イソキサゾール-4-イル}-カルバミン酸1-(2-クロロ-フェニル)-エチルエステル(0.100g、0.21mmol)、4-ブロモ安息香酸(0.042g、0.21mmol)、および炭酸カリウム(0.073g、0.53mmol)を、DME(10mL)および水(5mL)中で混合した。溶液を、N₂で10分間バージし、その後、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(0.014g、0.02mmol)を加えた。反応物を、出発物質が分析LCMSによって検知されなくなるまで、70で一晩中攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水でクエンチした。混合物を、EtOAcで抽出し、混合した有機層を、乾燥し、濃縮した。残渣を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

【0244】

実施例20：4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-2-カルボン酸(化合物9)の合成

工程1：{3-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-イソキサゾール-4-イル}-カルバミン酸1-(2-クロロ-フェニル)-エチルエステル、メチル2-ブロモ安息香酸、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライドを、実施例17、工程2に記載されるように反応させ、4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステルを得た。

【0245】

工程2：メタノール中の4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル(0.21mmol)に、1Nの水性LiOH(2mL)を加え、室温で一晩中攪拌した。溶液を、40で3日間攪拌した。混合物を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

【0246】

実施例21：(4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-2-イル)-酢酸(化合物10)の合成

工程1：{3-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-イソキサゾール-4-イル}-カルバミン酸1-(2-クロロ-フェニル)-エチルエステルおよび2-ブロモフェニル酢酸を使用し、実施例19、工程1に記載される手順に従って調製した。

【0247】

実施例22：(4'-{4-[1-(2-クロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物11)の合成

10

20

30

40

50

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後、{3 - メチル - 5 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、エチル 4 - プロモフェニル酢酸、および(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム(I I)を反応させ、(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0248】

実施例 23：(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 3 - イル) - 酢酸(化合物 12)の合成

3 - プロモフェニル酢酸(0.31mmol)を、還流でエタノール中で濃硫酸によって2時間処理し、(3 - プロモ - フェニル) - 酢酸エチルエステルを得た。

【0249】

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後、{3 - メチル - 5 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、(3 - プロモ - フェニル) - 酢酸エチルエステル、および(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム(I I)を反応させ、(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0250】

実施例 24：3 - (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸(化合物 13)の合成

3 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステルを、3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸を使用し、実施例 15、工程 1 に記載される手順に従って調製した。

【0251】

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後、{3 - メチル - 5 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、3 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)ジクロライドを、反応させ、3 - (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0252】

実施例 25：(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 6 - フルオロ - ピフェニル - 3 - イル) - 酢酸(化合物 14)の合成

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後、{3 - メチル - 5 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、(3 - プロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 酢酸エチルエステル、および(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム(I I)を反応させ、(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 6 - フルオロ - ピフェニル - 3 - イル) - 酢酸エチル

10

20

30

40

50

エステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0253】

実施例 26：(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 4 - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - 酢酸（化合物 15）の合成

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後、{3 - メチル - 5 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、(5 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 酢酸エチルエステル、および(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム(II)を反応させ、(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 4 - フルオロ - ビフェニル - 3 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。
10

【0254】

実施例 27：(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸メチルエステル（化合物 16）の合成

ベンゼン(17 mL)およびメタノール(2 mL)中の(4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸(0.050 g, 0.1 mmol)に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中に 2 M; 0.1 mL, 0.2 mmol)を加え、反応物を、室温で 5 分間攪拌した。追加の(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中に 2 M; 0.25 mL, 0.5 mmol)を加え、反応物を、出発物質が分析LCMSによって検知されなくなるまで攪拌した。混合物を、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。混合した有機層を、水で 2 回、およびブラインで 1 回洗浄し、その後、乾燥し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中 0 - 80% の EtOAc)によって精製し、表題化合物を得た。
20

【0255】

実施例 28：2 - (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステル（化合物 17）の合成
30

工程 1：-78 の THF(20 mL)中のエチル 4 - ブロモフェニル酢酸(2.137 g, 8.8 mmol)に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ヘキサン中に 1 M; 11.4 mL, 11.4 mmol)を加え、溶液を、-78 で 1 時間攪拌した。THF(5 mL)中のヨードメタン(0.71 mL, 11.4 mmol)を加え、反応物を室温まで温めた。混合物を水でクエンチし、濃縮した。残渣を、EtOAc 中に溶解し、水で 3 回、およびブラインで 1 回洗浄した。有機層を、乾燥し、濃縮し、粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中 0 - 60% の EtOAc)によって精製し、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステルを得た。
40

【0256】

工程 2：実施例 17、工程 2 に記載される手順の後、表題化合物を、{3 - メチル - 5 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライドを使用して調製し；調製用HPLCによる、さらなる精製を行った。

【0257】

実施例 29：2 - (4' - {4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸（化合物 18）の合成
50

2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステルを使用して、実施例 17、工程 3 に記載される手順に従って調製した。

【0258】

実施例 30 : 2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸（化合物 19）の合成

0 のジメチルホルムアミド（80 mL）中の、水素化ナトリウム（0.859 g、35.8 mmol）およびヨードメタン（2.23 mL、35.8 mmol）に、エチル 4 - ブロモフェニル酢酸（2.17 g、9.0 mmol）を一滴ずつ加え、反応物を室温まで温め、4時間攪拌した。混合物を、水、および1Nの水性HCl（20 mL）でクエンチし、その後、1:1のEtOAc:ヘキサンで抽出した。混合した有機層を、水で5回、およびブラインで1回洗浄し、混合した水層を、EtOAcで逆抽出した。混合した有機層を、乾燥し、濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 0 - 20 % のEtOAc）によって精製した。調製用HPLCによるさらなる精製によって、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを得た。

【0259】

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後、{ 3 - メチル - 5 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル、およびビス（トリフェニルホスфин）パラジウム（II）ジクロライドを反応させ、2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを得て；調製用HPLCによる、さらなる精製を行った。エステルを、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にして；調製用HPLCによる精製を行った。

【0260】

実施例 31 : 2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸（化合物 20）の合成

工程 1 : 5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸（4 g、14.2 mmol）を、トルエン（150 mL）中に溶解した。トリエチルアミン（2.187 mL、15.6 mmol）を加えた後、ジフェニルリン酸アジド（3.372 mL、15.6 mmol）も加え、混合物を、10分間攪拌した。2 - フルオロ - アルファ - メチルベンジルアルコール（2 g、15.6 mmol）を加え、反応物を、80 で一晩中攪拌した。混合物を、室温に冷却し、濃縮し、残渣を、EtOAcと水の間で分離した。有機層を、水で4回、およびブラインで1回洗浄し、その後、乾燥し、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（乾式ロード（dry load）；ヘキサン中 0 - 100 % のEtOAc）によって精製し、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルを得た。

【0261】

工程 2 : { 3 - メチル - 5 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル

[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルおよびビス（ピナコラート）ジボロンを使用して、実施例 18 に記載される手順に従って調製した。

【0262】

工程 3 : 2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルア

10

20

30

40

50

ミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステル

{ 3 - メチル - 5 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライドを使用して、実施例 17、工程 2 に記載される手順に従って調製し；調製用HPLCによる精製を行い、その後、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行った。

【0263】

工程 4 : 2 - (4 ' - { 4 [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸

2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステルを使用して、実施例 17、工程 3) に記載されるように調製した。

【0264】

実施例 32 : 4 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酪酸(化合物 21)の合成

4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 酪酸エチルエステルを、4 - (4 - ブロモフェニル)ブタン酸を使用して、実施例 23 に記載される手順に従って調製した。

【0265】

実施例 17、工程 2 に記載される手順に続き、{ 3 - メチル - 5 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル、4 - (4 - ブロモ - フェニル) - 酪酸エチルエステル、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライドを反応させ、4 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酪酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0266】

実施例 33 : 4 ' - { 4 - [1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 3 - カルボン酸(化合物 22)の合成

工程 1 : [5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル(0 . 200 g、0 . 46 mmol)、3 - カルボキシフェニルボロン酸(0 . 092 g、0 . 55 mmol)および炭酸カリウム(0 . 190 g、1 . 37 mmol)を、2 : 1 のDME : 水(5 mL)中で混合し、溶液を、N₂で 10 分間バージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)(0)(0 . 053 g、0 . 05 mmol)を加え、反応物を、N₂でさらに 10 分の間バージし、その後、密閉し、80 °C で一晩中攪拌した。混合物を、EtOAcと水の間で分離し、水層をEtOAcで抽出した。混合した有機層を、MgSO₄を介して乾燥し、ろ過し、濃縮し、残渣を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

【0267】

実施例 34 : (4 ' - { 4 - [1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸(化合物 23)の合成

工程 1 : 5 - (4 ' - エトキシカルボニルメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)エタノールを、実施例 31 、工程 1 に記載されるように反応させ、(4 ' - { 4 - [1 -

10

20

30

40

50

(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得た。

【0268】

工程2：過剰の水酸化リチウムを、メタノールおよび水中の、(4'-{4-[1-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステル(0.100g、0.19mmol)の溶液に加え、反応物を、室温で一晩中攪拌した。混合物を、1Nの水性HClで酸性化し、EtOAcで抽出し、混合した有機層を、乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

【0269】

実施例35：(4'-{4-[^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物24)の合成

工程1：2'-フルオロアセトフェノン(25g、180mmol)および(S)-(-)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン(6.02g、22mmol)を、THF(200mL)中で混合した。ボラン硫化メチル複合体(THF中に2M；59.4mL、119mmol)を、20分かけて加え、反応物を、室温で30分間攪拌した。メタノールを加え、混合物を、ジクロロメタンおよび水でワークアップした。有機層を濃縮し、90.6%e.e.中に、(^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エタノールを得た。

【0270】

工程2：5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および(^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エタノールを、実施例31、工程1に記載されるように反応させ、(4'-{4-[^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得た。

【0271】

工程3：表題化合物を、(4'-{4-[^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを使用して、実施例34、工程2に記載されるように調製した。

【0272】

実施例36：(4'-{4-[^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-2'-メチル-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物25)の合成

工程1：4-ブロモ-3-メチル-塩化ベンゾイル

CH₂Cl₂中の、4-ブロモ-3-メチル安息香酸(8.6g、40.0mmol)に、DMF(0.4mL)を加え、続けて、注射器により、ゆっくり10分かけて塩化オキサリル(3.7mL、42mmol)を加えた。反応物を、室温で1時間攪拌し、その後、濃縮し、表題化合物を得た。

【0273】

工程2：2-(4-ブロモ-3-メチル-ベンゾイル)-3-[^(E)-メチルイミノ]-酪酸メチルエステル

テトラヒドロフラン(300mL)中の、4-ブロモ-3-メチル-塩化ベンゾイル(40.0mmol)に、3-メチルアミノ-2-ブテン酸メチルエステル(5.12g、40.0mmol)を加え、続けて、ピリジン(3.2mL、40.0mmol)を加え、反応物を、室温で一晩中攪拌した。固体のピリジン塩酸塩がフラスコをコーティングしたため、混合物をデカントし、固体をEtOAcで3回洗浄した。混合した溶液を、EtOAc(500mL)で濃縮し、希釈し、混合物を水で3回洗浄した。水層を分離し、EtOAcで逆抽出し、混合した有機層を、MgSO₄を介して乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0274】

工程3：5-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

2-(4-ブロモ-3-メチル-ベンゾイル)-3-[^(E)-メチルイミノ]-酪酸メチルエステル(40.0mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(2.9g、41mmol)を、酢酸(100mL)中で混合し、60で一晩中攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、EtOAcと水の間で分離した。飽和水性液NaHCO₃を、残留酢酸を中和するため10に加え、有機層を、分離し、水で2回洗浄した。混合した水層を、EtOAcで逆抽出し、混合した有機層を、乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

【0275】

工程4：5-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸

5-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル(7.26g、23.4mmol)を、1Nの水性LiOHで加水分解した。酸性ワークアップによって表題化合物を得た。

【0276】

工程5：[5-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エチルエステル

5-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(1.78g、6.0mmol)を、トルエン(50mL)中に溶解した。トリエチルアミン(0.92mL、62.3mmol)を加えた後に、ジフェニルリン酸アジド(1.43mL、56.6mmol)を加え、混合物を、10分間攪拌した。(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エタノール(0.924g、6.6mmol)を加え、反応物を、85で3時間攪拌し、室温で一晩中攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、ジクロロメタンで希釈し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

【0277】

工程6：(4'-{4-[^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-2'-メチル-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステル

[5-(4-ブロモ-3-メチル-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エチルエステル(0.350g、0.80mmol)、[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステル(0.292g、0.96mmol)、および炭酸水素ナトリウム(0.235g、2.8mmol)を、2:1のDME:水(11mL)中で混合し、溶液を、N₂で5分間バージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(0.030g、0.04mmol)を加え、反応物を、80で2時間攪拌した。ワークアップの後、粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。

【0278】

工程7：(4'-{4-[^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-2'-メチル-ビフェニル-4-イル)-酢酸

(4'-{4-[^(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-2'-メチル-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステル(0.282g、0.53mmol)を、メタノールおよび水中で水酸化リチウムにより加水分解し、粗製材料を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

【0279】

10

20

30

40

50

実施例 37 : 2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸 (化合物 26) の合成

工程 1 : 2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

{ 3 - メチル - 5 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを使用して、実施例 36 、工程 6 に記載されるように調製し；調製用HPLCによる精製を行った。

10

【 0280 】

工程 2 : 2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸

メタノール (50 mL) 中の 2 - (4 ' - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (0 . 51 mmol) を、 1N の水性 LiOH (過剰) のみでなく水酸化リチウム (過剰) で処理し、反応物を室温で攪拌した。分析LCMSは、出発物質がまだ存在することを示したため、反応物を、 80 度で一晩中攪拌した。混合物を、 1N の HCl (20 mL) で中和し、 EtOAc で抽出した。混合した有機層を、水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、残渣を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

20

【 0281 】

実施例 38 : (4 ' - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 27) の合成

工程 1 : (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノール

2 ' - クロロアセトフェノン (8 . 4 mL 、 65 mmol) および (S) - (-) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン (0 . 90 g 、 0 . 32 mmol) を、 THF (75 mL) 中で混合した。ボラン硫化メチル複合体 (THF 中に 2M ; 21 . 5 mL 、 43 mmol) を 20 分かけて加え、反応物を、室温で 30 分間攪拌した。 MeOH を加え、混合物を、 CH₂Cl₂ および H₂O でワークアップした。有機層を濃縮し、表題化合物を得た。

30

【 0282 】

工程 2 : [5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル

5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸 (10 g 、 35 mmol) 、 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノール (6 . 6 g 、 42 mmol) 、トリエチルアミン (10 mL 、 70 mmol) 、およびジフェニルリシン酸アジド (11 . 5 g 、 42 mmol) を、トルエン (100 mL) 中で混合し、 90 度で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 - 30 % の EtOAc) によって精製した。分離した生成物を、 5 : 1 のヘキサン : アセトンで再結晶し、 99 % e.e 以上 (キラルHPLC) によって。 Chirace 1 OD 98 . 4 % のヘキサン / 1 . 6 % エタノール。主要な異性体 27 . 9 分 主要でない異性体 32 . 7 分) の表題化合物を得た。

40

【 0283 】

工程 3 : [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル

エチル 4 - ブロモフェニル酢酸 (9 . 72 g 、 40 mmol) 、ビス (ピナコラート) デボロン (12 . 2 g 、 48 mmol) 、および酢酸カリウム (18 . 8 g 、 1690 m

50

m o l) を、 1 , 4 - ジオキサン中で混合し、混合物を、N₂で10分間パージした。1 , 1 ' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム(II)(3 . 26 g、4 . 0 mm o l)を加え、反応物を、80まで24時間加熱し、室温で二日間加熱した。混合物を、H₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。混合した有機層を、H₂Oで4回、およびブラインで1回洗浄し、その後、乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中に溶解し、セライトを介してろ過し、固体を除去した。ろ液を濃縮し、粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0 - 30%のEtOAc)によって精製し、表題化合物を得た。

【0284】

工程4：(4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステル

[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル(3 . 0 g、6 . 9 mm o l)、[4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル(2 . 2 g、7 . 6 mm o l)、ジクロロ - ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0 . 25 g、0 . 35 mm o l)、および炭酸水素ナトリウム(1 . 7 g、20 . 7 mm o l)を、DME(30 mL)およびH₂O(10 mL)中で混合し、反応物を、80で2時間攪拌した。水性ワークアップの後、粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0 - 40%のEtOAc)によって精製し、表題化合物を得た。

【0285】

工程5：(4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸MeOHおよびH₂O中の、4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル}、 - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステル(3 g、5 . 9 mm o l)を、水酸化リチウム(1 g、23 . 8 mm o l)で処理し、反応物を60で攪拌した。酸性ワークアップによって表題化合物を得た。

【0286】

実施例39：2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸(化合物28)の合成

工程1：2 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオン酸エチルエステル

2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルおよびビス(ピナコラート)ジボロンを使用して、実施例18に記載されるように調製した。

【0287】

工程2：2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル

[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび2 - メチル - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオン酸エチルエステルを使用して、実施例36、工程6に記載されるように調製した。

【0288】

工程3：2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸

10

20

30

40

50

(2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを使用して、実施例 17、工程 3 に記載されように調製した。

【0289】

実施例 40 : 2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸(化合物 29)の合成

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび2 - メチル - 2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオン酸エチルエステルを反応させ、2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。
10

【0290】

実施例 41 : 2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸(化合物 30)の合成
20

2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオン酸エチルエステルを、2 - (4 - ブロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステルおよびビス(ピナコラート)ジボロンを使用して、実施例 18 に記載される手順に従って調製した。

【0291】

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオン酸エチルエステルを反応させ、2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。
30

【0292】

実施例 42 : 2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸(化合物 31)の合成

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオン酸エチルエステルを反応させ、2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。
40

【0293】

実施例 43 : [5 - (4' - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル(化合物 61)の合成

[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバ
50

ミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび 4 - シアノメチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 3 6 、工程 6 に記載されるように調製した。

【 0 2 9 4 】

実施例 4 4 : [5 - (4 ' - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル(化合物 6 2) の合成

[5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび 4 - シアノメチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 3 6 、工程 6 に記載されるように調製した。

【 0 2 9 5 】

実施例 4 5 : { 3 - メチル - 5 - [4 ' - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ビフェニル - 4 - イル] - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル(化合物 6 3) の合成

トルエン(5 mL) 中の、[5 - (4 ' - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル(0 . 2 0 0 g 、 0 . 4 4 mmol) の溶液に、ジブチル錫オキシド(0 . 0 1 1 g 、 0 . 0 4 mmol) を加え、続いて、アジドトリメチルシラン(0 . 0 7 mL 、 0 . 5 3 mmol) を加え、反応物を、 1 0 0 で 5 時間攪拌し、その後、室温で一晩中攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc 中に溶解し、水およびブライൻで洗浄した。有機層を、乾燥し、濃縮し、粗製材料を、調製用HPLC によって精製し、表題化合物を得た。

【 0 2 9 6 】

実施例 4 6 : { 3 - メチル - 5 - [4 ' - (2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ビフェニル - 4 - イル] - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル(化合物 6 4) の合成

[5 - (4 - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよびアジドトリメチルシランを使用して、実施例 4 5 に記載されるように調製した。

【 0 2 9 7 】

実施例 4 7 : { 4 ' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル } - 酢酸(化合物 3 7) の合成

工程 1 : (R) - 1 - フェニル - エタノール

THF(1 0 0 mL) 中のアセトフェノン(1 9 . 4 7 mL 、 1 6 6 . 6 mmol) に、(S) - (-) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン(4 . 6 2 g 、 1 6 . 6 mmol) を加え、 0 まで冷却した。ボラン硫化メチル複合体(THF 中に 2 M ; 5 0 mL 、 1 0 0 mmol) を、 1 5 分かけて加え、反応物を室温で攪拌した。水性ワークアップによって表題化合物を得た。

【 0 2 9 8 】

工程 2 : [5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - フェニル - エチルエステル

トルエン(5 0 0 mL) 中の、 5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸(2 5 g 、 8 8 . 7 mmol) に、トリエチルアミン(1 8 . 5 mL 、 1 3 3 mmol) を加え、続いて、ジフェニルリン酸アジド(2 2 . 1 mL 、 1 0 1 . 9 mmol) を加えた。 (R) - (+) - 1 - フェニルエチルアルコール(1 1 . 9 mL 、 9 7 . 5 mmol) を加え、反応物を、 7 5 で 2 時間攪拌した。混合物を、 EtOAc と H₂O の間で分離し、セライトを介してろ過した。水層を EtOAc で抽出し、混合した有機層を、 MgSO₄ を介して乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物を得た。

【 0 2 9 9 】

工程 3 : { 4 ' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸エチルエステル [5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - フェニル - エチルエステル (39 g, 97.2 mmol)、[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル (31 g, 107 mmol)、および炭酸水素ナトリウム (32.6 g, 389 mmol) を、3 : 1 のDME : H₂O (500 mL) 中で混合し、混合物を、N₂ で 15 分間パージした。(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム (II) (2.13 g, 2.91 mmol) を加え、反応物を、N₂ でさらに 10 分間パージし、その後、90 °C で一晩中攪拌した。混合物を、EtOAc と H₂O の間で分離し、水層を EtOAc で抽出した。混合した有機層を、H₂O で洗浄し、MgSO₄ を介して乾燥し、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン勾配) によって精製し、表題化合物を得た。
10

【0300】

工程 4 : {4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸

3 : 1 のMeOH : H₂O (300 mL) 中の、{4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸エチルエステル (24 g, 49 mmol) の懸濁液に、水酸化リチウム (8.3 g, 19.8 mmol) を加え、反応物を、室温で一晩中攪拌した。混合物を酸性化し、EtOAc と H₂O の間で分離した。水層を EtOAc で抽出し、混合した有機層を、H₂O で洗浄し、MgSO₄ を介して乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物を得た。質量スペクトルデータ (M + H) = 457。
20

【0301】

実施例 48 : {4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 3 - イル} - 酢酸 (化合物 43) の合成

(3 - プロモ - フェニル) - 酢酸エチルエステルおよびビス(ピナコラート)ジボロンを、実施例 18 に記載されるように反応させ、[3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを得た。
30

【0302】

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後に、[5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - フェニル - エチルエステル、[3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステル、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロライドを反応させ、{4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 3 - イル} - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0303】

実施例 49 : 4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 44) の合成

実施例 17、工程 2 に記載される手順の後に、[5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - フェニル - エチルエステルおよびエトキシカルボニルフェニルボロン酸を反応させ、4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - カルボン酸エチルエステルを得て、実施例 17、工程 3 に記載されるように加水分解し、酸にした。
40

【0304】

10

20

30

40

50

実施例 50 : (4' - {4 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 32) の合成

実施例 36、工程 5 に記載される手順の後に、5 - (4' - エトキシカルボニルメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - カルバミン酸および 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) エタノールを反応させ、(4' - {4 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 34、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0305】

実施例 51 : 2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 2' - メチル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸 (化合物 33) の合成

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび 2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオン酸エチルエステルを反応させ、2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - 2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 2' - メチル - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステルを得て、実施例 36、工程 7 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0306】

実施例 52 : (4' - {4 - [(S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 34) の合成

(S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エタノールを、2' - フルオロアセトフェノンおよび (R) - (+) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジンを使用して、実施例 35、工程 1 に記載される手順に従って調製した。

【0307】

実施例 36、工程 5 に記載される手順の後に、5 - (4' - エトキシカルボニルメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および (S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エタノールを反応させ、(4' - {4 - [(S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 34、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0308】

実施例 53 : (4' - 4 - [(S) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 35) の合成

(S) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノールを、2' - クロロアセトフェノンおよび (R) - (+) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジンを使用して、実施例 35、工程 1 に記載されるように調製した。

【0309】

[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (S) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルを、5 - (4' - エトキシカルボニルメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および (S) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノールを使用して、実施例 36、工程 5 に記載されるように調製した。

【0310】

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 -

10

20

30

40

50

メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (S) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、(4' - {4 - [(S) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 34、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0311】

実施例 54 : {4' - [4 - (2 - クロロ - ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸 (化合物 36) の合成

[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステルを、5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - カルボン酸およびクロロベンジルアルコールを使用して、実施例 36、工程 5 に記載されるように調製した。

【0312】

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 2 - クロロ - ベンジルエステルおよび [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、{4' - [4 - (2 - クロロ - ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 36、工程 7 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0313】

実施例 55 : (4' - {4 - [1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 38) の合成

メタノール (15 mL) 中の 2', 3' - ジフルオロアセトフェノン (0.337 g, 2.16 mmol) を、水素化ホウ素ナトリウム (0.090 g, 2.37 mmol) で処理し、反応物を、室温で 30 分間攪拌した。混合物を、ジクロメタンと水の間で分離し、有機層を分離し、MgSO₄を介して乾燥し、ろ過し、濃縮し、1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - エタノールを得た。

【0314】

5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および 1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - エタノールを、実施例 36、工程 5 に記載されるように反応させ、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - エチルエステルを得た。

【0315】

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、(4' - {4 - [1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 34、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0316】

実施例 56 : (4' - {4 - [1 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物 39) の合成

2', 4' - ジフルオロアセトフェノンを、実施例 55 に記載されるように、1 - (2

10

20

30

40

50

, 4, -ジフルオロフェニル)エタノールに還元した。

【0317】

5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタノールを、実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-エチルエステルを得た。

【0318】

実施例36、工程6に記載される手順の後、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-4-イル]-カルバミン酸1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-エチルエステルおよび[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステルを反応させ、(4'-{4-[1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例34、工程2に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0319】

実施例57：(4'-{4-[1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物40)の合成

2'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノンを、実施例55に記載されるように、1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタン-1-オールに還元した。

【0320】

5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタン-1-オールを、実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-エチルエステルを得た。

【0321】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-エチルエステルおよび[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステルを反応させ、(4'-{4-[1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例34、工程2に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0322】

実施例58：(4'-{4-[1-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物41)の合成

2',5'-ジフルオロアセトフェノンを、実施例55に記載されるように、1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタノールに還元した。

【0323】

5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および1-(2,5-ジフルオロフェニル)エタノールを実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-エチルエステルを得た。

【0324】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸1-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-エチルエステルおよび[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステルを反応させ、(4'-{

10

20

30

40

50

4 - [1 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 34、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0325】

実施例 59：(4 ' - { 4 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸（化合物 42）の合成

2' , 6' - ジフルオロアセトフェノンを、実施例 55 に記載されるように、1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オールに還元した。

【0326】

5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および 1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オールを、実施例 36、工程 5 に記載されるように反応させ、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - エチルエステルを得た。

【0327】

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、(4 ' - { 4 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 34、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0328】

実施例 60：{ 4 ' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 2 - イル } - 酢酸（化合物 45）の合成

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - フェニル - エチルエステルおよび [2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、{ 4 ' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 2 - イル } - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 34、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0329】

実施例 61：{ 4 ' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - o - トリル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル } - 酢酸（化合物 46）の合成

2' - メチルアセトフェノンおよび (S) - (-) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジンを、実施例 35、工程 1 に記載されるように反応させ、(R) - 1 - o - トリル - エタノールを得た。

【0330】

5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および (R) - 1 - o - トリル - エタノールを、実施例 36、工程 5 に記載されるように反応させ、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - o - トリル - エチルエステルを得た。

【0331】

実施例 36、工程 6 に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - o - トリル - エチルエステルおよび [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン

10

20

30

40

50

- 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、{ 4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - o - トリル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸エチルエステルを得て、実施例 3 4、工程 2 に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0332】

実施例 6 2 : 2 - (4' - { 4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ビフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸(ジアステレオマー - 化合物 4 7 および化合物 4 8)の合成
工程 1 : 2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル

2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル(10.0 g、41 mmol)を、テトラヒドロフラン(400 mL)中に溶解し、-78まで冷却した。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中に 2 M; 53.5 mL、107 mmol)を加え、混合物を、-78で1時間攪拌した。ヨードメタン(2.814 mL、45.1 mmol)を加え、反応物を、室温までゆっくり温め、一晩中攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc で抽出した。混合した有機層を、水およびブラインで洗浄し、その後、乾燥し、濃縮した。粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中 0 - 15 % の EtOAc)によって精製し、表題化合物を得た。

【0333】

工程 2 : 2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオン酸

2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステルを使用して、実施例 6、工程 4 に記載される手順に従って調製した。

【0334】

工程 3 : 2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオニルクロライド

ジクロロメタン(20 mL)中の、2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオン酸(0.500 g、2.18 mmol)を、ジメチルホルムアミド(0.03 mL、0.44 mmol)で処理し、続いて、塩化オキサリル(0.248 mL、2.8 mmol)によって、一滴ずつ 5 分かけて処理し、反応物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を、その後、濃縮し、真空下で乾燥し、表題化合物を得た。

【0335】

工程 4 : (4 R , 5 S) - 3 - [2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオニル] - 4 - メチル - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン

(4 R , 5 S) - (+) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン(0.348 g、1.96 mmol)を、テトラヒドロフラン(20 mL)中に溶解し、-78まで冷却した。n - ブチルリチウム(ヘキサン中に 1.6 M; 1.64 mL、2.62 mmol)を加え、反応物を、-78で1時間攪拌した。テトラヒドロフラン(10 mL)中に、2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオニルクロライド(0.540 g、2.18 mmol)を加え、反応物を 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、EtOAc と水の間で分離した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮し、粗製材料を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中 0 - 25 % の EtOAc)によって精製し、分離した生成物として、2つのジアステレオマーを得た。ジアステレオマー A は、カラムから離れる第 1 の生成物で、一方、ジアステレオマー B は、カラムから離れる第 2 の生成物であった。

【0336】

工程 5 : (4 R , 5 S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - { 2 - [4 - (4 , 4 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオニル } - オキサゾリジン - 2 - オン

ジアステレオマー A - (4 R , 5 S) - 3 - [2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオニル] - 4 - メチル - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン(ジアステレオマー A) およびビス(ピナコラート)ジボロンを使用して、実施例 5、工程 2 に記載されるように調製した。

【0337】

10

20

40

50

ジアステレオマーB - (4R, 5S) - 3 - [2 - (4 - プロモ - フェニル) - プロピオニル] - 4 - メチル - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (ジアステレオマーB) およびビス (ピナコラート) ジボロンを使用して、実施例5、工程2に記載されるように調製した。

【0338】

工程6 : (3 - メチル - 5 - {4' - [1 - メチル - 2 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - ビフェニル - 4 - イル} - イソキサゾール - 4 - イル) - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル

ジアステレオマーA - (4R, 5S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - {2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオニル} - オキサゾリジン - 2 - オン (ジアステレオマーA) および [5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルを使用して、実施例36、工程6に記載されるように調製した。 10

【0339】

ジアステレオマーB - (4R, 5S) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - {2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - プロピオニル} - オキサゾリジン - 2 - オン (ジアステレオマーB) および [5 - (4 - プロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルを使用して、実施例36、工程6に記載されるように調製した。 20

【0340】

工程7 : 2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - プロピオン酸

ジアステレオマーA - (3 - メチル - 5 - {4' - [1 - メチル - 2 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - ピフェニル - 4 - イル} - イソキサゾール - 4 - イル) - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル (ジアステレオマーA) を使用して、実施例34、工程2に記載されるように調製した。 30

【0341】

ジアステレオマーB - (3 - メチル - 5 - {4' - [1 - メチル - 2 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - ピフェニル - 4 - イル} - イソキサゾール - 4 - イル) - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステル (ジアステレオマーB) を使用して、実施例34、工程2に記載されるように調製した。

【0342】

実施例64 : (3' - クロロ - 4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸 (化合物49) の合成 40

実施例36に記載される手順の後に：4 - プロモ - 2 - クロロ安息香酸および塩化オキサリルを反応させ、4 - プロモ - 2 - クロロ - 塩化ベンゾイルを得て、3 - メチルアミノ - 2 - ブテン酸メチルエステルと反応させ、2 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - ベンゾイル) - 3 - [(E) - メチルイミノ] - 酪酸メチルエステルを得た。2 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - ベンゾイル) 3 - [(E) - メチルイミノ] - 酪酸メチルエステルおよびヒドロキシリルアミン塩酸塩を、その後、反応させ、5 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た。実施例36、工程4の後、5 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを加水分解し、5 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - フ 50

エニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸にした。5 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノールを、その後、実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルを得た。

【0343】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5 - (4 - プロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、(3' - クロロ - 4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例36、工程7に記載されるように加水分解し、酸にした。

10

【0344】

実施例65：2 - (4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酪酸(化合物50)の合成

{3 - メチル - 5 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - イソオキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび2 - (4 - プロモフェニル) ブタン酸を使用して、実施例36、工程6に記載されるように調製した。

20

【0345】

実施例66：(2' - クロロ - 4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酪酸(化合物51)の合成

実施例36に記載される手順の後に：4 - プロモ - 3 - クロロ安息香酸および塩化オキサリルを反応させ、4 - プロモ - 3 - クロロ - 塩化ベンゾイルを得て、その後、3 - メチルアミノ - 2ブテン酸メチルエステルと反応させ、2 - (4 - プロモ - 3 - クロロ - ベンゾイル) - 3 - [(E) - メチルイミノ] - 酪酸メチルエステルを得た。2 - (4 - プロモ - 3 - クロロ - ベンゾイル) - 3 - [(E) - メチルイミノ] - 酪酸メチルエステルおよびヒドロキシルアミン塩酸塩を、実施例36、工程3に記載されるように、その後、反応させ、5 - (4 - プロモ - 3 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得て、実施例36、工程4に記載されるように、その後、加水分解し、5 - (4 - プロモ - 3 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸にした。5 - (4 - プロモ - 3 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノールを反応させ、実施例36、工程5に記載されるように、[5 - (4 - プロモ - 3 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルを得た。

30

【0346】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5 - (4 - プロモ - 3 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、(2' - クロロ - 4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例36、工程7に記載されるように加水分解し、酸にした。

40

50

【0347】

実施例67：(4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 2' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸(化合物52)の合成

実施例36に記載される手順の後：4 - ブロモ - 3 - フルオロベンゾイルクロライドおよび塩化オキサリルを反応させ、4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 塩化ベンゾイルを得て、その後、3 - メチルアミノ - 2 - プテン酸メチルエステルと反応させ、2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - ベンゾイル) - 3 - [(E) - メチルイミノ] - 酪酸メチルエステルを得た。2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - ベンゾイル) 3 - [(E) - メチルイミノ] - 酪酸メチルエステルおよびヒドロキシリルアミン塩酸塩を、その後、実施例36、工程3に記載されるように反応させ、5 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得て、実施例36、工程4に記載されるように、その後、加水分解し、5 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸にした。5 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エタノールを反応させ、実施例36、工程5に記載されるように、[5 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルを得た。

10

【0348】

実施例36、工程6に記載される手順の後、[5 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、(4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - 2' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸エチルエステルを得て、実施例36、工程7に記載されるように加水分解し、酸にした。

20

【0349】

実施例68：4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - カルボン酸(化合物53)の合成

30

実施例36、工程6に記載される手順の後、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルエステルおよび4 - エトキシカルボニルフェニルボロン酸を反応させ、4' - {4 - [(R) - 1 - (2 - クロロ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - カルボン酸エチルエステルを得て、実施例36、工程7に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0350】

実施例71：(4' - {4 - [(R) - 1 - (3, 5 - ジブロモ - フェニル) - エトキシカルボニルアミノ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル} - ピフェニル - 4 - イル) - 酢酸(化合物56)の合成

40

0でのEt₂O(30mL)中の3, 5 - ジブロモ安息香酸(2.5g, 8.9mmol)の溶液に、メチルリチウム(ジエチルエーテル中に1.6M; 12.3mL, 19.6mmol)を、一滴ずつ加えた。反応物を室温まで温め、2時間攪拌した。酸性ワーカップし、その後、シリカゲルクロマトグラフィーにかけて、1 - (3, 5 - ジブロモ - フェニル) - エタノンを得た。

【0351】

1 - (3, 5 - ジブロモ - フェニル) - エタノンおよび(S) - (-) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジンを、実施例35、工程1に記載されるように反応させ、(R) - 1 - (3, 5 - ジブロモ - フェニル) - エタノールを得た。

50

【0352】

実施例36、工程5に記載される手順の後、5-(4'-エトキシカルボニルメチル-ビフェニル-4-イル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および(R)-1-(3,5-ジプロモ-フェニル)-エタノールを反応させ、(4'-4-[[(R)-1-(3,5-ジプロモ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル)-酢酸エチルエステルを得て、実施例34、工程2に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0353】

実施例72：{4'-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソキサゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル}-酢酸（化合物57）の合成

2'-クロロアセトフェノンおよび(R)-(+)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンを、実施例35、工程1に記載されるように反応させ、(S)-1-フェニル-エタノールを得た。

【0354】

5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および(S)-1-フェニル-エタノールを、実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(S)-1-フェニル-エチルエステルを得た。

【0355】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(S)-1-フェニル-エチルエステルおよび[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステルを反応させ、{4'-[3-メチル-4-((S)-1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)-イソキサゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル}-酢酸エチルエステルを得て、実施例34、工程2に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0356】

実施例73：(4'-{4-[[(R)-1-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル}-酢酸（化合物58）の合成

3'-ヒドロキシアセトフェノンおよび(S)-(-)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンを、実施例35、工程1に記載されるように反応させ、3-((R)-1-ヒドロキシ-エチル)-フェノールを得た。

【0357】

5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-カルボン酸および3-((R)-1-ヒドロキシ-エチル)-フェノールを、実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エチルエステルを得た。

【0358】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5-(4-ブロモ-フェニル)-3-メチル-イソキサゾール-4-イル]-カルバミン酸(R)-1-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エチルエステルおよび[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステルを反応させ、(4'-{4-[[(R)-1-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル}-酢酸エチルエステルを得て、実施例34、工程2に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0359】

実施例74：{4'-[3-メチル-4-(1-フェニル-エトキシカルボニルアミノ)}

10

20

30

40

50

- イソキサゾール - 5 - イル] - ピフェニル - 4 - イル} - 酢酸(化合物59)の合成
5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および1 - フェニルエタノールを、実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸1 - フェニル - エチルエステルを得た。

【0360】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸1 - フェニル - エチルエステルおよび[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルエステルを反応させ、{4' - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ピフェニル - 4 - イル} - 酢酸エチルエステルを得て、実施例34、工程2に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0361】

実施例75：{4' - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシ - d9 - カルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ピフェニル - 4 - イル} - 酢酸(化合物60)の合成

5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸および1 - フェニルエタノール - d9 (Carboocoreから得た完全に重水素化した1 - フェニルエタノール)を、実施例36、工程5に記載されるように反応させ、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸1 - フェニル - エチル - d9 エステルを得た。

【0362】

実施例36、工程6に記載される手順の後に、[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸1 - フェニル - エチル - d9 エステルおよび[4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - 酢酸エチルを反応させ、{4' - [3 - メチル - 4 - (1 - フェニル - エトキシ - d9 - カルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ピフェニル - 4 - イル} - 酢酸エチルエステルを得て、実施例34、工程2に記載されるように加水分解し、酸にした。

【0363】

実施例76：[5 - (4' - カルバムイミドイルメチル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル(化合物65)の合成

工程1：[5 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルおよび4 - シアノメチルフェニルボロン酸を、実施例36、工程6に記載されるように反応させ、[5 - (4' - シアノメチル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステルを得た。

【0364】

工程2：エタノール(5mL)中の[5 - (4' - シアノメチル - ピフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル(0.400g, 0.88mmol)を、1, 4 - ジオキサン(5mL)中で4NのHClで処理し、反応物を、室温で一晩中攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、その後、メタノール中の2MのNH₃中で溶解した。反応物を、室温で一晩中攪拌し、その後、メタノール中に追加の2MのNH₃を加え、反応物を、40度で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

【0365】

実施例77：{5 - [4' - (2 - アセチルアミノ - 2 - イミノ - エチル) - ピフェニル

10

20

30

40

50

- 4 - イル] - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル} - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル (化合物 66) の合成

ジクロロメタン (5 mL) 中の [5 - (4' - カルバムイミドイルメチル - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル] - カルバミン酸 (R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルエステル (0.055 g, 0.12 mmol) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.052 mL, 0.3 mmol) を加え、続いて、塩化アセチル (0.009 mL, 0.126 mmol) を加え、反応物を室温で攪拌した。追加の塩化アセチル (0.009 mL, 0.126 mmol) を加え、反応物を室温で攪拌した。混合物を、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。混合した有機層を、乾燥し、ろ過し、濃縮し、残渣を、調製用HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

10

【0366】

実施例 78 : [4' - (4 - アミノ - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - 酢酸の合成

[4' - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - 酢酸 (1.0 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (5 mL) で 1 時間処理した。ワークアップによって表題化合物を得た。質量スペクトルデータ ($M + H$) = 309。

【0367】

実施例 79 : 2 - (2 - {4' - [3 - メチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - アセチルアミノ) - エタンスルホン酸 (化合物 67) の合成

ラットに、{4' - [3 - エチル - 4 - ((R) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ) - イソキサゾール - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - イル} - 酢酸 (30 mg / kg) を投薬し、胆汁を 6 時間かけて採取した。表題化合物を、逆相HPLCによって胆汁から精製した。質量スペクトルデータ ($M + H$) = 564。

【0368】

いくつかの実施形態において、質量スペクトルデータ (mass spec. data) は、Shimadzu LCMS 2010A により得られる。

【0369】

インビトロアッセイ

実施例 80 : ヒトLPA₁を安定発現するCHO細胞株の樹立

ヒトLPA₁受容体をコード化する、1.1 kb のcDNAを、ヒト肺からクローニングした。ヒト肺RNA (Clontech Laboratories, Inc. USA) を、RETRONスクリプトキット (Ambion, Inc.) を逆転写し、ヒトLPA₁のための完全長cDNAを、逆転写反応のPCRにより得た。クローニングしたヒトLPA₁のヌクレオチド配列を、シークエンシングにより決定し、公開されたヒトLPA₁配列と同一であると確認した (An et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))。cDNAを、pCDNA5/FRTの発現プラスミドへとクローニングし、リポフェクタミン 2000 (Invitrogen Corp., USA) を使用して、CHO細胞にトランسفектした。ヒトLPA₁を安定発現するクローニングを、ハイグロマイシンを使用して選択し、LPAに反応してカルシウム流入を示す細胞として同定した。

【0370】

実施例 81 : ヒトLPA₂を一時的に発現する細胞の生成

ヒトLPA₂受容体のcDNAを含むベクターを、Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cDNA.org) から得た。ヒトLPA₂のための完全長cDNA断片を、PCRによってベクターから得た。クローニングしたヒトLPA₂のヌクレオチド配列を、シークエンシングにより決定し、公開されたヒトLPA₂配列と同一であると確認した (NCBI 受け入れ番号 NM_004720)。cDNAをpCDNA3.1 発現プラスミドへとクローニングし、0.2 μg リポフェクタミン 2000 および 0.2 μg のLPA₂発現ベクターとともに、1ウェルにつき 30,000 - 35,000 個の細胞で、96ウェルの

20

30

40

50

ポリ - D - リジン - コーティングプレートに細胞を播種することにより、B103細胞 (Invitrogen Corp., USA) へとトランスフェクトした。細胞を、LPA誘発性のカルシウム流入のアッセイを行う前に、完全培地中で一晩中培養した。

【0371】

実施例82：ヒトLPA₃を安定発現するCHO細胞株の樹立

ヒトLPA₃受容体のcDNAを含むベクターを、Missouri S & T cDNA Resource Center (www.cDNA.org) から得た。ヒトLPA₃のための完全長cDNA断片を、PCRによってベクターから得た。クローン化したヒトLPA₃のヌクレオチド配列を、シークエンシングにより決定し、公開されたヒトLPA₃配列と同一であると確認した (NCBI受け入れ番号NM_012152)。cDNAを、pCDNA5/FRT発現プラスミドへとクローン化し、リポフェクタミン2000 (Invitrogen Corp., USA) を使用して、CHO細胞にトランスフェクトした。ヒトLPA₃を安定発現するクローニングを、ハイグロマイシンを使用して選択し、LPAに反応してカルシウム流入を示す細胞として同定した。
10

【0372】

実施例83：LPA₁およびLPA₃のカルシウム流入アッセイ

CHO細胞を発現するヒトLPA₁またはLPA₃を、アッセイの1日前に、96ウェルのポリ - D - リジン - コーティングプレートにおいて、1ウェルにつき20,000-45,000個の細胞で播種する。アッセイ前に、細胞を、PBSで1回洗浄し、その後、無血清培地中で一晩中培養する。アッセイの日に、アッセイバッファー (Ca²⁺およびMg²⁺を含むHBSS、および20mMのHepesおよび0.3%の無脂肪酸ヒト血清アルブミンを含む) 中のカルシウム指示染料 (Calcium4, Molecular Devices) を各ウェルに加え、培養を、37℃で1時間続ける。2.5%のDMSO中の試験化合物10μlを、細胞に加え、培養を、室温で30分間続ける。細胞を、10nMのLPAの追加により刺激し、細胞内のCa²⁺を、Flexstation 3 (Molecular Devices) を使用して測定する。IC₅₀を、薬物の滴定曲線のグラフパッドプリズム解析を使用して測定する。
20

【0373】

実施例84：LPA₂のカルシウム流入アッセイ

リポフェクタミン2000およびLPA₂発現ベクターを一晩中培養した後で、B103細胞を、PBSで1回洗浄し、その後、4時間血清飢餓した。アッセイバッファー (Ca²⁺およびMg²⁺を含むHBSSおよび20mMのHepesおよび0.3%の無脂肪酸ヒト血清アルブミンを含む) 中のカルシウム指示染料 (Calcium4, Molecular Devices) を、各ウェルに加え、培養を、37℃で1時間続ける。2.5%のDMSO中の10μlの試験化合物を、細胞に加え、培養を、室温で30分間続ける。細胞を、10nMのLPAの追加により刺激し、細胞内のCa²⁺を、Flexstation 3 (Molecular Devices) を使用して測定する。IC₅₀を、薬物の滴定曲線のグラフパッドプリズム解析を使用して測定する。
30

【0374】

実施例85：GTP-S結合アッセイ

LPA₁へのGTPの結合を阻害する化合物の能力を、細胞膜のGTP-Sアッセイを介して評価する。組換え型のヒトLPA₁受容体を安定発現するCHO細胞を、1mMのDTTを含む、10mMのHepes、7.4中に再懸濁し、溶解し、75,000×gで遠心分離し、細胞膜をペレット状にする。細胞膜を、1mMのDTTおよび10%のグリセロールを含む、10mMのHepes、7.4中に再懸濁する。細胞膜 (1ウェル25μgまで) を、0.1nM [³⁵S]-GTP-S、900nMのLPA、5μMのGDP、および試験化合物とともにアッセイバッファー (50mMのHepes、pH 7.4、100mMのNaCl、10mMのMgCl₂、50μg/mlのサポニンおよび0.2%の無脂肪酸ヒト血清アルブミン) 中で、96ウェルにおいて、30℃で30分間培養する。反応を、Whatman GF/Bのガラス纖維フィルタープレートを介して急速ろ過法によって終了させる。
40
50

フィルターブレートを、1 ml の冷たい洗浄バッファー（50 mMのHepes、7.5、100 mMのNaClおよび10 mMのMgCl₂）で3回洗浄し、乾燥させる。その後、ブレートにシンチラントを加え、フィルター上に残る放射能を、Packard TopCount（Perkin Elmer）によって測定する。特異的結合を、リガンド（900 nMのLPA）不在下の非特異的結合を引いた合計の放射性結合として決定する。IC₅₀を、薬物の滴定曲線のグラフパッドプリズム解析を使用して測定した。

【0375】

代表的な式（I）の化合物の例示のインビトロの生物学データは、下記の表において示される。特に明記がない限り、試験された化合物は、HLPA1のカルシウム流入アッセイにおいて50 μM未満のIC₅₀を有していた。10

【0376】

【表4-1】

化合物番号	HLPA1 カルシウムフラックス IC50 (uM)	HLPA3 カルシウムフラックス IC50 (uM)	
1	A	C	
2	B	C	
3	A	C	
4	A	C	
5	A	C	10
6	A	C	
7	C	C	
8	A	C	
9	C	ND	
10	A	C	
11	A	C	
12	A	B	
13	A	C	
14	A	C	20
15	A	C	
16	A	C	
17	A	ND	
18	A	C	
19	A	ND	
20	A	C	
21	A	ND	
22	A	C	
23	A	C	30
24	A	C	
25	A	C	
26	A		
27	A	C	
28	A	B	
29	A	C	
30	A	C	
31	A	B	40
32	C	ND	
33	A	ND	
34	A	C	

【0377】

【表4-2】

化合物番号	HLPA1 カルシウムフラックス IC50 (uM)	HLPA3 カルシウムフラックス IC50 (uM)
35	B	C
36	B	ND
37	A	C
38	A	C
39	A	C
40	C	ND
41	A	C
42	A	D
43	B	D
44	A	C
45	C	ND
46	A	C
47	A	B
48	A	C
49	A	C
50	A	B
51	A	C
52	A	C
53	A	B
56	C	ND
57	A	C
58	C	D
61	A	C
62	A	D
63	A	C
64	A	C
65	C	ND
66	A	ND
67	A	ND

10

20

30

40

A = 0.3μM より小さい; B = 0.3μM より大きく 1μM より小さい;

C = 1μM より大きく 50μM 未より小さい; D = 50μM より大きい;

ND = 未測定。

【0378】

実施例86 : LPA₁走化性アッセイ

A 2 0 5 8 ヒト黒色腫細胞の走化性を、Neuroprobe Chemotx (登録商標) System プレート (8 μm 孔径、5.7 mm の直径位置 (diameter sites)) を使用して測定した。フィルターの位置を、20 mM の H e p e s 、pH 7.4 中の 0.001% のフィブロネクチン (Sigma) でコーティングし、乾燥させた。A 2 0 5

50

8細胞を、24時間血清飢餓し、その後、Cell Strripperで収集し、0.1%の無脂肪酸ウシ血清アルブミン(BSA)を含むDMEM中で、 $1 \times 10^6 / \text{ml}$ の濃度まで再懸濁した。細胞を、0.1%の無脂肪酸BSAを含むDMEM中の同量の試験化合物(2X)と混合し、37で15分間培養した。LPA(0.1%の無脂肪酸BSAを含むDMEM中に 100nM)またはビヒクルを、下部チャンバーの各ウェルに加え、 $50 \mu\text{l}$ の細胞懸濁液/試験化合物の混合を、Chemotxプレートの上部に適用した。プレートを、37で3時間培養し、その後、細胞を、PBSですすぎ、擦り取ることにより上部から取り除いた。フィルターを、乾燥し、その後、HEMA3 Staining System(Fisher Scientific)で染色した。フィルターの吸光度を、 590nM で読み、 IC_{50} をSymyx Assay Explorerを使用して測定した。

10

【0379】

化合物27および化合物37は、ヒトA2058の黒色腫細胞のLPA駆動型(LPA-drive n)の走化性を阻害した(300nM 未満の IC_{50})。

【0380】

インビボアッセイ

実施例87：マウス中のブレオマイシン誘発性肺線維症モデル

雌のCD-1マウス(Harlan、25-30g)を、1かごにつき4匹収容し、食物および水を自由に与え、試験開始前の少なくとも7日間、順応させる。馴化フェーズ(habituation phase)の後、マウスに、イソフルラン(100% の O_2 中 5%)で軽く麻酔をかけ、硫酸ブレオマイシン(0.01-5のU/kg、Henry Schein)を、気管内注入を介して投与する(Cuzzocrea S et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007 May; 292(5): L1095-104. Epub 2007 Jan 12)。マウスをかごに戻し、実験の間、毎日監視する。試験化合物またはビヒクルを、毎日、経口投与、腹腔内投与、または皮下投与する。投薬の経路および頻度は、前もって決定された薬物動態特性に基づく。全ての動物を、ブレオマイシン点眼の3、7、14、21または28日後に、吸入されたイソフルランを使用して犠牲にする。犠牲の後、マウスに、 1ml の注射器に付けられた、20ゲージの血管カテーテルを挿管する。肺を、食塩水で洗浄し、気管支肺胞洗浄液(BALF)を得て、その後、取り除き、後の病理組織学的分析のための10%の中性緩衝ホルマリン中で固定する。BALFを、 $800 \times g$ で10分間遠心分離し、細胞をペレット状にし、細胞上清を取り除き、DCタンパク質アッセイキット(Biorad, Hercules, CA.)を使用する、後のタンパク質分析、およびSircol(Biocolor Ltd, UK)を使用する可溶性のコラーゲン分析のために、-80で冷凍した。BALFを、形質転換増殖因子1、ヒアルロン酸、組織メタロプロテイナーゼ阻害物質-1、マトリックスマタロプロティナーゼ-7、結合組織増殖因子および乳酸脱水素酵素活性を含む、炎症性、前線維性、および組織傷害性バイオマーカーの濃度のために、市販のELISAを使用して分析する。細胞ペレットを、PBS中で再懸濁する。総細胞数を、その後、Hemavetの血液学システム(Drew Scientific, Wayne, PA.)を使用することで得て、特異的な細胞数を、Shandonサイトスピン(The rmo Scientific, Waltham, MA.)を使用して決定する。肺組織を、ヘマトキシリントリクロムを使用して染色し、肺線維症を、光学顕微鏡(10倍率)を使用する、半定量的な病理組織学的スコアリング(Ashcroft T. et al. J. Clin. Path. 1988; 41; 4, 467-470)、および光学顕微鏡を使用する、肺組織切片中のコラーゲンの定量的、コンピューター支援のデンシトメトリーによって測定する。データを、グラフパッドプリズムを使用してプロットし、群の間の統計的有意差を測定する。

20

【0381】

急性期(3日)において、化合物27は、気管支肺胞洗浄液(BALF)において、総タンパク質、乳酸脱水素酵素活性(LDH；組織傷害マーカー)および組織メタロプロティナーゼ阻害物質-1(TIMP-1；前線維性マーカー)の濃度を著しく減らした。慢性期(14

30

40

50

および28日)モデルにおいて、化合物27は、マウスの体重を維持し、単一のブレオマイシン(1.5ユニット/kg)点眼後に、炎症細胞流入および線維症を減少させ、繰り返されるブレオマイシン(3.0-5.0ユニット/kg/週)点眼後に、肺循環抵抗および肺線維症を減少させた。

【0382】

化合物37は、急性期(3日)において、BALF中の総タンパク質、乳酸塩、TIMP-1を減らした。化合物37は、慢性期(14日のみ)において、単一のブレオマイシン点眼(3.0ユニット)後に、炎症細胞流入および線維症を減少させた。

【0383】

実施例88：マウス四塩化炭素(CCl₄)-誘発性肝臓線維症モデル

1かごにつき4匹収容した、雌のC57BL/6マウス(Harlan(20-25g))に、食物と水を自由に与え、試験開始前に少なくとも7日間は順応させる。馴化フェーズ後、マウスは、トウモロコシ油のビヒクル(容積100μL)中で薄められたCCl₄(0.5-1.0ml/kg体重)を、4-6週間、週二回の腹腔内注射を介して受け取る。(Higazi, A. A. et al., Clin Exp Immunol. 2008 Apr; 152(1): 163-73. Epub 2008 Feb 14)。対照マウスは、同量のトウモロコシ油ビヒクルのみを受け取る。試験化合物またはビヒクルを、毎日、経口投与、腹腔内投与、または皮下投与する。研究の終わり(最初のCCl₄の腹腔内注射の4-6週後)に、マウスを、吸入されたイソフルランを使用して犠牲にし、後のALT/ASTレベルの分析のために、心臓穿刺を介して採血する。肝臓を収集し、肝臓の2分の1を、-80°で冷凍し、残りの半分を、光学顕微鏡(10倍率)を使用する肝臓線維症の組織学的評価のために、10%の中性緩衝ホルマリン中で固定する。肝臓組織ホモジネートを、コラーゲンレベルのために、Sircol(Biocolor Ltd, UK)を使用して分析する。固定した肝臓組織を、ヘマトキシリンおよびエオジン(H&E)およびトリクロムを使用して染色し、肝臓線維症は、光学顕微鏡を使用する、肺組織切片中のコラーゲンの定量的、コンピューター支援のデンシトメトリーによって測定する。血漿と肝臓組織の溶解産物も、形質転換増殖因子-1、ヒアルロン酸、組織メタロプロテイナーゼ阻害物質-1、マトリックスマタロプロテイナーゼ-7、結合組織増殖因子および乳酸脱水素酵素活性を含む、炎症性、前線維性、および組織傷害性バイオマーカーの濃度のために、市販のELISAを使用して分析する。結果として得られたデータを、グラフパッドプリズムを使用してプロットし、群の間の統計的有意差を測定した。

【0384】

この実験において、化合物27は、処置されていない群と比較して、肝臓中のコラーゲン沈着を著しく減らした。化合物27(30mg/kg、経口投与、1日4回)は、コラーゲン沈着に対してピルフェニドンと同じ効果を有していた。化合物37は、処置されていない対照群と比較して、肝臓中のコラーゲン沈着を著しく減らした。

【0385】

実施例89：マウス静脈内のLPA誘発性ヒスタミン放出

マウス静脈内のLPA誘発性ヒスタミン放出のモデルを利用し、LPA₁およびLPA₃受容体アンタゴニストのインビボの潜在能力を測定する。雌のCD-1マウス(25-35グラムの体重)に、静脈内のLPA負荷(0.1%のFAFBSA中に300μg/マウス)の30分から24時間前に、用量10ml/kgの化合物を投与する(経口投与、皮下投与、または腹腔内投与)。LPA負荷の直後、マウスを、密閉したブレキシグラスチャンバーに入れ、2分の間、イソフルランに晒す。マウスを取り出し、断頭し、体幹血液を、EDTAを含む管へ集める。血液を、その後、4°で10分間10,000Xgで遠心分離する。血漿中のヒスタミン濃度をEIAによって測定する。血漿中の薬物濃度を質量分析によって測定する。血液ヒスタミン放出の50%の阻害を達成する投与量を、非直線回帰(グラフパッドプリズム)によって計算し、ED₅₀としてプロットする。この投与量に関連した血漿濃度をEC₅₀としてプロットする。

【0386】

10

20

30

40

50

実施例 9 0 : マウスの片側性尿管閉塞腎線維症モデル

1かごにつき4匹収容した、雌のC57BL/6マウス(ハーラン、20 - 25g)に、食物と水を自由に与え、試験開始前に少なくとも7日間は順応される。馴化フェーズ後、マウスに、左腎に対する、片側性尿管閉塞(UUO)手術または類似手術を施す。短時間で、縦、左上の切開を行い、左腎を晒す。腎動脈の位置を見つけ、6/0の蚕糸を動脈と尿管の間に通す。蚕糸を、尿管に巻きつけ、3回結び、尿管の十分な結紮を確かなものにする。腎臓を腹部に戻し、腹筋を縫合し、皮膚を縫合してふさぐ。マウスをかごに戻し、実験の間、毎日監視する。試験化合物またはビヒクリルを、毎日、経口投与、腹腔内投与または皮下投与する。投薬の経路および頻度は、前もって決定された薬物動態特性に基づく。すべての動物を、UUO手術の4、8または14日後に、吸入されたイソフルランを使用して犠牲にする。犠牲の後、心臓穿刺を介して採血し、腎臓を収集し、腎臓の2分の1を、-80で冷凍し、残りの半分を、光学顕微鏡(10倍率)を使用する、肝臓線維症の組織学的評価のために、10%の中性緩衝ホルマリン中で固定する。肝臓組織ホモジネートを、コラーゲンレベルのために、Sircol(Biocolor Ltd, UK)を使用して分析する。固定した肝臓組織も、ヘマトキシリン、エオジン(H&E)およびトリクロムを使用して染色し、肝臓線維症は、光学顕微鏡を使用する、肺組織切片中のコラーゲンの定量的、コンピューター支援のデンシトメトリーによって測定する。血漿と肝臓組織の溶解産物も、形質転換増殖因子-1、ヒアルロン酸、組織メタロプロティナーゼ阻害物質-1、マトリックスマタロプロティナーゼ-7、結合組織増殖因子および乳酸脱水素酵素活性を含む、炎症性、前線維性、および組織傷害性バイオマーカーの濃度のために、市販のELISAを使用して分析する。結果として得られたデータを、グラフパッドプリズムを使用してプロットし、群の間の統計的有意差を測定した。

【0387】

この実験において、化合物27は、処置されていない群と比較して、肝臓線維症を少なくとも20%減らした。化合物37は、処置されていない群と比較して、腎線維症を55%減らした。

【0388】

実施例 9 1 : 特発性肺線維症(IPF)のヒトにおける臨床試験

目的

本研究の目的は、特発性肺線維症(IPF)の患者における、プラシーボと比較した、式(I)の化合物での処置の効果を評価すること、およびIPFの患者における、プラシーボと比較した、式(I)の化合物での処置の安全性を評価することである。

【0389】

主要評価項目は、基線から72週までの努力肺活量(FVC)を予測した、パーセントにおける絶対的变化である。

【0390】

二次的評価項目は以下を含む：重要なIPF関連事象の複合的評価；無増悪生存率；基線から72週までのFVCを予測した、パーセントにおける絶対的变化の分類別評価；基線から72週までの息切れの変化；基線から72週までの、肺のヘモグロビン(Hb)を補正した酸化炭素拡散能(DLco)を予測した、パーセントにおける変化；基線から72週までの、6分の歩行試験(6MWT)の間の酸素飽和度の変化；基線から72週までの、高分解能CT(HRCT)評価の変化；基線から72週までの、6MWTで歩いた距離の変化。

【0391】

基準

本研究の対象となる患者は、以下の包含基準を満たす患者を含む：IPFの診断；40歳から80歳の年齢；50%以上のFVCの予測値；35%以上のDLcoの予測値；90%以下のFVCまたはDLcoの予測値；過去1年における改善なし；わずか6L/分の酸素補給の間、6分で150メートル歩き、83%以上の飽和度を維持することが可能。

【0392】

任意の以下の基準を満たす患者を本研究から除外する：肺機能検査を受けることができ

10

20

20

30

40

50

ない；重篤な閉塞性肺疾患または気道過敏症の証拠；研究者の臨床的見解において、72週間の無作為化内に肺移植を必要とする、かつ、その対象であることが予想される患者；活動性感染症；肝臓病；2年以内に死を結果的にもたらすであろう癌または他の疾状；糖尿病；妊娠または乳汁分泌；薬物乱用；長QT間隔症候群の個人または家族歴；他のIPF処置；研究薬物を服用することができない；他のIPF試験からの離脱。

【0393】

患者に、プラシーボまたは式(I)の化合物の量(1mg/日 - 1000mg/日)のいずれかで経口投与する。主要評価項目は、基線から72週までのFVCを予測した、パーセントにおける絶対的变化である。無作為化された最後の患者が72週間処置されてしまうまで、患者は無作為化の時から盲検の研究処置を受ける。データモニタリング委員会(DMC)は、定期的に安全性および有効性のデータを検討し、患者の安全性を保証する。10

【0394】

72週の後、疾患の進行(POD)の定義(FVCが予想した、パーセントにおける10%以上の絶対的減少、またはDLcoが予想した、パーセントにおける15%以上の絶対的減少)にあう患者は、盲検の研究薬物に加え、認可されたIPF治療を受ける対象となる。認可されたIPF治療は、コルチコステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびN-アセチル-システインを含む。

【0395】

実施例92a：非経口医薬組成物

(皮下、静脈内などの)注射による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、式(I)の化合物の水溶性塩100mgを滅菌水中に溶解し、その後、0.9%無菌食塩水10mLと混合させる。混合物を、注射による投与に適した投与量ユニットの形態に組み込む。20

【0396】

別の実施形態において、以下の成分を混合し、注射製剤を形成する：1.2gの式(I)の化合物、2.0mLの酢酸ナトリウム緩衝液(0.4M)、HCl(1N)またはNaOH(1M)(適切なpHに対する適量)、(蒸留された、無菌の)水(20mLに対する適量)。水を除く、すべての上記成分を組み合わせ、攪拌し、必要であれば、軽く加熱する。十分な量の水を、その後、加える。

【0397】

実施例92b：経口医薬組成物

経口デリバリーのための医薬組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、750mgのスターと混合させる。混合物を、経口投与に適する、硬ゼラチンカプセルなどの経口投与量ユニットに組み込む。30

【0398】

実施例92c：舌下(ハードロゼンジ)医薬組成物

ハードロゼンジなどの、口腔デリバリーのための医薬組成物を調製するために、420mgの粉砂糖と混合した100mgの式(I)の化合物を、1.6mLのライトコーンシロップ、2.4mLの蒸留水、および0.42mLのミント抽出物と混合する。混合物を軽く混ぜ、型に流し込み、口腔投与に適したロゼンジを形成する。40

【0399】

実施例92d：速分解の舌下錠剤

速分解の舌下錠剤を、式(I)の化合物48.5重量%、微結晶性セルロース(KG-802)44.5重量%、低置換のヒドロキシプロピルセルロース(50μm)5重量%、およびステアリン酸マグネシウム2重量%を混合することにより調製する。錠剤を直接圧縮によって調製する(AAPS PharmSciTech. 2006; 7(2): E41)。圧縮錠剤の全重量を、150mgで維持する。3次元の手動式攪拌機(Inversona(登録商標), Bioengineering AG, Switzerland)を4.5分間使用することによって、式(I)の化合物量を、微結晶性セルロース(MCC)の総量および低置換のヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)の3分の2の量と混

10

20

30

40

50

合させ、製剤を調製する。すべてのステアリン酸マグネシウム(MS)、およびL-HPCの残りの3分の1の量を、混合が終わる30秒前に加える。

【0400】

実施例92e：吸入用医薬組成物

吸入デリバリーのための医薬組成物を調製するために、20mgの式(I)の化合物を、50mgの無水クエン酸および100mLの0.9%塩化ナトリウム溶液と混合させる。混合物を、吸入投与に適した噴霧器などの吸入デリバリーユニットに取り込む。

【0401】

別の実施形態において、式(I)の化合物(500mg)を、滅菌水(100mL)中で懸濁し、スパン85(1g)を加え、デキストロース(5.5g)およびアスコルビン酸(10mg)を続けて加える。塩化ベンザルコニウム(1:750の水溶液3mL)を加え、pHをリン酸緩衝液で7に調節する。懸濁液を無菌の噴霧器で包む。

10

【0402】

実施例92f：直腸ゲル医薬組成物

直腸デリバリーのための医薬組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、2.5gのメチルセルロース(1500mPa)、100mgのメチルパラペン、5gのグリセリンおよび100mLの精製水と混合させる。結果として生じたゲル混合物を、その後、直腸投与に適した注射器などの直腸デリバリーユニットに取り込む。

【0403】

実施例92g：局所ゲル医薬組成物

医薬的局所ゲル組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピルおよび100mLの精製アルコールUSPと混合させる。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適した管などの容器に取り込む。

20

【0404】

実施例92h：点眼溶液

医薬的点眼液組成物を調製するために、100mgの式(I)の化合物を、100mLの精製水中で0.9gのNaClと混合させ、0.2ミクロンのフィルターを使用して、ろ過する。結果として生じる等張液を、その後、点眼投与に適した点眼剤容器などの点眼デリバリーユニットに取り込む。

30

【0405】

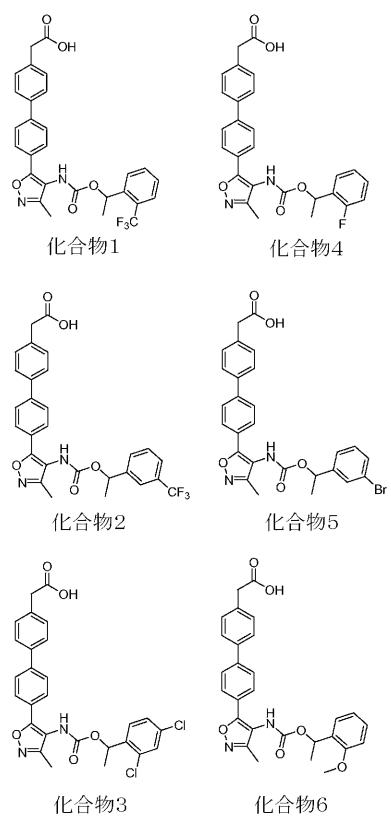
実施例92i：鼻腔用スプレー溶液

医薬的鼻腔用スプレー溶液を調製するために、10gの式(I)の化合物を、0.05Mリン酸緩衝液(pH 4.4) 30mLと混合される。溶液は、各適用について100μlのスプレーを送達するように設計された鼻腔内投与器に配する。

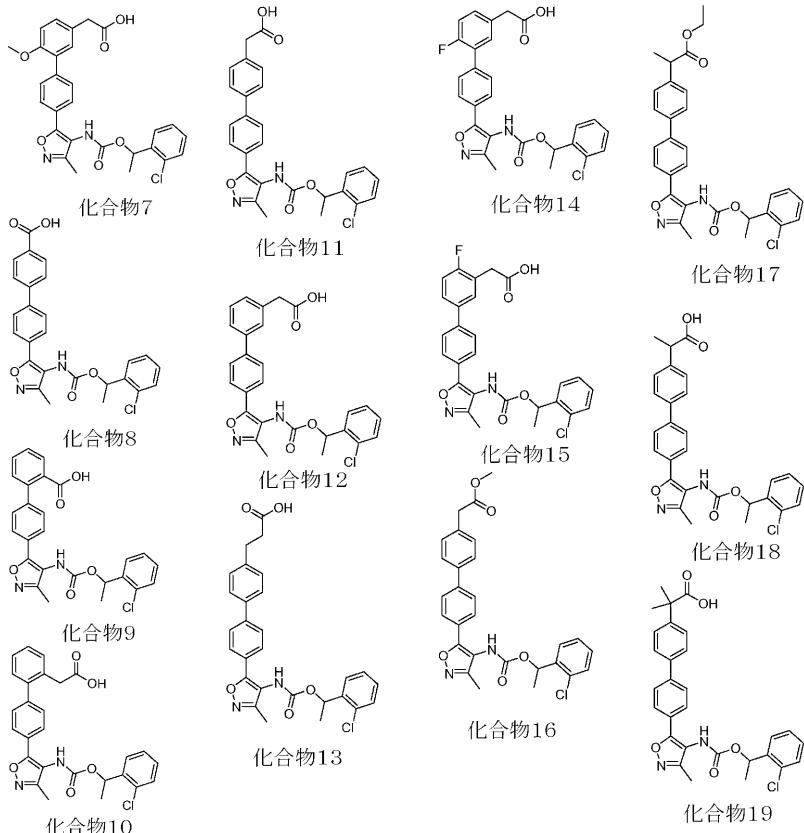
【0406】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示目的のみのためであり、当該分野の当業者に提示される様々な修正または変更は、本出願の精神および範囲内および添付の特許請求の範囲内に含まれるべきである。

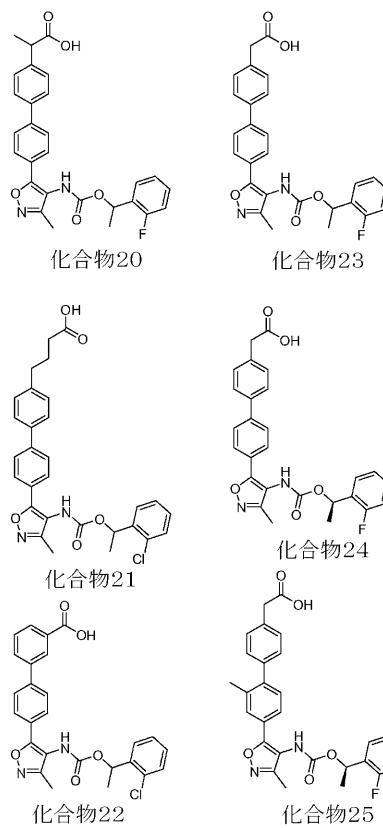
【図1】



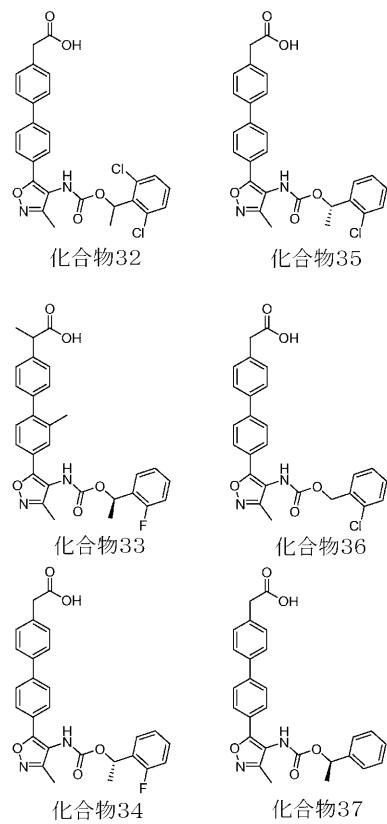
【 図 2 】



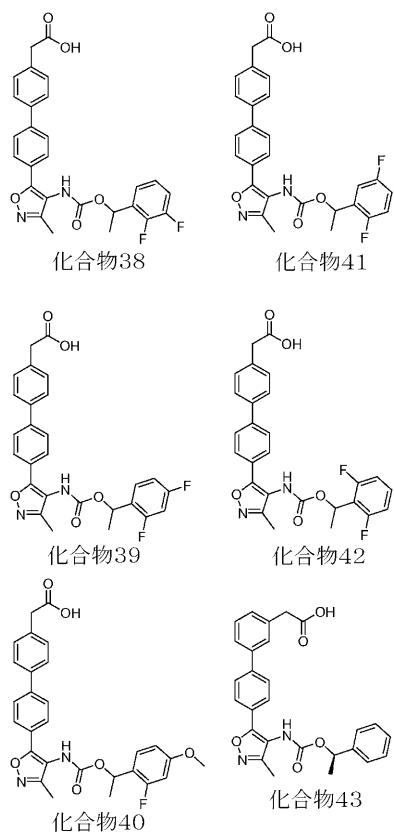
【 义 3 】



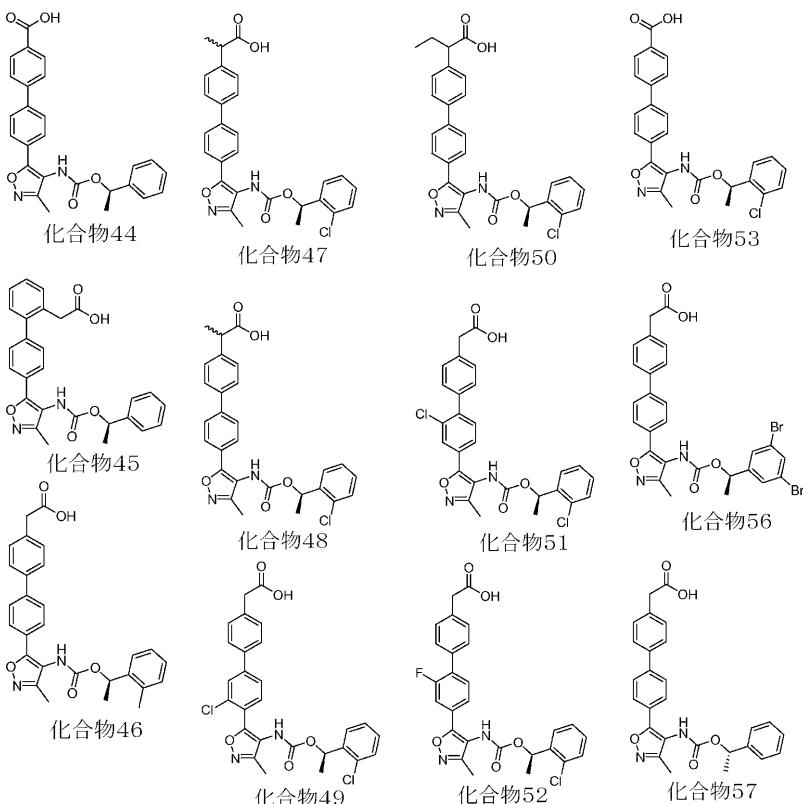
【 四 4 】



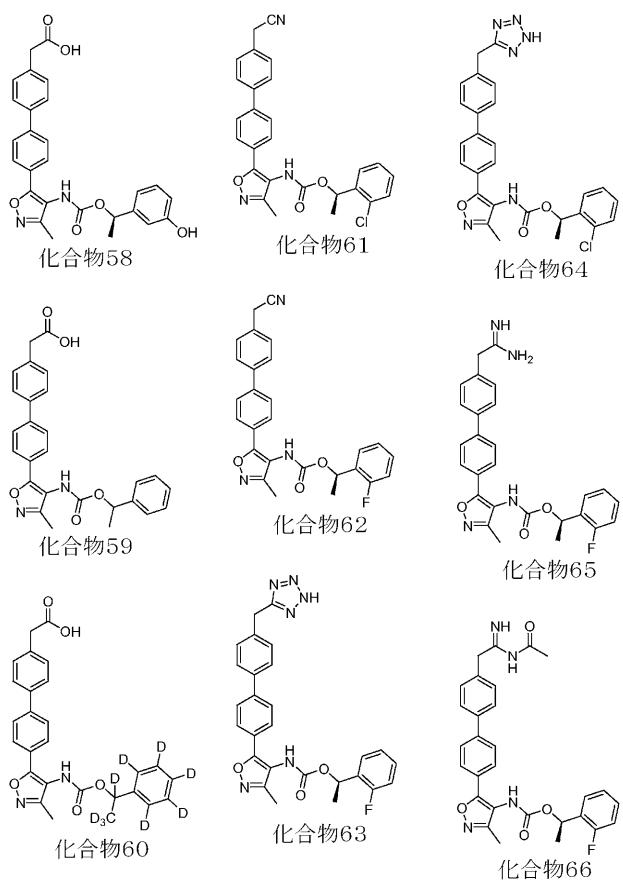
【図5】



【図6】



【図7】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2009/068106
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 261/14(2006.01)i, C07D 261/06(2006.01)i, A61P 11/06(2006.01)i, A61P 13/12(2006.01)i, A61K 31/553(2006.01)i		
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) IPC8: C07D 261; C07D271; C07D413; A61K 31		
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) eKOMPASS(KIPO internal), PUBMED		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004-0266840 A1 (SINGH RAJINDER et al.) 30 December 2004 See whole document.	1-14
A	US 2004-0236112 A1 (SINGH RAJINDER et al.) 25 November 2004 See whole document.	1-14
A	JP 11-240873 A (SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD) 07 September 1999 See whole document.	1-14
A	EP 0702012 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 20 March 1996 See whole document.	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 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		
Date of the actual completion of the international search 23 JUNE 2010 (23.06.2010)		Date of mailing of the international search report 23 JUNE 2010 (23.06.2010)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer SONG, Keon Hyoung Telephone No. 82-42-481-5607



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/068106**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 15 pertains to the method for treatment of the human by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2009/068106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004-0266840 A1	30.12.2004	US 2004-266840 A1 US 7115642 B2	30.12.2004 03.10.2006
US 2004-0236112 A1	25.11.2004	US 2003-0165561 A1 US 2003-165561 A1 US 2004-236112 A1 US 6759538 B2 US 7153880 B2	04.09.2003 04.09.2003 25.11.2004 06.07.2004 26.12.2006
JP 11-240873 A	07.09.1999	AU 1998-61934 B2 CN 1252794 A0 EP 0979226 A1 JP 3237608 B2 KR 10-0512087 B1 TW 442476 B US 6100260 A1 WO 98-47880 A1	03.05.2001 10.05.2000 16.02.2000 10.12.2001 05.09.2005 23.06.2001 08.08.2000 29.10.1998
EP 0702012 A1	20.03.1996	AT 252098 T AU 699138 B2 CA 2155447 A1 CN 1060171 C CZ9502163A3 DE 69531918 D1 DK 702012T3 EP 0702012 B1 ES 2208663 T3 FI 954008 A HU 74097 A2 IL 114829 A JP 08-183786 A KR 10-0368370 B1 NO 953361 A NZ 272812 A TW 461890 B US 5612359 A1 US 5827869 A1	15.11.2003 26.11.1998 27.02.1996 03.01.2001 13.03.1996 20.11.2003 16.02.2004 15.10.2003 16.06.2004 27.02.1996 28.11.1996 30.11.1999 16.07.1996 28.03.2003 27.02.1996 24.11.1997 01.11.2001 18.03.1997 27.10.1998

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 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/12	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シーダーズ , トーマス , ジョン

アメリカ合衆国 9 2 1 0 9 カリフォルニア州 サンディエゴ ソウルダッド・マウンテン・ロード 5 2 5 7

(72)発明者 ワング , ボウェイ

アメリカ合衆国 0 7 0 9 0 ニュージャージィー州 ウエストフィールド カークビュー・サークル 1 0

(72)発明者 アルダ , ジャニー , エム .

アメリカ合衆国 9 2 1 0 4 カリフォルニア州 サンディエゴ フロリダ・ストリート # 4 3 6 1 1

(72)発明者 ロッペ , ジェフリー , ロジャー

アメリカ合衆国 9 2 5 9 2 カリフォルニア州 テメクラ カミノ・グアルダ 3 2 1 8 2

(72)発明者 パール , ティモシー

アメリカ合衆国 9 1 9 4 1 カリフォルニア州 ラメーサ レモン・アベニュー 8 5 0 4

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA13 FA16 FA17 FB11 FC01

4C063 AA01 BB06 CC51 DD47 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 GA07 GA09 MA01 MA04 MA13 MA16
MA21 MA22 MA23 MA28 MA31 MA34 MA35 MA37 MA52 MA56

MA58 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA08 ZA21 ZA36 ZA45 ZA59
ZA61 ZA66 ZA75 ZA81 ZA83 ZA84 ZA89 ZA96 ZB11 ZB26
ZB27 ZC42