

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6324380号
(P6324380)

(45) 発行日 平成30年5月16日 (2018. 5. 16)

(24) 登録日 平成30年4月20日 (2018. 4. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 229/46 (2006. 01)

C O 7 C 229/46 C S P

A 6 1 K 31/196 (2006. 01)

A 6 1 K 31/196

C O 7 D 215/20 (2006. 01)

C O 7 D 215/20

A 6 1 K 31/47 (2006. 01)

A 6 1 K 31/47

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

請求項の数 20 (全 280 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-524472 (P2015-524472)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月26日 (2013. 7. 26)
 (65) 公表番号 特表2015-528811 (P2015-528811A)
 (43) 公表日 平成27年10月1日 (2015. 10. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/052329
 (87) 国際公開番号 W02014/018891
 (87) 国際公開日 平成26年1月30日 (2014. 1. 30)
 審査請求日 平成28年7月19日 (2016. 7. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/676, 692
 (32) 優先日 平成24年7月27日 (2012. 7. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 398050098
 バイオジェン・エムエイ・インコーポレイ
 テッド
 Biogen MA Inc.
 アメリカ合衆国02142 マサチューセッ
 ツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート2
 25番
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

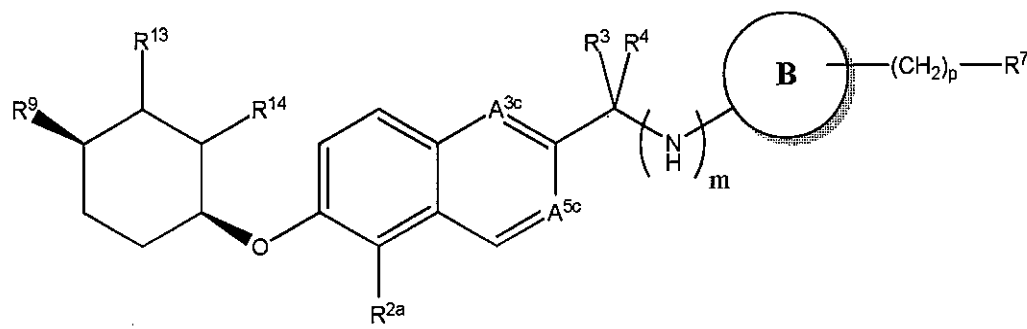
(54) 【発明の名称】 S 1 P 調節剤および／または A T X 調節剤である化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I a) :

【化 1】



10

で示される化合物またはそれらの医薬的に許容される塩であって、

式中：

A^{3c} および A^{5c} は、CH であり、；R^{2a} は、ハロ、C₁ ~ 6 ハロアルキルまたはシアノであり；

R³ および R⁴ は、それぞれ独立して、水素、カルボキシ、C₁ ~ 6 アルキル、または
 C₂ ~ 6 アルケニルであるか；または R³ および R⁴ は、それらが付着する炭素と共に、
 -C(=O)-、C₃ ~ 8 スピロシクロアルキル、または 3 ~ 8 員環スピロヘテロシクロ

20

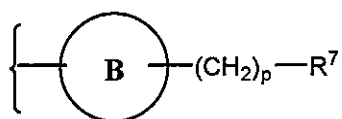
アルキルであり；

R^9 は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり；

R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

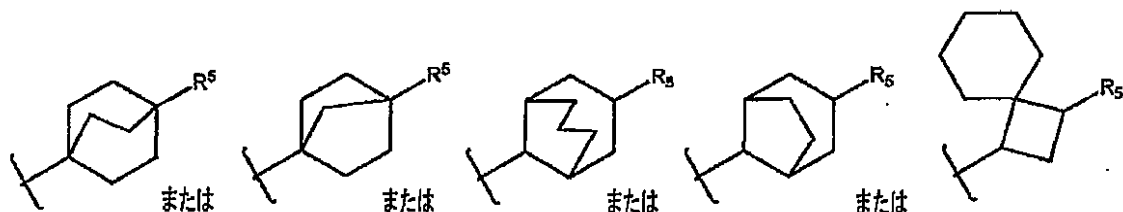
(i) m は、1 であり；

【化 2】



は、以下の式：

【化 3】

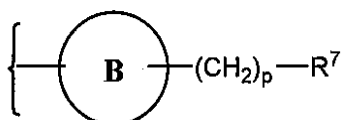


で示され；および

R^5 は、 CO_2H であるか；または

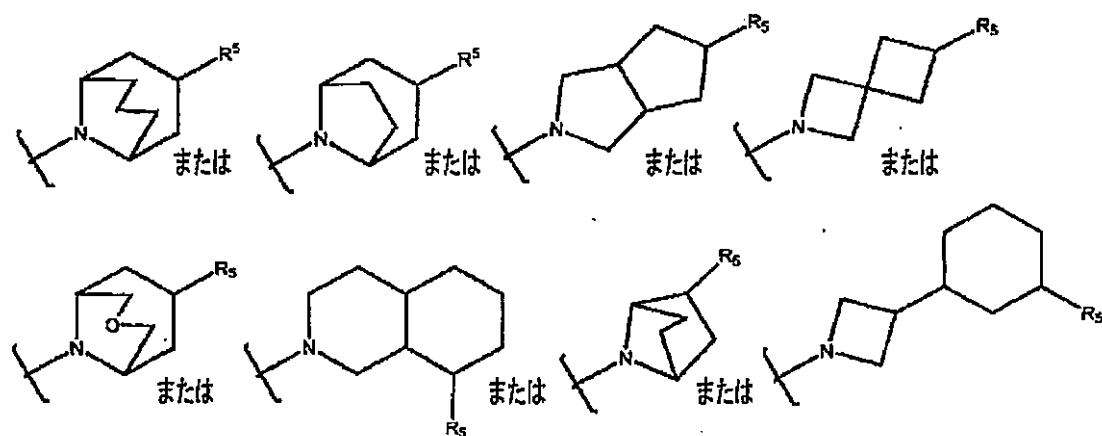
(ii) m は、0 であり；

【化 4】



は、以下の式：

【化 5】



で示され；ここで B は、オキシ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{H}$ でさらに置換されていてもよく；

R^5 は、 CO_2H である、前記化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (I I b)：

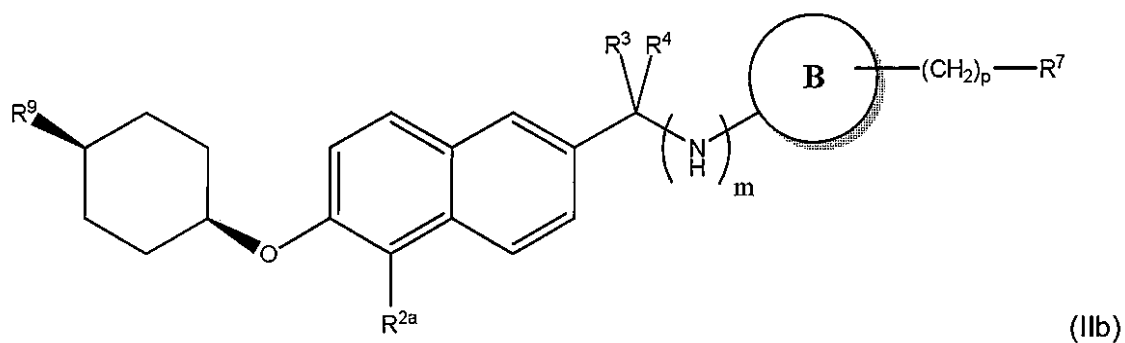
10

20

30

40

【化 6】

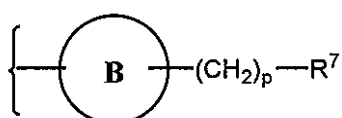


で示される、請求項 1 に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

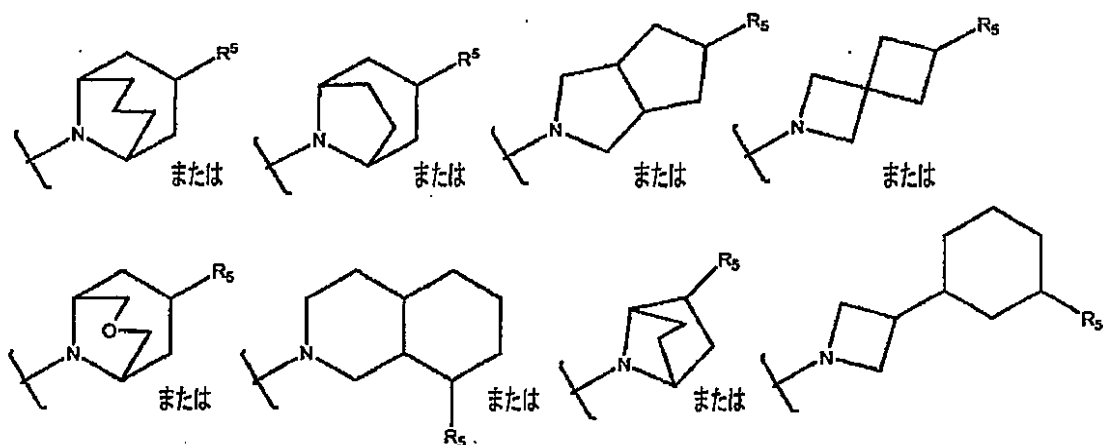
m が、0 であり；

【化 7】



が、以下の式：

【化 8】

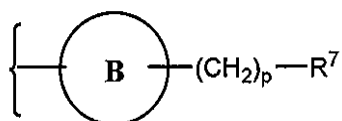


で示され；ここで B は、オキシ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{H}$ でさらに置換されていてもよく；

R^5 が、 CO_2H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

【化 9】



が、以下の式：

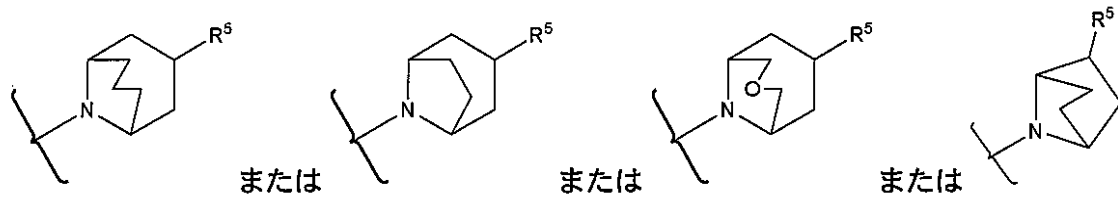
10

20

30

40

【化 1 0】



で示され、ここでBは、オキソ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{H}$ でさらに置換されていてもよく；

10

R^5 が、 CO_2H である、請求項1または2に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項5】

R^{2a} が、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ または $-\text{CHF}_2$ である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項6】

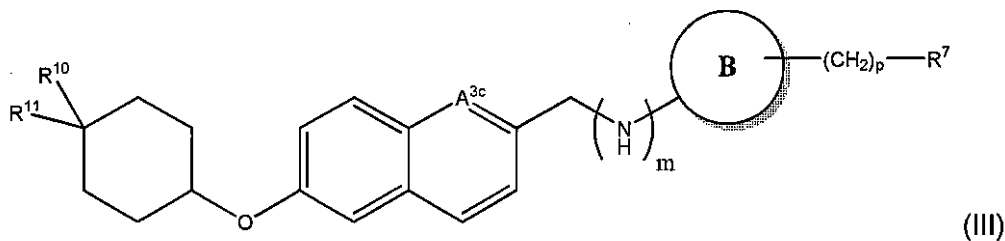
R^9 が、メチル、エチル、 $-\text{CF}_3$ またはtert-ブチルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項7】

式(III)：

20

【化 1 1】



(III)

で示される化合物またはそれらの医薬的に許容される塩であって、

30

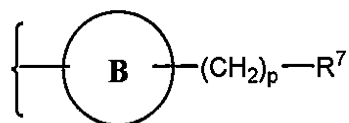
式中：

A^{3c} は、 CH であり；および

R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、トリ- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルシリル、またはフェニルであり、ここで R^{10} または R^{11} のうち少なくとも1つが水素ではなく；または R^{10} および R^{11} は、それらが付着する炭素と共に、 $\text{C}_3 \sim 8$ スピロクロアルキルまたは3～8員環スピロヘテロクロアルキルを形成し、および

(i) m は、0であり；

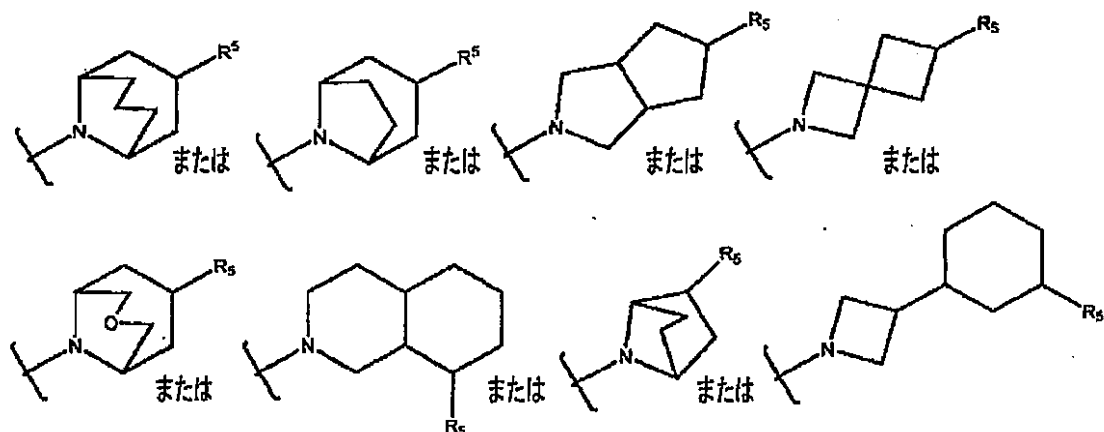
【化 1 2】



40

は、以下の式：

【化 1 3】



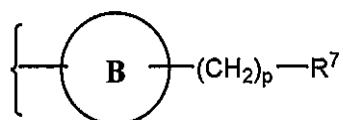
10

で示され；ここでBは、オキソ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{H}$ でさらに置換されていてもよく；

R^5 は、 CO_2H であるか；または

(i i) mは、1であり；

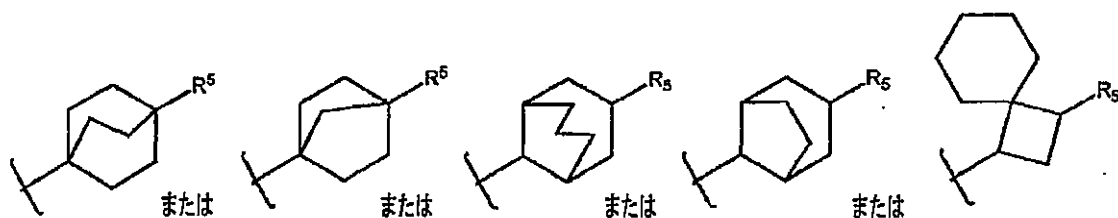
【化 1 4】



20

は、以下の式：

【化 1 5】



30

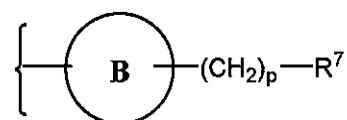
で示され；および

R^5 は、 CO_2H である、前記化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

mが、1であり；

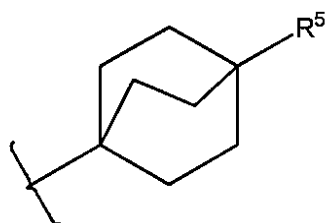
【化 1 6】



40

が、以下の式：

【化 1 7】



で示され；

50

R⁵ が、C O₂ Hである、請求項7に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項9】

前記化合物が、

4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

10

4-((6-((トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((トランス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

20

4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

30

4-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

40

4-((6-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸；

3-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸；

3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸；

50

ル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸;
 3-(1-(6-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸;
 3-(1-(6-(スピロ [4. 5] デカン-8-イルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸;
 4-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸;
 8-(6-(トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 9-(6-(トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 3-(6-(トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-カルボン酸;
 4-(6-(トランス-4-(トリメチルシリル) シクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチルアミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-(6-(シス-4-(トリメチルシリル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-(6-(トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 9-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸; および
 9-(6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 からなる群より選択される、請求項7に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項10】

前記化合物が、

9-(5-(トリフルオロメチル) -6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 3-(5-(トリフルオロメチル) -6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) スピロ [3. 5] ノナン-1-カルボン酸;
 9-1-(5-(トリフルオロメチル) -6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-(R)-1-(5-(トリフルオロメチル) -6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-(S)-1-(5-(トリフルオロメチル) -6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-(1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] -ノナン-3-カルボン酸;
 9-(1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9- (1- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9- (1- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー 1;

9- (1- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー 2;

8- ((6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9- ((6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9- ((6- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9- ((5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9- ((5-クロロ-6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9- ((5-クロロ-6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

N- (6- ((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イルカルボニル) -2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;

N- (6- ((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イルカルボニル) -デカヒドロイソキノリン-5-カルボン酸;

2- (2- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) アセチル) -2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;

8- (1- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) -ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

8- (1- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

) - 2 - ナフトイル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;
 9 - ((6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 9 - アザ - 7 - オキサ - ビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - (1 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 9 - (1 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;
 9 - ((6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 7 - ヒドロキシ - 9 - アザ - ビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - (1 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 1 ;
 8 - (1 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 2 ;
 9 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 9 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 1 ;
 8 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 2 ;
 9 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 1 ;
 9 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 2 ;
 8 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 1 ;
 8 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸、エナンチオマー 2 ;
 3 - (4 - { [5 - トリフルオロメチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシ

10

20

30

40

50

ルオキシ) -ナフタレン-2-イルメチル] -アミノ} -ビスクロ [2. 2. 2] オクタ
-1-イル) -カルボン酸;

2-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロ
ヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプ
タン-6-カルボン酸;

N-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロ
ヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-デカヒドロイソキノリン-8-
カルボン酸;

3-((6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-
2-イル)メチル)-3-アザビスクロ [3. 3. 1] ノナン-9-カルボン酸;

3-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)
-ナフタレン-2-イルメチル)-3-アザビスクロ [3. 3. 0] オクタン-7-カ
ルボン酸;

8-((6-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメ
チル)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3
-カルボン酸;

(1R, 5S, 7r)-3-((2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-
1-(トリフルオロメチル)ナフタレン-6-イル)メチル)-3-アザ-ビスクロ
[3. 3. 1] ノナン-7-カルボン酸;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-3-(アゼチジン-3-イル)-シクロヘキ
サン-1-カルボン酸;

8-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロ
ヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)-8-アザビスクロ [3. 2. 1]
オクタン-3-カルボン酸;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-8-アミノビスクロ [3. 2. 1] オクタン
-3-カルボン酸、エナンチオマー1;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-8-アミノビスクロ [3. 2. 1] オクタン
-3-カルボン酸、エナンチオマー2;

7-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-7-アザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-
2-カルボン酸;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-9-アミノビスクロ [3. 3. 1] ノナン-
3-カルボン酸;

9-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-9-アザ-7-オキサビスクロ [3. 3. 1]
] ノナン-3-カルボン酸;

9-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-9-アザビスクロ [3. 3. 1] ノナン;

9-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-7-ヒドロキシ-9-アザビスクロ [3. 3.
. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-7-オキソ-9-アザビスクロ [3. 3. 1]
] ノナン-3-カルボン酸;

9-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチ
ル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビスクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カ

10

20

30

40

50

ルボン酸；

8－（（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

8－（1－（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー1；

8－（1－（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー2；

9－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）エチル）－9－アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

9－（1－（6－（（シス－4－トリフルオロメチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－9－アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（6－（（シス－4－トリフルオロメチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

9－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－9－アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

8－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

9－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－クロロナフタレン－2－イル）エチル）－9－アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸；

9－（（5－クロロ－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－9－アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（5－クロロ－6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；
および

8－（（5－クロロ－6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項11】

前記化合物が、

8－（5－クロロ－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）－2－ナフトイル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

8－（1－（5－シアノ－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

8－（（5－シアノ－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

10

20

30

40

50

- 8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 9-((5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 8-((5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 9-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 8-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 8-(1-(6-((シス-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 9-(5-シアノ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 9-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 9-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 9-((6-((シス-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 9-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 8-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 8-(1-(6-((シス-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；
- 9-(1-(6-((シス-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 9-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；
- 8-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

8 - (1 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

9 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトイル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

8 - (6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフトイル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

8 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトイル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

9 - (6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフトイル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

9 - (1 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

8 - (1 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

9 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトイル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

9 - (1 - (5 - シアノ - 6 - ((1 s, 4 s) - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

9 - ((5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

8 - ((r) - 1 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

8 - ((s) - 1 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

8 - (1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

9 - (1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

8 - (1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

9 - (1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

9 - ((R) - 1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

9 - ((S) - 1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

9 - ((R) - 1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

9-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;

8-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

8-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

10

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

9-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;

9-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;

20

8-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

((1R, 3S, 5S)-9-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3, 7-ジカルボン酸;

30

9-((1R, 3R, 5S)-7-アミノ-9-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;

9-((6-(ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;

8-((6-(ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

8-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

40

8-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

8-((R)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;

8-((S)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オ

50

クタン-3-カルボン酸；

9-((R)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

9-((S)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

8-((R)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

8-((S)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

9-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

9-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

9-((R)-1-(6-((1S, 4S)-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；および

9-((S)-1-(6-((1S, 4R)-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項12】

医薬的に許容されるキャリアーまたは賦形剤と、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩とを含む医薬組成物。

【請求項13】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む、哺乳動物におけるS1P活性またはATX活性が介在する状態の症状の予防、処置、または低減における使用のための医薬組成物。

【請求項14】

状態の症状の予防、処置、または低減における使用のための医薬組成物であって、前記状態が、哺乳動物における多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性障害、喘息、炎症性神経障害、関節炎、関節リウマチ、移植の拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血再灌流傷害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、肺線維症、または肺の悪性腫瘍からなる群より選択され、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む、前記使用のための医薬組成物。

【請求項15】

前記状態が、多発性硬化症である、請求項14に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項16】

前記状態が、関節リウマチである、請求項14に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項17】

コルチコステロイド、気管支拡張剤、抗喘息薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、免疫抑制剤、代謝拮抗物質、免疫調節物質、抗乾癬薬、および抗糖尿病剤からなる群より選択される

10

20

30

40

50

1 種またはそれより多くの薬物と組み合わせて使用される、請求項 1 4 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む、哺乳動物における慢性疼痛の予防、処置、または低減における使用のための医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記慢性疼痛が、炎症性疼痛である、請求項 1 8 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記慢性疼痛が、神経障害性疼痛である、請求項 1 8 に記載の使用のための医薬組成物

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

優先権の主張

本出願は、参照によりその全体が開示に組み入れられる 2 0 1 2 年 7 月 2 7 日付けで出願された米国仮出願第 6 1 / 6 7 6 , 6 9 2 号の優先権を主張する。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、S 1 P 調節剤および／または A T X 調節剤である化合物、ならびにこのような化合物の作製および使用方法に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 3】

スフィンゴシン 1 - リン酸 (S 1 P) は、内皮細胞の分化遺伝子 (E D G) 受容体ファミリーのうち 5 種のメンバーの刺激による様々な細胞応答を誘発するリゾリン脂質メディエーターである。E D G 受容体は、G タンパク質共役受容体 (G P C R) であり、刺激を受けるとヘテロ三量体 G タンパク質のアルファ (G_{α}) サブユニットおよびベータ - ガンマ ($G_{\beta\gamma}$) 二量体の活性により第 2 のメッセンジャーシグナルを増幅させる。最終的にこの S 1 P によって促進されたシグナル伝達は細胞生存、細胞移動の増加を引き起こし、さらには有糸分裂誘発を引き起こすことも多い。近年の S 1 P 受容体を標的とするアゴニストの開発から、生理学的なホメオスタシスにおけるこのシグナル伝達系の役割に関する見識が提供されてきた。例えば免疫調節物質である F T Y 7 2 0 (2 - アミノ - 2 - [2 - (4 - オクチルフェニル) エチル] プロパン 1 , 3 - ジオール) は、リン酸化後、5 種の S 1 P 受容体のうち 4 種においてアゴニストであるが、関与する S 1 P 受容体の活性はリンパ球トラフィッキングに影響を与えることが明らかになった。さらに、1 型 S 1 P 受容体 (S 1 P ₁) アンタゴニストは肺毛細血管内皮の漏れを引き起こすが、これは、S 1 P は、いくつかの組織層において内皮のバリアの完全性の維持に関与する可能性があることを示唆する。4 型 S 1 P 受容体 (S 1 P ₄) は主として白血球で発現され、具体的に S 1 P ₄ は、エフェクターサイトカインの増殖および分泌を阻害しつつ抑制性サイトカイン I L - 1 0 の分泌を強化することにより S 1 P の免疫抑制作用を媒介する。例えば、参照によりその全体が開示に組み入れられる Wang, W. ら、(2 0 0 5) FASEB J. 19 (1 2) : 1 7 3 1 ~ 3 を参照されたい。5 型 S 1 P 受容体 (S 1 P ₅) はもっぱら希突起膠細胞および希突起膠細胞前駆体細胞 (O P C) で発現され、細胞移動にとって必須である。S 1 P ₅ の刺激は、一般的には脳の発達中にかなりの距離を移動する O P C の移動を阻害する。例えば、参照によりその全体が開示に組み入れられる Novgorodov, A. ら、(2 0 0 7) FASEB J. 21 : 1 5 0 3 ~ 1 5 1 4 を参照されたい。

30

40

【0 0 0 4】

S 1 P は、例えば血小板凝集、細胞増殖、細胞の形態形成、腫瘍細胞の浸潤、内皮細胞の走化性、および血管新生をもたらす細胞過程などの多くの細胞過程を誘導することが実証されてきた。これらの理由のために、S 1 P 受容体は、例えば創傷治癒、腫瘍増殖抑制

50

、および自己免疫疾患などの治療用途にとって優れた標的である。

【0005】

スフィンゴシン-1-リン酸は、部分的にS1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄、およびS1P₅（以前はEDG1、EDG5、EDG3、EDG6、およびEDG8）と名付けられた一連のGタンパク質共役受容体を介して細胞にシグナルを送る。EDG受容体はGタンパク質共役受容体（GPCR）であり、刺激を受けるとヘテロ三量体Gタンパク質のアルファ（G_α）サブユニットおよびベータガンマ（G_{βγ}）二量体の活性化により第2のメッセンジャーシグナルを増幅させる。これらの受容体は50～55%のアミノ酸配列同一性を有し、構造的に関連するリゾホスファチジン酸（LPA）に関するその他の3種の受容体（LPA₁、LPA₂、およびLPA₃（以前はEDG2、EDG4、およびEDG7）とクラスターを形成する。

10

【0006】

リガンドがその受容体に結合すると、Gタンパク質共役受容体（GPCR）においてコンホメーションシフトが誘導されることにより会合するGタンパク質のα-サブユニットでGDPがGTPで置き換えられて引き続き細胞質にGタンパク質が放出される。次いでα-サブユニットはβγ-サブユニットから解離すると、各サブユニットはエフェクタータンパク質と会合することができ、それにより第2メッセンジャーが活性化されて細胞応答を引き起こす。最終的にGタンパク質上のGTPがGDPに加水分解されて、Gタンパク質のサブユニットが互いに再度結合して、次いで受容体と結合する。増幅は、一般的なGPCR経路において主要な役割を果たす。1つのリガンドと1つの受容体との結合により多くのGタンパク質が活性化されて、それら各々が多くのエフェクタータンパク質と会合して、細胞応答を増幅させることができる。

20

【0007】

個々のS1P受容体が組織と応答の両方に対して特異的であるために、S1P受容体は優れた薬剤標的になる。1つの受容体を選択的なアゴニストまたはアンタゴニストの開発は、その受容体を含有する組織に対する細胞応答を突き止めて不要な副作用を制限することであるため、S1P受容体の組織特異性は望ましい。またS1P受容体の応答特異性有も、他の応答に影響を及ぼすことなく所定の細胞応答を開始させたりまたは抑制したりするアゴニストまたはアンタゴニストの開発を可能にすることから重要である。例えば、S1P受容体の応答特異性は、細胞の形態に影響を及ぼすことなく血小板凝集を開始させるS1P模倣剤をもたらす可能性がある。

30

【0008】

スフィンゴシン-1-リン酸は、それとスフィンゴシンキナーゼとの反応においてスフィンゴシンの代謝産物として形成され、高レベルのスフィンゴシンキナーゼが存在するがスフィンゴシンリアーゼが存在しない血小板の凝集体中に大量に保存される。S1Pは血小板凝集中に放出されて、血清中に蓄積し、さらに悪性腹水中でも見出される。可逆的なS1Pの生物分解は、エクトホスホヒドロラーゼ、具体的にはスフィンゴシン-1-リン酸ホスホヒドロラーゼによる加水分解を介して進行する可能性が最も高い。不可逆的なS1P分解はS1Pリアーゼによって触媒され、エタノールアミンリン酸およびヘキサデセナールを生じる。

40

【0009】

オートタキシン（ATX、ENPP2）は、最初に自己分泌型運動性刺激因子として黒色腫細胞の上清から単離された、例えば血液、癌性腹水、滑液、胸膜、および髄液などの生体液中に存在する広範囲で分泌される糖タンパク質である（参照によりその全体が開示に組み入れられるStracke, M. L. ら. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. J Biol Chem 267, 2524～2529 (1992)）。ATXは、ヒト第8染色体上の単一の遺伝子（マウス第15染色体）によってコードされており、その転写は多様な転写因子（Hoxa13、NFAT-1、およびv-jun）によって調節されて、オルタナティブスプライシングされた4つのアイソフォーム（α、β、γ、およびδ）が生じる。例えば、Giganti, A. ら、Mu

50

rine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms : Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization. J Biol Chem 283、7776~7789 (2008) ; および van Meeteren, L. A. および Moolenaar, W. H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. Prog Lipid Res 46、145~160 (2007) ; Hashimotoら、「Identification and Biochemical Characterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATX δ 」、J. of Biochemistry Advance Access (2011年10月11日) (これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる) を参照されたい。

【0010】

ATXは、そのN末端シグナルペプチドがタンパク質分解により除去された後の細胞外空間に分泌されるプレプロ酵素として合成される (参照によりその全体が開示に組み入れられる Jansen, S. ら、Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D. J Cell Sci 118、3081~3089 (2005))。ATXは、様々なヌクレオチドおよび誘導体のホスホジエステラーゼ (PDE) 結合を加水分解する細胞外酵素 (E-NPP) のエクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼファミリーのメンバーである (参照によりその全体が開示に組み入れられる Stefan, C、Jansen, S. および Bollen, M.、NPP-type ectophosphodiesterases : unity in diversity. Trends Biochem Sci 30、542~550 (2005))。ATXの酵素活性は謎であったが、生体液中に広範囲に存在するリゾホスホリパーゼD (リゾPLD) と同一であることが示された (参照によりその全体が開示に組み入れられる Umezū-Goto, M. ら、Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. J Cell Biol 158、227~233 (2002))。ATXは構成的に活性な酵素であるため、ATXの作用の生物学的な結果は、ほとんどその発現レベルとその基質の局所的な利用可能性とによって決まると予想される。ATXの主要なリゾリン脂質基質であるリゾホスファチジルコリン (LPC) は肝臓によって分泌され、優勢にアルブミンに結合した形態として血漿中に豊富に (約100 μ Mで) 存在する (参照によりその全体が開示に組み入れられる Croset, M.、Brossard, N.、Polette, A. および Lagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat Biochem J 345 Pt1、61~67 (2000))。またLPCは腫瘍細胞調整培地中でも検出されるが (Umezū-Goto, M. ら)、これは脱落した微小胞の成分として検出されたものと推測される。ATXは、そのリゾPLD活性を介してLPCをリゾホスファチジン酸 (LPA) に変換する。

【0011】

LPCは、複数の細胞型および病態生理学的過程において認められる作用を有する重要な炎症性メディエーターである。LPCは、酸化された低密度リポタンパク質 (oxLDL) の主成分であり、例えば遊離の形態、ミセルの形態、例えばアルブミンなどの疎水性タンパク質に結合した形態、および細胞質膜中に取り入れられた形態などの数種の他の形態で存在する可能性がある。LPCは、アラキドン酸、および順に他の炎症促進性メディエーター (プロスタグランジンおよびロイコトリエン) の同時放出を伴うPLA₂によるホスファチジルコリン (PC) の加水分解によって生産される。さらに、LPCの外面化が食細胞への走化性シグナルを構成する一方で、その受容体との相互作用がリンパ球応答を刺激する可能性もある。LPCは、恐らくマクロファージ/単球からの内毒素誘導性HMG B1の放出を抑制することにより、実験的な敗血症において治療効果を有することが示されている。

【0012】

LPCへのATX作用の生成物であるLPAは、ほとんど全ての哺乳動物細胞株において多様な機能を有する生物活性リン脂質である (参照によりその全体が開示に組み入れられる Moolenaar, W. H.、van Meeteren, L. A. および Giepmans, B. N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. Bioessays 28、870~881 (2004))。LPAは、血清の主成分であり、アルブミン、ゲルゾリン、および場合によってはまだ同定されていないタンパク質としての他のものに強く結合する。例えば、Goetzl, E. J. ら、Gelsol

10

20

30

40

50

in binding and. cellular presentation of lysophosphatidic acid. J Biol Chem 275、14573～14578 (2000) ; ならびに Tigyi, G. および Miledi, R、Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurite retraction in PC12 pheochromocytoma cells. J Biol Chem 267、21360～21367 (1992) (これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる) を参照されたい。

【0013】

また LPA は、例えば唾液および卵胞液などの他の生物学的流体にも見出され、例えば創傷治癒、腫瘍浸潤および転移、神経形成、髄鞘形成、星状細胞の伸長、ならびに軸索突起の退縮などの多様な機能に参与している。また LPA は、典型的な第 2 メッセンジャー経路を経由して G タンパク質共役受容体 (GPCR) を介してシグナルを送るという発見によって、LPA の機能の多くが説明された。これまでに 5 種の哺乳動物細胞表面の LPA 受容体が同定された。なかでも最もよく知られているものは LPA₁₋₃ (すなわち Edg-2、Edg-4、および Edg7) であり、これらは、いわゆる GPCR の「内皮分化遺伝子」(EDG) ファミリーの全メンバーである (参照によりその全体が開示に組み入れられる Contos, J. J.、Ishii, I. および Chun, J.、Lysophosphatidic acid receptors. Mol Pharmacol 58、1188～1196 (2000))。LPA 受容体は、少なくとも 3 つの別個の G タンパク質 (G_q、G_i、および G_{12/13}) にカップリングして、順に複数のエフェクター系に供給される可能性がある。LPA は G_q を活性化することによって、ホスホリパーゼ C (PLC) を刺激し、続いてホスファチジルイノシトールビスリン酸加水分解と複数の第 2 メッセンジャーの生成とを刺激し、プロテインキナーゼ C の活性化と細胞質カルシウムの変化とをもたらす。また LPA は G_i も活性化し、それにより少なくとも 3 つの別個のシグナル伝達経路、すなわちサイクリック AMP 蓄積の阻害を伴うアデニルシクラーゼの阻害；分裂促進性 RAS-MAPK (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ) カスケードの刺激；およびホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) の活性化が起こり、グアノシン二リン酸/グアノシン三リン酸 (GDP/GTP) 変換因子 TIAM1 および下流の RAC GTPアーゼの活性化、加えて AKT/PKB 抗アポトーシス経路の活性化をもたらす。最終的に LPA は G_{12/13} を活性化して、低分子量 GTPアーゼ RhoA の活性化を起こし、細胞骨格の収縮および細胞の円形化を促す。したがって、LPA は、例えばカルシウム、ジアシルグリセロール、および cAMP などの典型的な第 2 メッセンジャーを介したシグナルだけでなく、RAS および RHOファミリーの GTPアーゼも活性化することから、細胞の増殖、移動、および形態形成を制御するマスタースイッチである。

【0014】

RhoA-Rhoキナーゼ経路を介した LPA シグナル伝達は、軸索突起の退縮および軸索成長の阻害を媒介する。LPA シグナル伝達の妨害は、CNS 損傷または脳虚血後の軸索の再生および機能の回復を促進することが示されている。(Brogginiら、Molecular Biology of the Cell (2010)、21:521～537を参照)。エクスピボの培養で後根線維に LPA を添加すると髄鞘脱落を引き起こすが、それに対して LPC は、培養物に組換え A TX を追加で添加することなしにはエクスピボの培養で神経線維の有意な髄鞘脱落を引き起こすことができないことが報告されており、この組換え A TX は、添加されると、恐らく A TX の酵素活性を介して LPC が LPA に変換されるために LPA と同等なレベルで有意な髄鞘脱落を引き起こす。さらに *atx*^{+/+} マウスでは、損傷によって誘導された髄鞘脱落が約 50% 減少した (Nagaiら、Molecular Pain (2010)、6:78)。

【0015】

多数の疾患または障害は、多数の理由で起こり得る中枢または末梢神経系の髄鞘脱落に参与しており、このような理由としては、例えば多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害 (CIPD)、横断性脊髄炎、および視神経炎における免疫機能障害；例えば脊髄損傷、外傷性脳損傷、卒中、急性虚血性視神経症、または他の虚血、脳性麻痺、神経障害 (例えば糖尿病、慢性腎不全、甲状腺機能低下症、肝不全、または (例えばベル麻痺における) 神経圧迫による神経障害)、放射線照射後の

傷害、および橋中心髄鞘崩壊（central pontine myelolysis: CPM）などの傷害による髄鞘脱落；例えばシャルコーマリーツース病（CMT）、シェーグレンーラルソン症候群、レフサム病、クラッペ病、キャナヴァン病、アレキサンダー病、フリードライヒ運動失調症、ペリツェウスーメルツバッハー病、バッセナーコルンツヴァイク症候群、異染色性白質ジストロフィー（MLD）、副腎白質ジストロフィー、および悪性貧血による神経損傷などの遺伝性の疾患；例えば進行性多巣性白質脳病（PML）、ライム病、または未治療梅毒による脊髄癆などのウイルス感染；慢性アルコール中毒（これは、マルキアファヴァービニャミ病の考えられる原因である）、化学療法、または例えば有機リン酸塩類などの化学物質への曝露による毒物暴露；または例えばビタミンB12欠乏症、ビタミンE欠乏症、および銅欠乏症などの食事性の欠乏症などが挙げられる。他の髄鞘脱落障害としては、原因不明のものもあるし、または例えば三叉神経痛、マルキアファヴァービニャミ病、およびベル麻痺などの複数の原因によるものもある。自己免疫機能障害によって引き起こされる髄鞘脱落障害を処置するための特に成功したアプローチの1つは、免疫調節薬で患者を処置することにより髄鞘脱落の程度を制限するという試みであった。しかしながらこのアプローチは、典型的には、これらの患者における障害の発症を単に遅らせるだけであって、回避するものではない。他の原因に起因する髄鞘脱落を有する患者に至っては処置の選択肢がよりいっそう少ない。それゆえに、髄鞘脱落疾患または障害を有する患者にとって新しい処置を開発する必要がある。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【0016】

【非特許文献1】Wang, W. ら、(2005) FASEB J. 19 (12) : 1731~3

【非特許文献2】Novgorodov, A. ら、(2007) FASEB J. 21 : 1503~1514

【非特許文献3】Stracke, M. L. ら. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. J Biol Chem 267, 2524~2529 (1992)

【非特許文献4】Giganti, A. ら、Murine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms: Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization. J Biol Chem 283, 7776~7789 (2008)

【非特許文献5】van Meeteren, L. A. およびMoolenaar, W. H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. Prog Lipid Res 46, 145~160 (2007)

30

【非特許文献6】Hashimotoら、「Identification and Biochemical Characterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATX δ 」、J. of Biochemistry Advance Access

【非特許文献7】Jansen, S. ら、Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D. J Cell Sci 118, 3081~3089 (2005)

【非特許文献8】Stefan, C, Jansen, S. およびBollen, M. 、NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity. Trends Biochem Sci 30, 542~550 (2005)

【非特許文献9】Umez-Goto, M. ら. Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. J Cell Biol 158, 227~233 (2002)

40

【非特許文献10】Croset, M. 、Brossard, N. 、Polette, A. およびLagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat Biochem J 345 Pt1, 61~67 (2000)

【非特許文献11】Moolenaar, W. H. 、van Meeteren, L. A. およびGiepmans, B. N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. Bioessays 28, 870~881 (2004)

【非特許文献12】Goetzl, E. J. ら、Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. J Biol Chem 275, 14573~14578 (2000)

【非特許文献13】Tigyi, G. およびMiledi, R. Lysophosphatidates bound to serum a

50

albumin activate membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurite retraction in P C12 pheochromocytoma cells. J Biol Chem 267, 21360~21367 (1992)

【非特許文献14】Contos, J. J.、Ishii, I. およびChun, J.、Lysophosphatidic acid receptors. Mol Pharmacol 58、1188~1196 (2000)

【非特許文献15】Brogginiら、Molecular Biology of the Cell (2010)、21:521~537

【非特許文献16】Nagaiら、Molecular Pain (2010)、6:78

【発明の概要】

【0017】

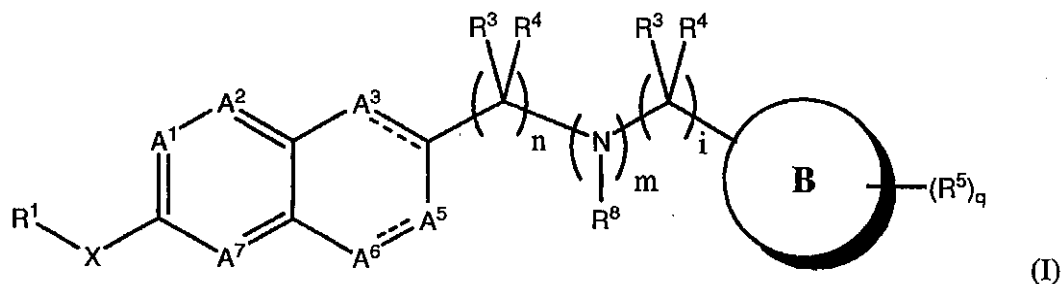
式(I)で示される化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、S1P調節剤および/またはATX調節剤、例えばS1P4アンタゴニストまたはATX阻害剤であってもよい。

【0018】

一形態において、化合物は、式(I)：

【0019】

【化1】



【0020】

で示され、またはそれらの医薬的に許容される塩である。

【0021】

式(I)において、 X は、 O 、 $S(O)_r$ 、 $NR^{1,2}$ 、 $C(O)$ または CH_2 であってもよく、ここで r は、0、1、または2である。

【0022】

A^1 、 A^2 、および A^7 は、それぞれ独立して、 CR^2 または N であってもよい。

【0023】

A^3 、 A^5 、および A^6 は、それぞれ独立して、 CR^2 、 $C(R^2)_2$ 、 N 、または $NR^{1,9}$ であってもよく、ここで A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 、 A^6 、および A^7 のうち少なくとも3つは、 CR^2 または $C(R^2)_2$ である。

【0024】

「————」は、二重結合または単結合を表示する。

【0025】

R^1 は、 C_{6-20} アルキル、 C_{3-14} カルボシクリル、3~15員環ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または5~14員環ヘテロアリールであってもよく、ここで R^1 は、1~6個の独立して選択された R^6 で置換されていてもよい。

【0026】

R^2 は、出現ごとに、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{3-8} ハロシクロアルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 N 、 N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 N 、 N -ジ- $(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 C_{1-6} アルキルアミド、メルカプト、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、 N

— (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、N, N—ジ— (C₁ ~ 6 アルキル) スルファモイル、および C₁ ~ 6 アルキルスルホンアミドからなる群より選択されてもよい。

【0027】

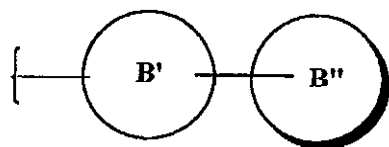
各 R³ および各 R⁴ は、それぞれ独立して、水素、カルボキシ、C₁ ~ 6 アルキル、または C₂ ~ 6 アルケニルであってもよく；または R³ および R⁴ は、それらが付着する炭素と共に、—C(=O)—、C₃ ~ 8 スピロシクロアルキル、または 3 ~ 8 員環スピロヘテロシクロアルキルである。

【0028】

B は、縮合環系、架橋環系、スピロ環系、またはそれらの組み合わせであってもよく；または B は、以下の式：

【0029】

【化2】



【0030】

で示される二環式環系であり、ここで B' および B'' は、それぞれ独立して、単環式 C₃ ~ 8 カルボシクリル、単環式の 3 ~ 8 員環ヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員環ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで該ヘテロシクリルおよび該ヘテロアリールは、独立して N、S、または O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み；ただし B が縮合環系である場合、それは、1 H—ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールではない。

【0031】

R⁵ は、出現ごとに、独立して、ヒドロキシル、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、または —(C R^{1 7} R^{1 8})_p—R⁷ であってもよく；または同じ炭素原子上の 2 つの R⁵ が =O であってもよい。

【0032】

R⁶ は、出現ごとに、独立して、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール、C₁ ~ 6 アルコキシ—C₁ ~ 6 アルキル、およびトリ— (C₁ ~ 6 アルキル) シリルからなる群より選択されてもよく；または同じ炭素原子に付着する 2 つの R⁶ は、C₃ ~ 8 スピロシクロアルキルまたは 3 ~ 8 員環スピロヘテロシクロアルキルを形成してもよい。

【0033】

R⁷ は、—OH、—C(O)OR^{1 5}、—C(O)N(R^{1 6})₂、—C(O)N(R^{1 5})—S(O)₂R^{1 5}、—S(O)₂OR^{1 5}、—C(O)NHC(O)R^{1 5}、—Si(O)OH、—B(OH)₂、—N(R^{1 5})S(O)₂R^{1 5}、—S(O)₂N(R^{1 5})₂、—O—P(O)(OR^{1 5})₂、—P(O)(OR^{1 5})₂、—CN、—S(O)₂NHC(O)R^{1 5}、—C(O)NHS(O)₂R^{1 5}、—C(O)NHOH、—C(O)NHCN、または式 (a) ~ (i')：

【0034】

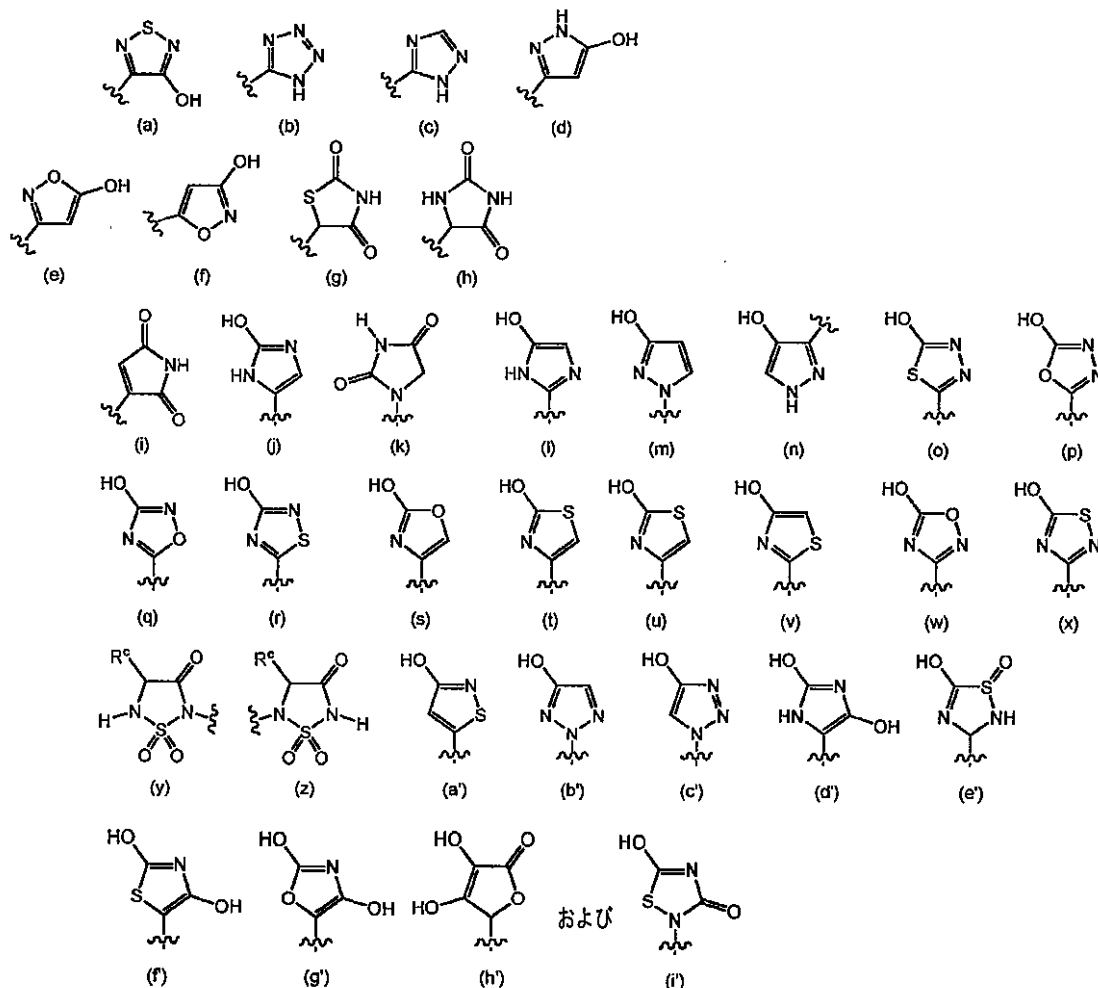
10

20

30

40

【化 3】



10

20

【0035】

からなる群より選択されるヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであってもよく；

R^8 、 R^{12} 、および R^{19} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。

【0036】

R^{15} は、出現ごとに、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～14員環ヘテロアリール、および3～15員環ヘテロシクリルからなる群より選択されてもよく；ここで該ヘテロアリールまたは該ヘテロシクリルは、独立してO、N、またはSから選択される1～10個のヘテロ原子を含み；ここで R^{15} は、独立してハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、 $N-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ アミノ、 N 、 N -ジー ($C_1 \sim 4$ アルキル) アミノ、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 N 、 N -ジー ($C_1 \sim 4$ アルキル) カルバモイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、スルファモイル、 $N-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ スルファモイル、および N 、 $N-(C_1 \sim 4 \text{ ジアルキル})$ -スルファモイルからなる群より選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0037】

R^{16} は、 R^{15} であってもよく；または2つの R^{16} は、それらが付着する窒素原子と共に、5～14員環ヘテロアリールまたは3～15員環ヘテロシクリルを形成してもよく、ここで該ヘテロアリールまたは該ヘテロシクリルは、独立してO、N、またはSから選択される1～10個のヘテロ原子を含み；ここで該ヘテロアリールまたは該ヘテロシク

30

40

50

リルは、独立してハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、 $N-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ アミノ、 $N, N\text{-ジ-}(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ アミノ、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N, N\text{-ジ-}(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、スルファモイル、 $N-C_1 \sim 4$ アルキルスルファモイル、および $N, N-(C_1 \sim 4 \text{ ジアルキル})$ -スルファモイルからなる群より選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0038】

R^{17} および R^{18} は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、ハロ、または $C_1 \sim 4$ ハロアルキルであってもよい。

10

【0039】

R^c は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0040】

i は、0～6の整数であってもよい。

【0041】

n は、1～6の整数であってもよい。

【0042】

m は、0または1であってもよく、ただし m が0である場合、 B は少なくとも1つの窒素を含む。

【0043】

p は、0または1～6の整数であってもよい。

20

【0044】

q は、0、1、2、3、または4であってもよい。

【0045】

本化合物は、2-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-3-カルボン酸、または6-フェノキシ-2-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オールではない。

【0046】

いくつかの実施態様において、 q は、1であり、 R^6 は、t-ブチルである。

30

【0047】

いくつかの実施態様において、 q は、1であり、 R^6 は、メチル、エチルまたはイソプロピルである。

【0048】

いくつかの実施態様において、 R^6 は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはモノフルオロメチルである。

【0049】

いくつかの実施態様において、 B は、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、デカヒドロイソキノリニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、5-アザスピロ[2.3]ヘキサニル、3-シクロヘキシルアゼチジニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンチル、6-オキサ-9-アザスピロ[4.5]デカニル、3-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニル、4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジニル、オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、(1R,5S)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、1-(ピリジン-4-イル)ピペラジニル、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジニル、1-(ピリジン-3-イル)ピペラジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル、3-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-フ

40

50

エニルピペリジン-1-イル、4-(ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル、4-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル、4-(ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル、4-(ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナニル、3-フェニルアゼチジニル、2-オキサー7-アザスピロ[3.5]ノナニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカニル、3-オキサー9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、スピロ[3.5]ノナニル、およびトリシクロ[2.2.1.0^{2,6}]ヘプタニルからなる群より選択されてもよい。

【0050】

いくつかの実施態様において、Bは、架橋環系であってもよい。

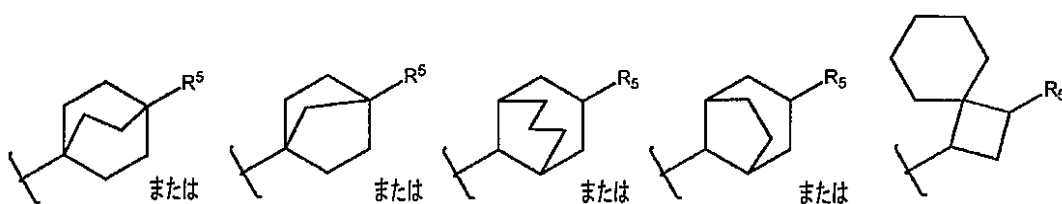
10

【0051】

いくつかの実施態様において、mは、1であってもよく、Bは、以下の式：

【0052】

【化4】



20

【0053】

で示される環系であってもよく、式中、R⁵は、CO₂Hであってもよい。

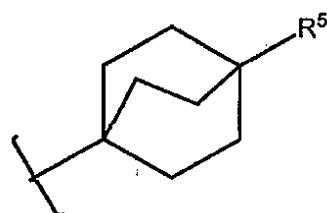
【0054】

いくつかの実施態様において、Bは、以下の式：

で示される架橋環系であってもよい。

【0055】

【化5】



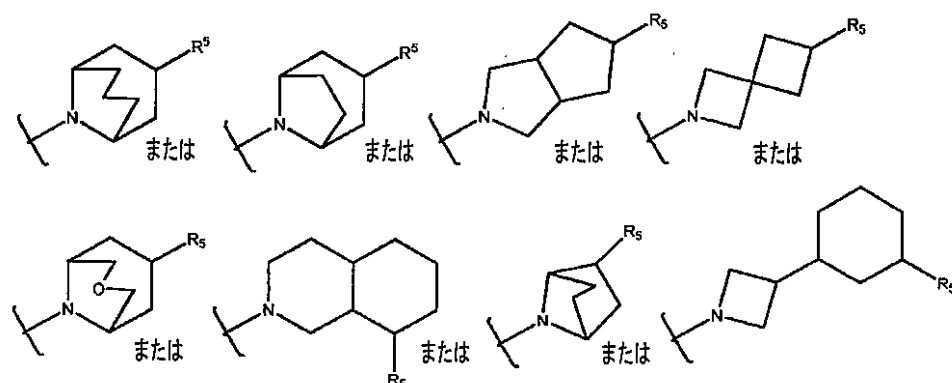
30

【0056】

いくつかの実施態様において、mは、0であってもよく、Bは、以下の式：

【0057】

【化6】



40

【0058】

50

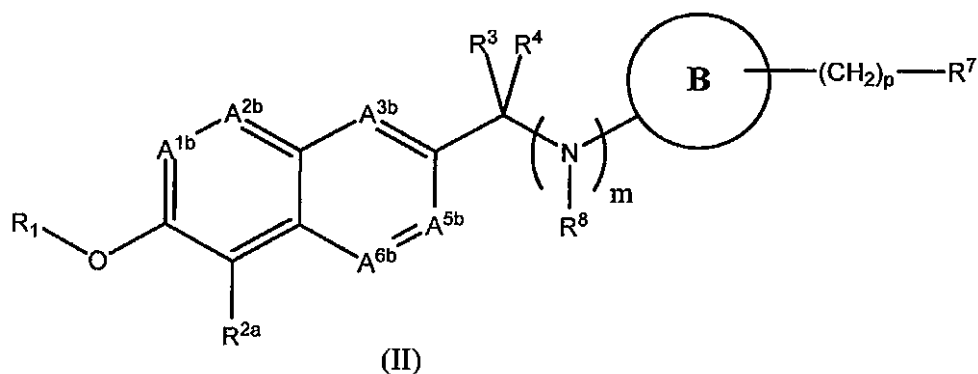
で示される環系であってもよく、式中、Bは、オキソ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、または $-\text{CO}_2\text{H}$ でさらに置換されていてもよく； R^5 は、 CO_2H であってもよい。

【0059】

いくつかの実施態様において、本化合物は、式（II）：

【0060】

【化7】



10

【0061】

によって示すことができ、またはそれらの医薬的に許容される塩であってもよい。式（I）において：

20

A^{1b} 、 A^{2b} 、 A^{3b} 、 A^{5b} 、および A^{6b} は、 CR^{2b} またはNであってもよく、ここで A^{1b} 、 A^{2b} 、 A^{3b} 、 A^{5b} 、および A^{6b} のうち少なくとも2つが CR^{2b} であり、

R^{2a} は、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキルまたはシアノであってもよく、

R^{2b} は、出現ごとに、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 8$ ハロシクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルコキシ、 $\text{C}_3 \sim 8$ ハロシクロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルカノイル、アミノ、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})$ アミノ、 N 、 N -ジ- $(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})$ アミノ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})$ カルバモイル、 N 、 N -ジ- $(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})$ カルバモイル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルアミド、メルカプト、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、スルファモイル、 $\text{N}-(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})$ スルファモイル、 N 、 N -ジ- $(\text{C}_1 \sim 6 \text{アルキル})$ スルファモイル、および $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミドからなる群より選択されてもよい。

30

【0062】

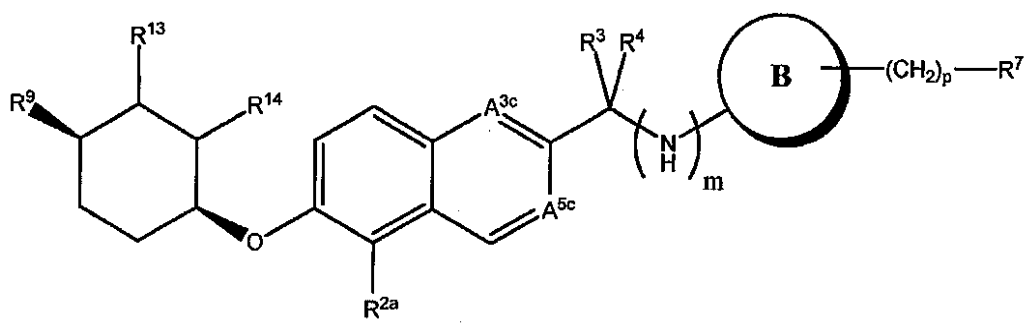
いくつかの実施態様において、 R^{2b} は、出現ごとに、独立して、水素またはハロであってもよい。

【0063】

いくつかの実施態様において、化合物は、式（IIa）：

【0064】

【化8】



(IIa)

50

【0065】

によって示すことができ、またはそれらの医薬的に許容される塩であってもよい。式 (I I a) において：

A^{3c} および A^{5c} は、N または CH であってもよく、ただし A^{3c} または A^{5c} のうち 1 つだけが N であり、

R^9 は、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであってもよく、

R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルであってもよい。

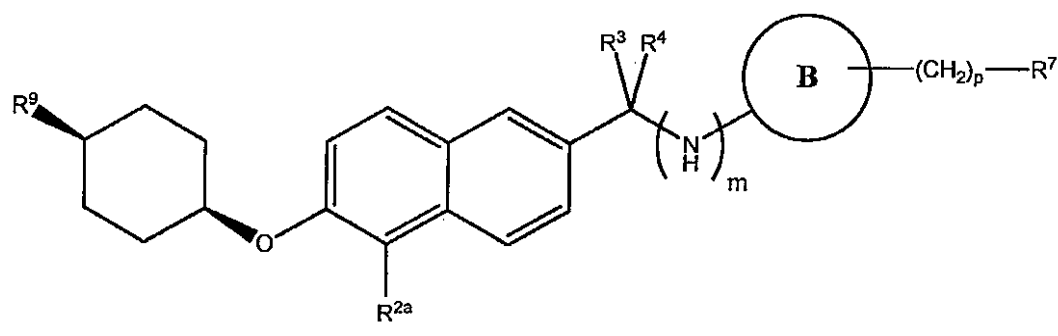
【0066】

いくつかの実施態様において、本化合物は、式 (I I b)：

10

【0067】

【化9】



20

【0068】

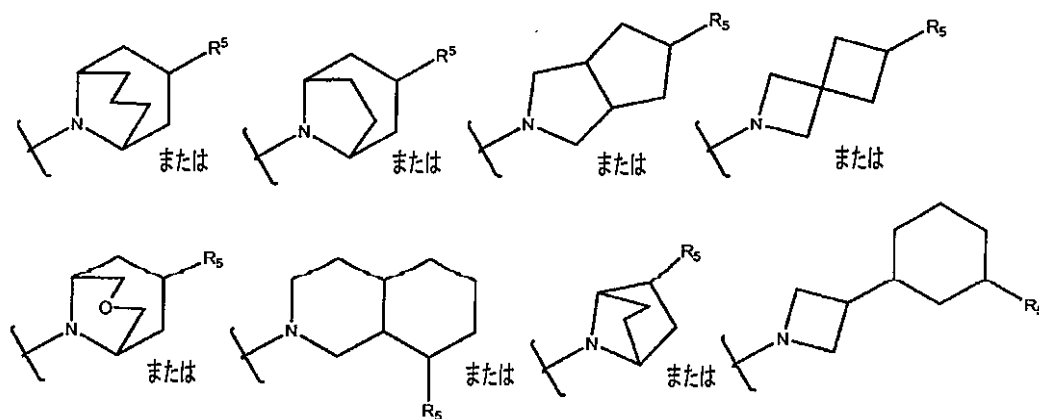
によって示すことができ、またはそれらの医薬的に許容される塩であってもよい。

【0069】

いくつかの実施態様において、 m は、0 であってもよく、 B は、以下の式：

【0070】

【化10】



30

【0071】

で示される環系であってもよく、式中、 B は、オキソ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、または $-CO_2H$ でさらに置換されていてもよく； R^5 は、 CO_2H であってもよい。

40

【0072】

いくつかの実施態様において、 R^{2a} は、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ または $-CHF_2$ であってもよい。

【0073】

いくつかの実施態様において、 R^9 は、メチル、エチル、 $-CF_3$ または $tert$ -ブチルであってもよい。

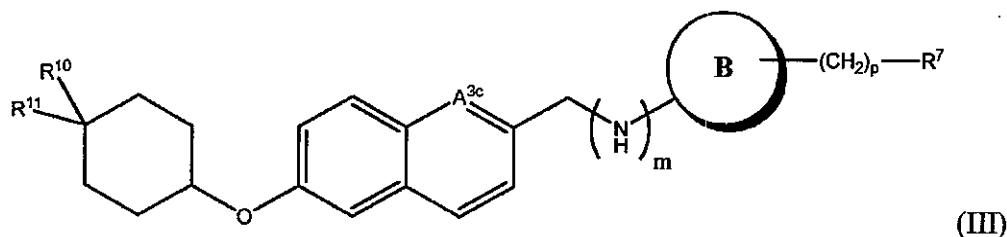
【0074】

50

いくつかの実施態様において、本化合物は、式 (I I I) :

【0075】

【化11】



10

【0076】

によって示すことができ、またはそれらの医薬的に許容される塩であってもよい。式 (I I I) において:

A^{3c} は、N または CH であってもよく、R¹⁰ および R¹¹ は、それぞれ独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、トリ-C₁ ~ 6 アルキルシリル、またはフェニルであってもよく、ここで R¹⁰ または R¹¹ のうち少なくとも 1 つが水素ではなく; または R¹⁰ および R¹¹ は、それらが付着する炭素と共に、C₃ ~ 8 スピロシクロアルキルまたは 3 ~ 8 員環スピロヘテロシクロアルキルを形成する。

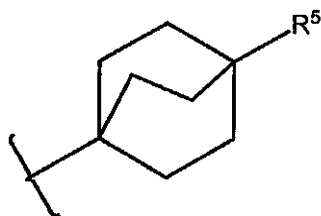
【0077】

いくつかの実施態様において、m は、1 であってもよく、B は、以下の式:

20

【0078】

【化12】



【0079】

で示される架橋環系であってもよく、式中、R⁵ は、CO₂H であってもよい。

30

【0080】

いくつかの実施態様において、X は、NH であってもよい。

【0081】

いくつかの実施態様において、本化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、以下からなる群より選択される:

4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

40

4-((6-(トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(トランス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)

50

- メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [2. 5] オクタン-6-イルオキシ) ナフタレン-2-イル)
 メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [3. 5] ノナン-7-イルオキシ) ナフタレン-2-イル) メ
 チル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [4. 5] デカン-8-イルオキシ) ナフタレン-2-イル) メ
 チル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イルオキシ) ナフタレン-2-イル
) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(ヘプチルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [10
 2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル)
 メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル)
 メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-
 イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタ
 レン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル 20
) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((トランス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナ
 フタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン
 酸;
 4-((6-((シス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-
 2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(シクロヘキシルオキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシク
 ロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((トランス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル
) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸; 30
 4-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル
) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-
 イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル) シクロヘキシル) オキシ) キ
 ノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸
 ;
 4-((6-((トランス-4-フェニルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イ
 ル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((4, 4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メ 40
 チル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [2. 5] オクタン-6-イルオキシ) キノリン-2-イル) メ
 チル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [3. 5] ノナン-7-イルオキシ) キノリン-2-イル) メチ
 ル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [4. 5] デカン-8-イルオキシ) キノリン-2-イル) メチ
 ル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イルオキシ) キノリン-2-イル)
 メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(ヘプチルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [50

2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレート；
 4-((6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸；
 4-((6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸；
 4-((6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸；
 4-((6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸；
 4-((6-(シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸；
 4-((6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸；
 4-((6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸；
 2-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリジン；
 2-(1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリミジン；
 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-フェニルピペラジン；
 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン；
 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン；
 2-(4-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン；
 2-(4-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピラジン；
 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン；
 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン；
 4-(4-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン；
 4-(4-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン；
 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-フェニルピペリジン；
 1-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン；
 1-(6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン；
 1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン；
 1-(ピリジン-2-イル)-4-(6-(スピロ[4. 5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン；
 1-(6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2

10

20

30

40

50

- イル) ピペラジン;
- 6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) -2-((4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) キノリン;
- 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-(ヘプチルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸; 10
- 3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸; 20
- 4-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサancarボン酸;
- 6-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン;
- 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸;
- ;
- 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸; 30
- 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) (メチル) アミノ) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
- 8-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;
- ;
- 9-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
- 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸; 40
- 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸;
- ;
- 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸;
- ;
- 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-(トリメチルシリル) シクロヘキシルオキシ) ナフタレン 50

-2-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)-2-ヒドロキシビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-2-オール;および
 4-((6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

10

またはそれらの医薬的に許容される塩。

【0082】

いくつかの実施態様において、化合物は、以下からなる群より選択されてもよい:

9-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 3-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)スピロ[3.5]ノナン-1-カルボン酸;
 3-(4-{[5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-アミノ})-ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-プロピオン酸;
 3-(4-(メチル(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパン酸;
 9-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-(1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-(1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー1;

20

30

40

50

9- (1- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー 2 ;

8- ((6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9- ((6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- ((6- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

10

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9- ((5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- ((5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

20

8- (1- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9- ((6- ((トランス, トランス) -3, 5-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

30

9- (2- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) アセチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- (2- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- ((6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

40

2- (9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル) -2- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) 酢酸 ;

9- ((5-クロロ-6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- ((5-クロロ-6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

4- (((5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シ

50

クロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) カルバモイル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;

N-(6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イルカルボニル)-1-アミノインダン-6-カルボン酸;

N-(6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イルカルボニル)-6-アミノインドール-3-カルボン酸;

N-(6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イルカルボニル)-2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;

10

N-(6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イルカルボニル)-デカヒドロイソキノリン-5-カルボン酸;

2-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) アセチル)-2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;

2-(2-(5-(ジフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) アセチル)-2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;

20

4-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノメチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;

4-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ)-2-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;

7-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ)-トリシクロ [3. 1. 1. 0] ヘプタン-5-カルボン酸;

8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ)-ナフタレン-2-イル) エチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

30

3-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ)-7, 7-ジメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-4-カルボン酸;

8-(1-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

40

9-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル)-9-アザ-7-オキサ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8-(1-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-(1-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル)

50

ル) ナフタレンー2-イル) メチル) -7-ヒドロキシ-9-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8- (1- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレンー2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1 ;

8- (1- (6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレンー2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー2 ;

9- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1 ;

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1 ;

9- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー1 ;

9- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー2 ;

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1 ;

8- (1- (5- (ジフルオロメチル) -6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー2 ;

9- ((6- ((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

メチル2- ((5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) メチル) - (7 R, 9 a R) -オクタヒドロ-1 H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-7-カルボン酸 ;

3- (4- { [5-トリフルオロメチル-6- (4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ) -ナフタレンー2-イルメチル] -アミノ} -ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) -カルボン酸 ;

2- ((5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレンー2-イル) メチル) - (7 R, 9 a R) -オクタヒドロ-1 H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-7-カルボン酸 ;

2- ((5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シク

10

20

30

40

50

ロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボン酸;

N-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -3-アミノインダン-5-カルボン酸;

3-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸;

2-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -2-アザスピロ [3. 2] ヘキサン-5-カルボン酸;

N-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -デカヒドロイソキノリン-8-カルボン酸;

3-((6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-カルボン酸;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -4-アミノビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -1-アミノアダマンタン-3-カルボン酸;

3-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-カルボン酸;

2-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -(9S, 9aR)-オクタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-9-イル) メタノール;

8-((6-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

2-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -2-アザ-6-オキサスピロ [3. 4] オクタン-7-カルボン酸;

(1R, 5S, 7r)-3-((2-(4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシルオキシ)-1-(トリフルオロメチル) ナフタレン-6-イル) メチル) -3-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-カルボン酸;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -3-(アゼチジン-3-イル) -シクロヘキサン-1-カルボン酸;

8-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

2-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -2-アザ-5-オキサスピロ [5. 4] デカン-8-カルボン酸;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -8-アミノビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1;

N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル) -8-アミノビシクロ [3. 2. 1] オクタン

10

20

30

40

50

－ 3－カルボン酸、エナンチオマー 2；

N－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル
オキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－1－アミノ－3，5－ジメチルアダマンタン
；

7－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル
オキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－7－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－
2－カルボン酸；

N－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル
オキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－9－アミノビシクロ [3. 3. 1] ノナン－
3－カルボン酸；

10

9－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル
オキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－9－アザ－7－オキサビシクロ [3. 3. 1]
ノナン－3－カルボン酸；

9－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル
オキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン；

9－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル
オキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－7－ヒドロキシ－9－アザビシクロ [3. 3.
. 1] ノナン－3－カルボン酸；

9－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシル
オキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－7－オキソ－9－アザビシクロ [3. 3. 1]
ノナン－3－カルボン酸；

20

9－（（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）
ナフタレン－2－イル）メチル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カル
ボン酸；

8－（（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）
ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－
カルボン酸；

8－（1－（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）
シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2.
. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 1；

30

8－（1－（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）
シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2.
. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 2；

9－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロ
メチル）ナフタレン－2－イル）エチル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3
－カルボン酸；

8－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロ
メチル）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－
3－カルボン酸；

9－（1－（6－（（シス－4－トリフルオロメチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（
トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－9－アザビシクロ [3. 3.
. 1] ノナン－3－カルボン酸；

40

8－（1－（6－（（シス－4－トリフルオロメチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（
トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－8－アザビシクロ [3. 2.
. 1] オクタン－3－カルボン酸；

9－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロ
メチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－
3－カルボン酸；

8－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロ
メチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

50

－ 3－カルボン酸；

8－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

9－（1－（6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）－5－クロロナフタレン－2－イル）エチル）－9－アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸；

9－（（5－クロロ－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－9－アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（5－クロロ－6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

および

8－（（5－クロロ－6－（（シス－4－エチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－カルボン酸；

またはそれらの医薬的に許容される塩。

【0083】

他の形態において、医薬組成物は、医薬的に許容されるキャリアーまたは賦形剤、および式（I）、（I Ia）、（I Ib）もしくは（I I I）のいずれか1つに係る化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を包含していてもよい。

【0084】

他の形態において、哺乳動物におけるS 1 P活性またはA T X活性が介在する状態の症状を予防、処置、または低減する方法は、前記哺乳動物に、式（I）、（I Ia）、（I Ib）もしくは（I I I）のいずれか1つに係る化合物またはそれらの医薬的に許容される塩の有効量を投与することを包含していてもよい。

【0085】

いくつかの実施態様において、上記状態は、哺乳動物における多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性障害、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植の拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡（lupus erythematosus）、乾癬、虚血再灌流傷害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、肺線維症、または肺の悪性腫瘍からなる群より選択されてもよい。

【0086】

いくつかの実施態様において、上記状態は、多発性硬化症であってもよい。

【0087】

いくつかの実施態様において、上記状態は、関節リウマチであってもよい。

【0088】

いくつかの実施態様において、本方法は、哺乳動物に、コルチコステロイド、気管支拡張剤、抗喘息薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、免疫抑制剤、代謝拮抗物質、免疫調節物質、抗乾癬薬、および抗糖尿病剤からなる群より選択される1種またはそれより多くの薬物の有効量を投与することを包含していてもよい。

【0089】

他の形態において、哺乳動物における慢性疼痛を予防、処置、または低減する方法は、前記哺乳動物に、式（I）、（I Ia）、（I Ib）もしくは（I I I）のいずれか1つに係る化合物またはそれらの医薬的に許容される塩の有効量を投与することを包含していてもよい。

【0090】

いくつかの実施態様において、慢性疼痛は、炎症性疼痛であってもよい。

【0091】

いくつかの実施態様において、慢性疼痛は、神経障害性疼痛であってもよい。

【0092】

以下に示す数々の実施態様の詳細な説明から、さらには添付の特許請求の範囲からも、

10

20

30

40

50

他の特色または利点は明らかであると予想される。

【発明を実施するための形態】

【0093】

開示された化合物は、S1P調節剤および／またはATX調節剤であってもよい。言い換えれば、開示された化合物は、1種またはそれより多くのS1P受容体における受容体アゴニストもしくは受容体アンタゴニストとしての活性を有する場合もあるし、またはATX調節剤としての活性を有する場合もある。特に本化合物は、S1P4アンタゴニスト、またはATX阻害剤であってもよい。所定の化合物は、ATX活性がわずかかまたは実質的にないS1P調節剤であってもよいし；またはS1P活性がわずかかまたは実質的にないATX調節剤であってもよいし；またはいくつかの場合において、同時にS1P調節剤かつATX調節剤であってもよい。好ましくは、所定の化合物は、ATX活性がわずかかまたは実質的にないS1P調節剤か；またはS1P活性がわずかかまたは実質的にないATX調節剤のいずれかである。

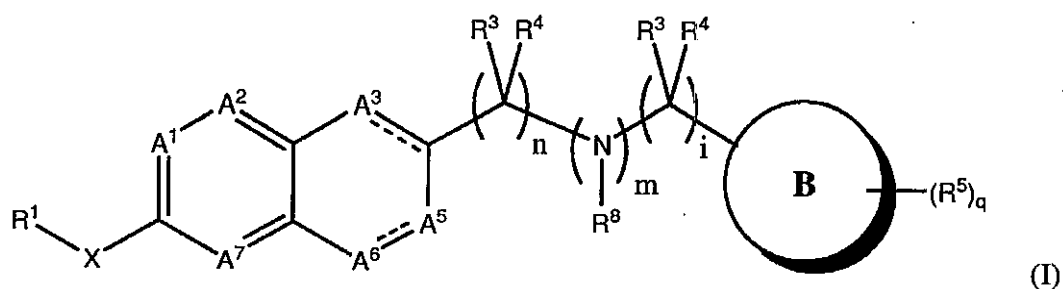
10

【0094】

化合物またはそれらの医薬的に許容される塩、は、式(I)：

【0095】

【化13】



20

【0096】

によって示すことができ、式(I)において、Xは、O、S(O)_r、NR^{1 2}、C(O)またはCH₂であってもよく、ここでrは、0、1、または2であり；A¹、A²、およびA⁷は、それぞれ独立して、CR²またはNであってもよく；A³、A⁵、およびA⁶は、それぞれ独立して、CR²、C(R²)₂、N、またはNR^{1 9}であってもよく、ここでA¹、A²、A³、A⁵、A⁶、およびA⁷のうち少なくとも3つは、CR²またはC(R²)₂である。

30

【0097】

「-----」は、二重結合または単結合を表示する場合がある。

【0098】

R¹は、C₆~₂₀アルキル、C₃~₁₄カルボシクリル、3~15員環ヘテロシクリル、C₆~₁₀アリール、または5~14員環ヘテロアリールであってもよく、ここでR¹は、1~6個の独立して選択されたR⁶で置換されていてもよい。

【0099】

R²は、出現ごとに、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁~₆アルキル、C₁~₆ハロアルキル、C₃~₈シクロアルキル、C₃~₈ハロシクロアルキル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆ハロアルコキシ、C₃~₈シクロアルコキシ、C₃~₈ハロシクロアルコキシ、C₁~₆アルカノイル、アミノ、N-(C₁~₆アルキル)アミノ、N、N-ジ-(C₁~₆アルキル)アミノ、C₁~₆アルコキシカルボニル、C₁~₆アルカノイルオキシ、カルバモイル、N-(C₁~₆アルキル)カルバモイル、N、N-ジ-(C₁~₆アルキル)カルバモイル、C₁~₆アルキルアミド、メルカプト、C₁~₆アルキルチオ、C₁~₆アルキルスルホニル、スルファモイル、N-(C₁~₆アルキル)スルファモイル、N、N-ジ-(C₁~₆アルキル)スルファモイル、およびC₁~₆アルキルスルホンアミドからなる群より選択されてもよい。

40

【0100】

50

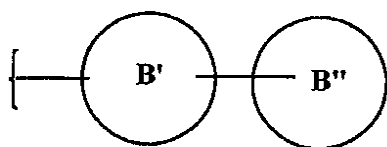
各 R^3 および各 R^4 は、それぞれ独立して、水素、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_2 \sim 6$ アルケニルであってもよく；または R^3 および R^4 は、それらが付着する炭素と共に、 $-C(=O)-$ 、 $C_3 \sim 8$ スピロシクロアルキル、または 3～8 員環スピロヘテロシクロアルキルであってもよい。

【0101】

B は、縮合環系、架橋環系、スピロ環系、またはそれらの組み合わせであってもよく；または B は、以下の式：

【0102】

【化14】



10

【0103】

で示される二環式環系であってもよく、ここで B' および B'' は、それぞれ独立して、単環式 $C_3 \sim 8$ カルボシクリル、単環式の 3～8 員環ヘテロシクリル、フェニル、または 5～6 員環ヘテロアリアルからなる群より選択されてもよく、ここで該ヘテロシクリルおよび該ヘテロアリアルは、独立して N、S、または O から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み；ただし B が縮合環系である場合、それは、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールではない。

20

【0104】

R^5 は、出現ごとに、独立して、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ であってもよく；または同じ炭素原子上の 2 つの R^5 が $=O$ であってもよい。

【0105】

R^6 は、出現ごとに、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、およびトリ- ($C_1 \sim 6$ アルキル) シリルからなる群より選択されてもよく；または同じ炭素原子に付着する 2 つの R^6 は、 $C_3 \sim 8$ スピロシクロアルキルまたは 3～8 員環スピロヘテロシクロアルキルを形成してもよい。

30

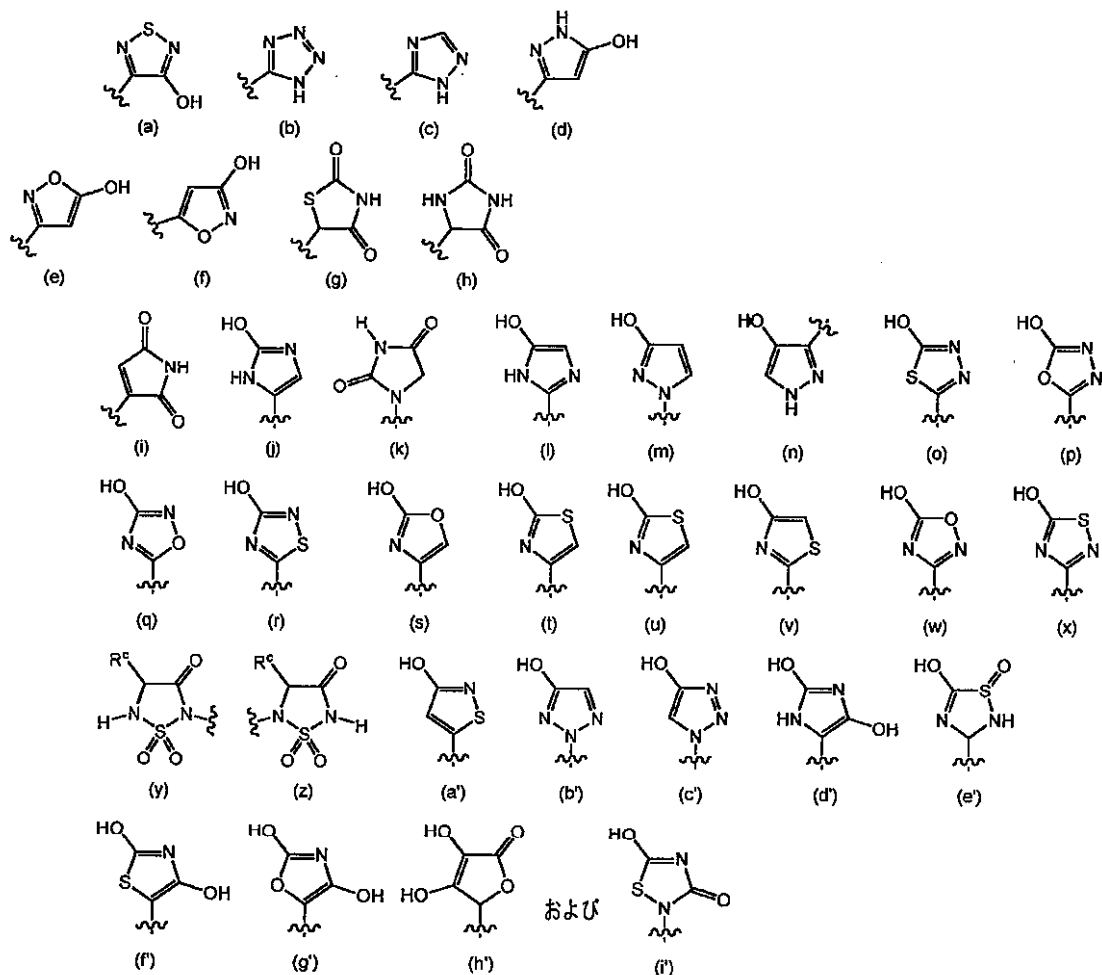
【0106】

R^7 は、 $-OH$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)N(R^{15})-S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2OR^{15}$ 、 $-C(O)NHC(O)R^{15}$ 、 $-Si(O)OH$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-N(R^{15})S(O)_2R^{15}$ 、 $-S(O)_2N(R^{15})_2$ 、 $-O-P(O)(OR^{15})_2$ 、 $-P(O)(OR^{15})_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2NHC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NHCN$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、または式 (a)～(i')：

【0107】

40

【化 15】



10

20

【0108】

からなる群より選択されるヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであってもよく；

R^8 、 R^{12} 、 R^{19} 、および R^{20} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであってもよい。

30

【0109】

R^{15} は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5～14員環ヘテロアリール、および3～15員環ヘテロシクリルからなる群より選択されてもよく；ここで該ヘテロアリールまたは該ヘテロシクリルは、独立してO、N、またはSから選択される1～10個のヘテロ原子を含んでもよく；ここで R^{15} は、独立してハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) アミノ、N、 N -ジー (C_{1-4} アルキル) アミノ、カルバモイル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) カルバモイル、N、 N -ジー (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、 C_{1-4} アルキルアミド、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、スルファモイル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) スルファモイル、およびN、 $N-(C_{1-4}$ ジアルキル) -スルファモイルからなる群より選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0110】

R^{16} は、 R^{15} であってもよく；または2つの R^{16} は、それらが付着する窒素原子と共に、5～14員環ヘテロアリールまたは3～15員環ヘテロシクリルを形成してもよく、ここで該ヘテロアリールまたは該ヘテロシクリルは、独立してO、N、またはSから選択される1～10個のヘテロ原子を含んでもよく；ここで該ヘテロアリールまたは該ヘテロシクリルは、独立してハロ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、シアノ、

50

ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、N- (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ、N, N-ジ- (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ、カルバモイル、N- (C₁ ~ 4 アルキル) カルバモイル、N, N-ジ- (C₁ ~ 4 アルキル) カルバモイル、C₁ ~ 4 アルキルアミド、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホンアミド、スルファモイル、N-C₁ ~ 4 アルキルスルファモイル、およびN, N- (C₁ ~ 4 ジアルキル) -スルファモイルからなる群より選択される1 ~ 3個の置換基で置換されていてもよい。

【0111】

R¹⁷ および R¹⁸ は、出現ごとに、それぞれ独立して、水素、ハロ、または C₁ ~ 4 ハロアルキルであってもよい。

【0112】

R^c は、水素または C₁ ~ 4 アルキルである。

【0113】

i は、0 ~ 6 の整数であってもよい。

【0114】

n は、0 または 1 ~ 6 の整数であってもよく、ただし n が 0 である場合、m は 1 であり、q は 0 であり、R¹ は、1 ~ 6 個の R⁶ で置換されていてもよい C₃ ~ 14 カルボシクリルである。

【0115】

m は、0 または 1 であってもよく、ただし m が 0 である場合、B は少なくとも 1 つの窒素を含む。

【0116】

p は、0 または 1 ~ 6 の整数であってもよい。

【0117】

q は、0、1、2、3、または 4 であってもよい。

【0118】

上記式の化合物は、2-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyl)oxy)-naphthalen-2-yl)methyl) octahydrocyclopenta [c] pyrrol-3-yl-carboxylic acid、または 6-フェノキシ-2-(2-(4-フェニルピペリジン-1-yl)ethyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalen-1-ol ではない。

【0119】

いくつかの実施態様において、B は、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、デカヒドロイソキノリニル、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、ビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニル、3-シクロヘキシルアゼチジニル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、アダマンチル、6-オキサ-9-アザスピロ [4. 5] デカニル、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタニル、4-(1H-イミダゾール-4-イル) ピペリジニル、オクタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、(1R, 5S)-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、1-(ピリジン-4-イル) ピペラジニル、1-(ピリジン-2-イル) ピペラジニル、1-(ピリジン-3-イル) ピペラジニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、4-(ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-フェニルピペリジン-1-イル、4-(ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-イル、4-(ピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-(ピリミジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-(ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナニル、3-フェニルアゼチジニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカニル、3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、スピロ [3. 5] ノナニル、お

10

20

30

40

50

よびトリシクロ [2. 2. 1. 0 2, 6] ヘプタニルからなる群より選択されてもよい。

【0120】

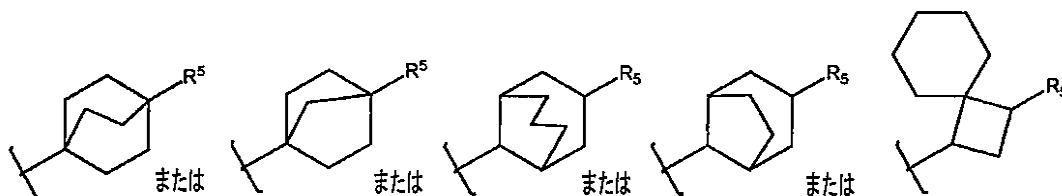
Bは、架橋環系であってもよい。

【0121】

いくつかの実施態様において、mは、1であってもよく；Bは、以下の式：

【0122】

【化16】



10

【0123】

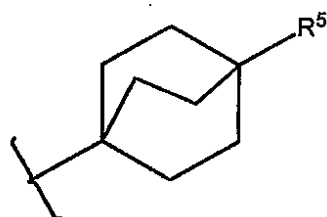
で示される環系であってもよく、 R^5 は、 CO_2H であってもよい。

【0124】

Bは、以下の式で示される架橋環系であってもよい。

【0125】

【化17】



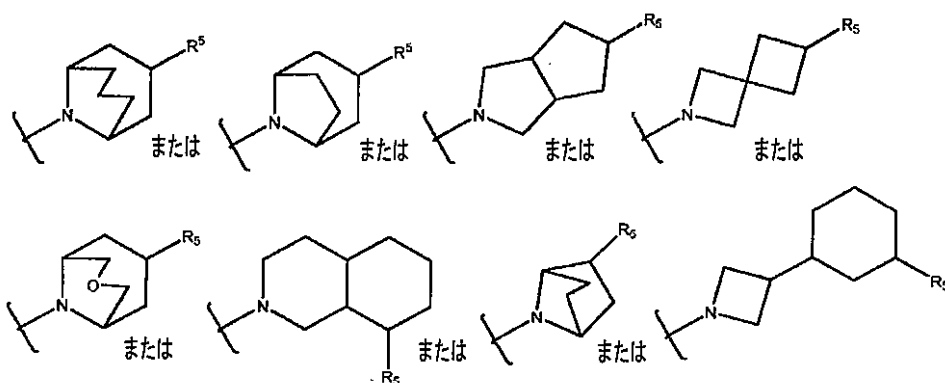
20

【0126】

いくつかの実施態様において、mは、0であってもよく；Bは、以下の式：

【0127】

【化18】



30

【0128】

で示される環系であってもよく、式中、Bは、オキシ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、または $-CO_2H$ でさらに置換されていてもよく； R^5 は、 CO_2H であってもよい。

【0129】

Bは、3位において R^5 で置換された9-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナン；および3位において R^5 で置換された8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタンから選択される架橋環系であってもよい。

【0130】

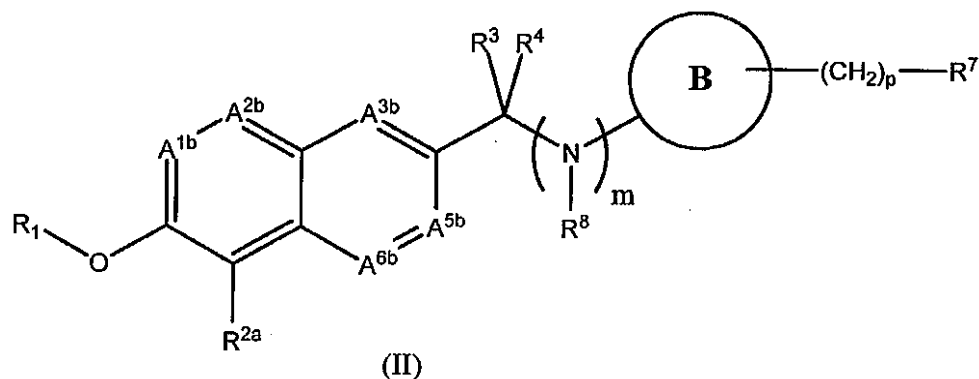
いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩

50

は、式 (I I) によって示すことができる：

【0131】

【化19】



10

【0132】

式 (I I) において、 A^{1b} 、 A^{2b} 、 A^{3b} 、 A^{5b} 、および A^{6b} は、 CR^{2b} または N であってもよく、ここで A^{1b} 、 A^{2b} 、 A^{3b} 、 A^{5b} 、および A^{6b} のうち少なくとも2つが CR^{2b} であってもよい。

【0133】

R^{2a} は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルまたはシアノであってもよい。

20

【0134】

R^{2b} は、出現ごとに、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ハロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ ハロシクロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルカノイル、アミノ、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、 N, N -ジ- $(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 N, N -ジ- $(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミド、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、スルファモイル、 $N-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、 N, N -ジ- $(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ スルファモイル、および $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミドからなる群より選択されてもよい。

30

【0135】

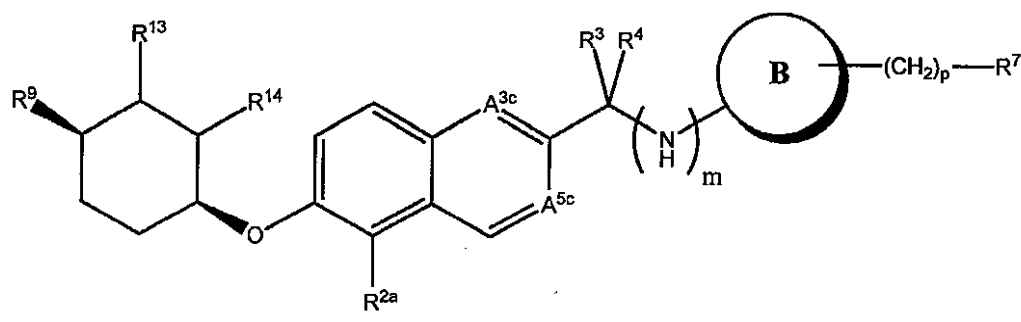
式 (I I) のいくつかの実施態様において、 R^{2b} は、出現ごとに、独立して、水素またはハロであってもよい。

【0136】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、式 (I I a) によって示すことができる：

【0137】

【化20】



40

【0138】

式 (I I a) において、 A^{3c} および A^{5c} は、 N または CH であってもよく、ただし

50

A^{3c} または A^{5c} のうち 1 つだけが N である。

【0139】

R⁹ は、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、または C₁ ~ 6 ハロアルキルであってもよい。

【0140】

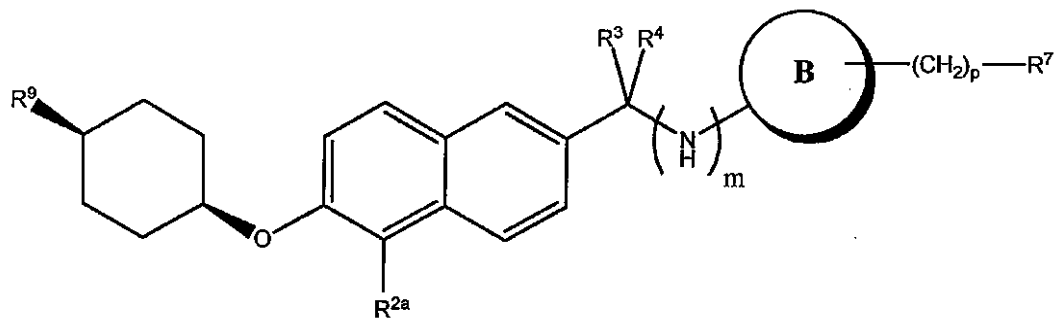
R¹³ および R¹⁴ は、それぞれ独立して、水素または C₁ ~ 6 アルキルであってもよい。

【0141】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、式 (IIb) によって示すことができる：

【0142】

【化21】



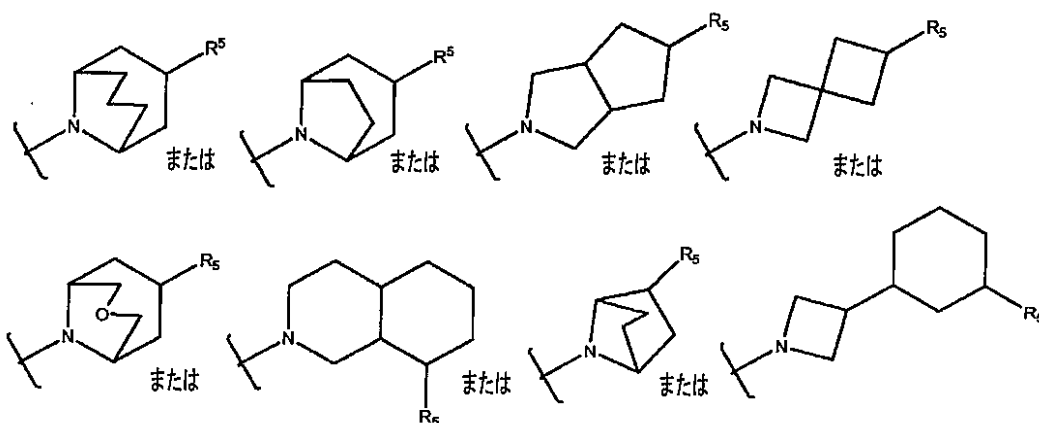
(IIb)

【0143】

いくつかの実施態様において、式 (II)、(IIa)、もしくは (IIb) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩に関して、m は、0 であってもよく；B は、以下の式：

【0144】

【化22】



【0145】

で示される環系であってもよく、式中、B は、オキソ、ヒドロキシ、-NH₂、-CONH₂、または -CO₂H でさらに置換されていてもよく；R⁵ は、CO₂H であってもよい。

【0146】

いくつかの実施態様において、式 (II)、(IIa)、もしくは (IIb) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩に関して、B は、3 位において R⁵ で置換された 9-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナン；および 3 位において R⁵ で置換された 8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタンから選択される架橋環系であってもよい。

【0147】

いくつかの実施態様において、式 (II)、(IIa)、もしくは (IIb) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩に関して、R^{2a} は、-Cl、-CF₃ または -C

10

20

30

40

50

H F₂であってもよい

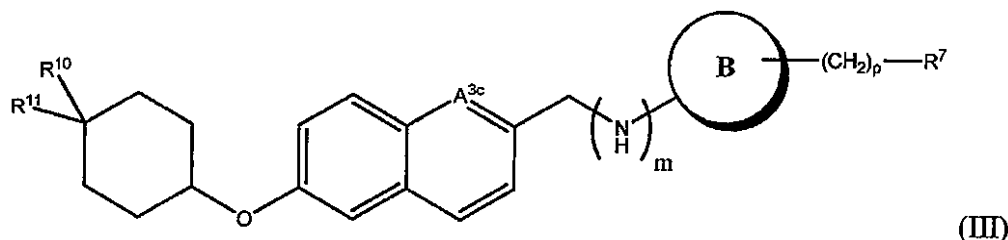
いくつかの実施態様において、式 (I I b) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩に関して、R⁹ は、メチル、エチル、-C F₃ または t e r t -ブチルであってもよい。

【0148】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、式 (I I I) :

【0149】

【化23】



10

【0150】

によって示すことができ、式 (I I I) において、A^{3c} は、N または C H であってもよい。

【0151】

R¹⁰ および R¹¹ は、それぞれ独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、トリ-C₁ ~ 6 アルキルシリル、またはフェニルであってもよく、ここで R¹⁰ または R¹¹ のうち少なくとも1つが水素ではなく；または R¹⁰ および R¹¹ は、それらが付着する炭素と共に、C₃ ~ 8 スピロシクロアルキルまたは3 ~ 8 員環スピロヘテロシクロアルキルを形成してもよい。

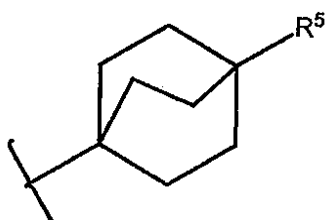
20

【0152】

いくつかの実施態様において、式 (I I I) の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩に関して、m は、1 であってもよく；B は、以下の式：

【0153】

【化24】



30

【0154】

で示される架橋環系であってもよく、式中、R⁵ は、C O₂ H であってもよい。

【0155】

化合物は、以下からなる群より選択されてもよい：

4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(トランス-4-(t e r t -ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)ナ

50

フタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((トランス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((トランス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;

10

20

30

40

50

4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート;
 4-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
 2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリジン;
 2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリミジン;
 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-フェニルピペラジン;
 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン;
 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン;
 2-(4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン;
 2-(4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピラジン;
 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン;
 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン;
 4-(4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン;
 4-(4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン;
 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-フェニルピペリジン;
 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン;
 1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン;

10

20

30

40

50

- 1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン;
- 1-(ピリジン-2-イル)-4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン;
- 1-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン;
- 6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-((4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)キノリン;
- 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 4-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサancarボン酸;
- 6-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン;
- 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸;
- 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
- 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸;
- 8-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;
- 9-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
- 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸;
- 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸;
- 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

10

20

30

40

50

;
 4-((6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic acid;
 4-((6-(trans-4-(trimethylsilyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid;
 4-((6-(trans-4-(trimethylsilyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid;
 4-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylamino)-2-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid;
 4-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylamino)-1-(hydroxymethyl)bicyclo[2.2.2]octan-2-ol;および
 4-((6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid;
 ;

またはそれらの医薬的に許容される塩。

【0156】

化合物は、以下からなる群より選択されてもよい：

9-((6-(trans-4-ethylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;
 9-((5-(trifluoromethyl)-6-(trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;
 3-((5-(trifluoromethyl)-6-(trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylamino)spiro[3.5]nonan-1-carboxylic acid;
 3-(4-{[5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)oxy]naphthalen-2-ylmethyl}amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)propionic acid;
 3-(4-(methyl(5-(trifluoromethyl)-6-(trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)propanoic acid;
 9-1-(5-(trifluoromethyl)-6-(trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-ylethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;
 9-((R)-1-(5-(trifluoromethyl)-6-(trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-ylethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;
 9-((S)-1-(5-(trifluoromethyl)-6-(trans-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-ylethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;
 9-(1-(6-(trans-4-ethylcyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-ylethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;
 9-(1-(6-(trans-4-ethylcyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)propyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;
 9-(1-(6-(trans-4-methylcyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)

10

20

30

40

50

メチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(1-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー 1;

9-(1-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー 2;

8-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(6-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-(5-(ジフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-(6-(トランス, トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ)-2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) アセチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

2-(9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル) -2-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) 酢酸;

9-(5-クロロ-6-(シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-

10

20

30

40

50

2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-((5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 4-(((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)カルバモイル)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-1-アミノインダン-6-カルボン酸;
 N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-6-アミノインドール-3-カルボン酸;
 N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;
 N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-デカヒドロイソキノリン-5-カルボン酸;
 2-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセチル)-2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;
 2-(2-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセチル)-2-アザビシクロ [1. 2. 3] オクタン-7-カルボン酸;
 4-(((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノメチル)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 4-(((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
 7-(((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-トリシクロ [3. 1. 1. 0] ヘプタン-5-カルボン酸;
 8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 3-(((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-7, 7-ジメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-4-カルボン酸;
 8-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 9-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザ-7-オキサ-ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 8-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

10

20

30

40

50

－ 3－カルボン酸；

9－（1－（6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）プロピル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カルボン酸；

9－（（6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）メチル）－7－ヒドロキシ－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 1；

8－（1－（6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 2；

9－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸；

8－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸；

9－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）プロピル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カルボン酸；

8－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 1；

8－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 1；

9－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カルボン酸、エナンチオマー 1；

9－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）エチル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カルボン酸、エナンチオマー 2；

8－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）プロピル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 1；

8－（1－（5－（ジフルオロメチル）－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）プロピル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸、エナンチオマー 2；

9－（（6－（（シス－4－トリフルオロメチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－9－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－3－カルボン酸；

メチル 2－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－（7 R, 9 a R）－オクタヒドロ－1 H－ピリド [1, 2－a] ピラジン－7－カルボン酸；

3－（4－{ [5－トリフルオロメチル－6－（4－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－ナフタレン－2－イルメチル] －アミノ} －ビシクロ [2. 2. 2] オクタ

10

20

30

40

50

－1－イル）－カルボン酸；

2－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－（7R, 9aR）－オクタヒドロ－1H－ピリド [1, 2-a] ピラジン－7－カルボン酸；

2－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－6－カルボン酸；

N－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－3－アミノ－インダン－5－カルボン酸；

10

3－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－3－アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－6－カルボン酸；

2－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－2－アザスピロ [3. 2] ヘキサン－5－カルボン酸；

N－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－デカヒドロイソキノリン－8－カルボン酸；

3－（（6－（（シス－4－トリフルオロメチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－3－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－9－カルボン酸；

20

N－（5－トリフルオロメチル－6－（4－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－4－アミノビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－1－カルボン酸；

N－（5－トリフルオロメチル－6－（4－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－1－アミノアダマンタン－3－カルボン酸；

3－（5－トリフルオロメチル－6－（4－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－3－アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン－7－カルボン酸；

2－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）メチル）－（（9S, 9aR）－オクタヒドロ－1H－ピリド [1, 2-a] ピラジン－9－イル）メタノール；

30

8－（（6－（（4, 4－ジフルオロシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメチル）ナフタレン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸；

2－（5－トリフルオロメチル－6－（4－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－2－アザ－6－オキサスピロ [3. 4] オクタン－7－カルボン酸；

（1R, 5S, 7r）－3－（（2－（4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシルオキシ）－1－（トリフルオロメチル）ナフタレン－6－イル）メチル）－3－アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン－7－カルボン酸；

40

N－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－3－（アゼチジン－3－イル）－シクロヘキサ－1－カルボン酸；

8－（（5－（トリフルオロメチル）－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）キノリン－2－イル）メチル）－8－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－カルボン酸；

2－（5－トリフルオロメチル－6－（シス－4－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－ナフタレン－2－イルメチル）－2－アザ－5－オキサスピロ [5. 4] デカン－8－カルボン酸；

50

N- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -8-アミノビシクロ [3. 2. 1] オクタン
-3-カルボン酸、エナンチオマー 1 ;

N- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -8-アミノビシクロ [3. 2. 1] オクタン
-3-カルボン酸、エナンチオマー 2 ;

N- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -1-アミノ-3, 5-ジメチルアダマンタン
;

7- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-
2-カルボン酸 ;

N- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -9-アミノビシクロ [3. 3. 1] ノナン-
3-カルボン酸 ;

9- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -9-アザ-7-オキサビシクロ [3. 3. 1]
] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン ;

9- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -7-ヒドロキシ-9-アザビシクロ [3. 3.
. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- (5-トリフルオロメチル-6- (シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル
オキシ) -ナフタレン-2-イルメチル) -7-オキソ-9-アザビシクロ [3. 3. 1]
] ノナン-3-カルボン酸 ;

9- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル)
ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カル
ボン酸 ;

8- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル)
ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-
カルボン酸 ;

8- (1- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル)
シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2.
. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー 1 ;

8- (1- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル)
シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2.
. 1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー 2 ;

9- (1- (6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロ
メチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3
-カルボン酸 ;

8- (1- (6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロ
メチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-
3-カルボン酸 ;

9- (1- (6- ((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ) -5- ((トリフルオロ
メチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3.
1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8- (1- (6- ((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) オキシ) -5- ((トリフルオロ
メチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2.
1] オクタン-3-カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

9- (1- (6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8- (1- (6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

8- ((5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9- (1- (6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5-クロロナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9- ((5-クロロ-6- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8- (1- (5-クロロ-6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸; および

8- ((5-クロロ-6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

またはそれらの医薬的に許容される塩。

【0157】

用語「縮合環系」は、本明細書で使用される場合、1つの辺を共有するカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環から独立して選択される2つまたは3つの環（好ましくは2つの環）を有する環系である。縮合環系は、4～15環員、好ましくは5～10環員を有していてもよい。縮合環系の例としては、オクタヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、オクタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、およびデカヒドロイソキノリニル）が挙げられる。

【0158】

用語「架橋環系」とは、本明細書で使用される場合、環中の2つの隣接しない原子がC、N、O、またはSから選択される1つまたはそれより多くの（好ましくは1～3個の）原子で連結（架橋）されたカルボシクリルまたはヘテロシクリル環を有する環系のことである。架橋環系は、環系内に1つより多くの架橋を有する可能性がある（例えば、アダマンチル）。架橋環系は、6～10環員、好ましくは7～10環員を有していてもよい。架橋環系の例としては、アダマンチル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、(1R, 5S)-ビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、およびビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルが挙げられる。より好ましくは、架橋環系は、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、およびビシクロ [2. 2. 2] オクタニルからなる群より選択される。

【0159】

用語「スピロ環系」とは、本明細書で使用される場合、カルボシクリルまたはヘテロシクリルからそれぞれ独立して選択される2つの環を有し、2つの環構造が1つの原子を共有する環系のことである。スピロ環系は、5～14環員を有する。スピロ環系の例としては、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、スピロペンタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナニル、2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナニル、6-オキサ-9-アザスピロ [4. 5] デカニル、6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタニル、5-アザスピロ [2. 3] ヘキサニル、および2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカニルが挙げられる。

【0160】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、完全に飽和した分枝状または非分枝

10

20

30

40

50

状の炭化水素部分を指す。アルキルは、好ましくは1～20個の炭素原子、より好ましくは1～16個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を含む。いくつかの実施態様において、アルキルは、6～20個の炭素原子を含む。アルキルの代表的な例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルペンチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、または*n*-デシルなどが挙げられる。

【0161】

「アルキレン」は、2価のアルキル基を指す。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレンなどが挙げられる。アルキレンは、単結合を介して分子の残部に付着し、さらに単結合を介してラジカル基に付着する。分子の残部およびラジカル基へのアルキレンの付着点は、炭素鎖内の1つの炭素またはいずれか2つの炭素を介していてもよい。

【0162】

本明細書で使用される場合、用語「ハロアルキル」は、1つまたはそれより多くの本明細書で定義されるようなハロ基で置換されている本明細書で定義されるようなアルキルを指す。好ましくは、ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはパーハロアルキルなどのポリハロアルキルであってもよい。モノハロアルキルは、1つのヨード、ブromo、クロロまたはフルオロ置換基を有していてもよい。ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基は、2つまたはそれより多くの同じハロ原子で置換されていてもよいし、または異なるハロ基の組み合わせで置換されていてもよい。ハロアルキルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、およびジクロロプロピルが挙げられる。パーハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置き換えられたアルキルを指す。好ましいハロアルキル基は、トリフルオロメチルおよびジフルオロメチルである。

【0163】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードであってもよい。

【0164】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」は、アルキル-O-を指し、ここでアルキルは本明細書の上記で定義された通りである。アルコキシの代表的な例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。アルコキシ基は、好ましくは約1～6個の炭素原子、より好ましくは約1～4個の炭素原子を有する。

【0165】

本明細書で使用される場合、用語「ハロアルコキシ」は、ハロアルキル-O-を指し、ここでハロアルキルは本明細書の上記で定義された通りである。ハロアルコキシ基の代表的な例は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、および1, 2-ジクロロエトキシである。ハロアルコキシ基は、好ましくは約1～6個の炭素原子、より好ましくは約1～4個の炭素原子を有する。

【0166】

本明細書で使用される場合、用語「アルキルチオ」は、アルキル-S-を指し、ここでアルキルは本明細書の上記で定義された通りである。

【0167】

本明細書で使用される場合、用語「カルボシクリル」は、3～14個の炭素原子、好ましくは3～9、またはより好ましくは3～8個の炭素原子の、飽和した、または部分的に

10

20

30

40

50

不飽和の（ただし芳香族ではない）単環式、二環式または三環式炭化水素基を指す。カルボシクリルは、縮合環系または架橋環系を包含する。用語「カルボシクリル」は、シクロアルキル基を包含する。用語「シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子、好ましくは3～9、またはより好ましくは3～8個の炭素原子の、完全に飽和した単環式、二環式または三環式炭化水素基を指す。典型的な単環式カルボシクリル基としては、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキセニルなどが挙げられる。典型的な二環式カルボシクリル基としては、ボルニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキシル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプテニル、6, 6-ジメチルビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、2, 6, 6-トリメチルビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、またはビシクロ〔2. 2. 2〕オクチルが挙げられる。典型的な三環式カルボシクリル基としては、アダマンチルが挙げられる。

10

【0168】

本明細書で使用される場合、用語「ハロシクロアルキル」は、本明細書で定義されるような1つまたはそれより多くのハロ基で置換されている本明細書で定義されるようなシクロアルキルを指す。好ましくは、ハロシクロアルキルは、モノハロシクロアルキル、ジハロシクロアルキル、またはパーハロシクロアルキルなどのポリハロシクロアルキルであってもよい。モノハロシクロアルキルは、1つのヨード、ブromo、クロロまたはフルオロ置換基を有していてもよい。ジハロシクロアルキルおよびポリハロシクロアルキル基は、2つまたはそれより多くの同じハロ原子で置換されていてもよいし、または異なるハロ基の組み合わせで置換されていてもよい。

20

【0169】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルコキシ」は、シクロアルキル-O-を指し、ここでシクロアルキルは本明細書の上記で定義された通りである。

【0170】

本明細書で使用される場合、用語「ハロシクロアルコキシ」は、ハロシクロアルキル-O-を指し、ここでハロシクロアルキルは本明細書の上記で定義された通りである。

【0171】

用語「スピロシクロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、それが付着する基と1つの環原子を共有するシクロアルキルのことである。スピロシクロアルキル基は、3～14個の環員を有していてもよい。好ましい実施態様において、スピロシクロアルキルは、3～8個の環炭素原子を有し、単環式である。

30

【0172】

用語「アリール」は、環部分において6～14個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式の芳香族炭化水素基を指す。一実施態様において、アリールという用語は、6～10個の炭素原子を有する単環式および二環式芳香族炭化水素基を指す。アリール基の代表的な例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、およびアントラセニルが挙げられる。

【0173】

また用語「アリール」は、少なくとも1つの環が芳香族であり、1または2つの非芳香族炭化水素環（複数可）に縮合した二環式または三環式基も指す。非限定的な例としては、テトラヒドロナフタレン、ジヒドロナフタレニル、およびインダニルが挙げられる。

40

【0174】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」は、3～15環員を有する飽和または不飽和の、非芳香族の単環式、二環式または三環式の環系であって、上記環員のうち少なくとも1つがヘテロ原子であり、そのうち最大10個がヘテロ原子であってもよく、ここでヘテロ原子は独立してO、SおよびNから選択され、NおよびSは様々な酸化状態に酸化されていてもよい上記環系を指す。一実施態様において、ヘテロシクリルは、3～8員環の単環式である。他の実施態様において、ヘテロシクリルは、6～12員環の二環式である。さらにその他の実施態様において、ヘテロシクリル (heterocyclyl) は、1

50

0～15員環の三環式の環系である。ヘテロシクリル基は、ヘテロ原子または炭素原子で付着していてもよい。ヘテロシクリルは、縮合環系または架橋環系を包含する。用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルキル基を包含する。用語「ヘテロシクロアルキル」は、3～15環員を含む完全に飽和した単環式、二環式または三環式ヘテロシクリルであって、上記環員のうち少なくとも1つのヘテロ原子であり、そのうち最大10個がヘテロ原子であってもよく、ここでヘテロ原子は独立してO、SおよびNから選択され、NおよびSは様々な酸化状態に酸化されていてもよい上記ヘテロシクリルを指す。ヘテロシクリルの例としては、ジヒドロフラニル、[1, 3]ジオキサラン、1, 4-ジオキサン、1, 4-ジチアン、ピペラジニル、1, 3-ジオキサラン、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピロリジン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 3-ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキサピニル、オキサゼピニル、およびジアゼピニルが挙げられる。

10

【0175】

用語「スピロヘテロシクロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、付着される基と1つの環原子を共有するヘテロシクロアルキルのことである。スピロヘテロシクロアルキル基は、3～15環員を有していてもよい。好ましい実施態様において、スピロヘテロシクロアルキルは、炭素、窒素、硫黄、および酸素から選択される3～8個の環原子の単環を有する。

20

【0176】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリアル」は、独立してN、OまたはSから選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～14員環の単環式、二環式、または三環式の環系であって、NおよびSは様々な酸化状態に酸化されていてもよく、環系中の少なくとも1つの環が芳香族である上記環系を指す。一実施態様において、ヘテロアリアルは単環式であり、5または6環員を有する。単環式ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびテトラゾリルが挙げられる。他の実施態様において、ヘテロアリアルは二環式であり、8～10環員を有する。二環式ヘテロアリアル基の例としては、インドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリルインタゾリル、インドリニル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズアミダゾリル (benzamidazolyl)、キノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、および6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジンが挙げられる。

30

【0177】

アミノは、式 NH_2 -を有する基である。N-アルキルアミノという用語は、1つの水素原子がアルキル基で置き換えられているアミノ基である。N, N-ジアルキルアミノという用語は、各水素原子がアルキル基で置き換えられているアミノ基であり、ここでアルキル基は同一でもよいし、または異なってもよい。

【0178】

用語「アルカノイル」は、アルキル-C(O)-を指し、ここでアルキルは上記で定義された通りである。

40

【0179】

用語「アルコシカルボニル」は、アルコキシ-C(O)-を指し、ここでアルコキシ基は上記で定義された通りである。

【0180】

用語「アルカノイルオキシ」は、アルキル-C(O)O-を指し、ここでアルキルは上記で定義された通りである。

【0181】

カルバモイルは、式 $\text{NH}_2\text{C(O)}-$ を有する基である。N-アルキルカルバモイルと

50

いう用語は、1つの水素原子がアルキル基で置き換えられているカルバモイル基のことである。N, N-ジアルキルカルバモイルという用語は、各水素原子がアルキル基で置き換えられているカルバモイル基のことであり、ここでアルキル基は同一であってもよいし、または異なっているてもよい。

【0182】

用語「アルキルアミド」は、式アルキル-C(O)-NH-を有する基を指す。本明細書で使用される場合、用語「アルキルスルホニル」は、式アルキル-SO₂-を有する基を指す。

【0183】

スルファモイルは、式NH₂S(O)₂-を有する基である。N-アルキルスルファモイルという用語は、1つの水素原子がアルキル基で置き換えられているスルファモイル基である。N, N-ジアルキルスルファモイルという用語は、各水素原子がアルキル基で置き換えられているスルファモイル基であり、ここでアルキル基は同一であってもよいし、または異なっているてもよい。

10

【0184】

用語「アルキルスルホンアミド」は、式アルキル-S(O)₂-NH-を有する基を指す。

【0185】

用語「トリアルキルシリル」は、(アルキル)₃-Si-を指し、ここでそれぞれのアルキル基は同一であってもよいし、または異なっているてもよい。

20

【0186】

基中の炭素原子数は、本明細書では接頭辞「C_x~_{xx}」で特定されており、ここでxおよびxxは整数である。例えば「C₁~₄アルキル」は、1~4個の炭素原子を有するアルキル基であり；C₁~₆アルコキシは、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ基であり；C₆~₁₀アリールは、6~10個の炭素原子を有するアリール基であり；C₁~₄ハロアルキルは、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基であり；およびN, N-ジ-C₁~₆アルキルアミノは、窒素が2つのアルキル基で置換されているN, N-ジアルキルアミノ基であり、ここでアルキル基のそれぞれは独立して1~6個の炭素原子である。

【0187】

成句「本発明の化合物」は、本明細書で使用される場合、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、および(III)で示される化合物、および本明細書で開示された具体的な例のいずれかを指す。

30

【0188】

開示された化合物は、分子中に1つまたはそれより多くの不斉中心を含有しているてもよい。本発明の開示によれば、立体化学が指定されていない構造はいずれも、あらゆる様々な光学異性体（例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー）を、純粋な形態または実質的に純粋な形態で、加えてそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物、またはエナンチオマー富化混合物）で包含することが理解されるものとする。このような光学的に活性な形態を調製する方法（例えば、再結晶技術によるラセミ体の分割、キラル合成による光学的に活性な出発原料からの合成、またはキラル固定相を使用したクロマトグラフィーによる分離）は当業界周知である。本化合物は、同位体で標識された化合物であってもよく、例えば水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素、または塩素の様々な同位体を包含する化合物であってもよい。開示された化合物は、互変異性の形態で存在する可能性もあり、混合物およびそれぞれ別個の互変異性体が考慮される。加えて、いくつかの化合物は、多形を示す可能性がある。

40

【0189】

具体的に言えば、本発明の化合物は、式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、および(III)ならびに本明細書で開示された実施例または実施態様のいずれかに存在する原子の全ての同位体を包含する。例えば、H（または水素）は、¹H、²H(D)、

50

および³H (T) などの水素のあらゆる同位体の形態を表し；Cは、¹²C、¹³C、および¹⁴Cなどの炭素のあらゆる同位体の形態を表し；Oは、¹⁶O、¹⁷Oおよび¹⁸Oなどの酸素のあらゆる同位体の形態を表し；Nは、¹³N、¹⁴Nおよび¹⁵Nなどの窒素のあらゆる同位体の形態を表し；Pは、³¹Pおよび³²Pなどのリンのあらゆる同位体の形態を表し；Sは、³²Sおよび³⁵Sなどの硫黄のあらゆる同位体の形態を表し；Fは、¹⁹Fおよび¹⁸Fなどのフッ素のあらゆる同位体の形態を表し；Clは、³⁵Cl、³⁷Clおよび³⁶Clなどの塩素のあらゆる同位体の形態を表す。好ましい実施態様において、式(I)～(III)で示される化合物ならびに本明細書で開示された実施例または実施態様のいずれかは、原子の同位体をそれらの天然に存在する発生量で含む。しかしながら、場合によっては、特定の同位体中の、通常比較的少ない発生量で存在すると予想される1種またはそれより多くの原子を富化することが望ましい。例えば、¹Hは、通常は99.98%より高い発生量で存在すると予想されるが、本発明の化合物は、Hが存在する1つまたはそれより多くの位置で²Hまたは³Hが富化されていてもよい。式(I)～(III)の化合物の特定の実施態様において、例えば水素が重水素同位体で富化されている場合、記号「D」を使用して重水素での富化を示す場合がある。一実施態様において、本発明の化合物が例えば³Hおよび¹⁴Cの放射性同位体で富化されている場合、薬物および／または基質の組織分布アッセイにおいてそれらが有用な場合もある。本発明は、このようなS1Pおよび／またはATX活性を調節するあらゆる同位体の形態を包含することが理解されよう。

【0190】

S1P調節剤および／またはATX調節剤として有用な可能性がある式(I)で示される典型的な化合物としては、4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(シス-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イル-オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)メチルアミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

2-((2-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-6-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-7-カルボン酸；

4-((5-トリフルオロメチル-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((5-トリフルオロメチル-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(シス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(シクロヘキシル)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸；

4-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イル-オキシ)ナフタレン-2-イ

10

20

30

40

50

- ル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(ヘプチルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸; 10
- 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(シス-4-フェニルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-エチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸; 20
- 4-((6-(4, 4-ジメチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-酢酸;
- 4-((6-(4, 4-ジメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸; 30
- 4-((6-(トランス-4-(1, 1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(スピロ [3. 5] ノナン-7-イル-オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル-オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸; 40
- 4-((6-(トランス-4-(1, 1-ジメチルプロピル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(シス-4-エチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(スピロ [4. 5] デカン-8-イル-オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸;
- 4-((6-(シス-4-フェニルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸; 50

- ル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (トランス-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (シス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (トランス-4-フェニルシクロヘキシルオキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (シス-4-メチルシクロヘキシルオキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (トランス-4- (トリメチルシリル) シクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (シス-4- (トリメチルシリル) シクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (トランス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (スピロ [3. 5] ノナン-7-イル-オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (スピロ [2. 5] オクタン-6-イル-オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (スピロ [2. 5] オクタン-6-イル-オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-4-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1-フェニルピペラジン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン ;
- 1- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -4-フェニルピペリジン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリミジン-2-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピラジン-2-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (シス-4-エチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (スピロ [4. 5] デカン-8-イル-オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (ヘプチルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (シス-4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ) キノリン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) ピペラジン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン ;
- 1- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -4- (ピリミジン-2-イル) ピペリジン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリミジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン ;
- 4- ((6- (トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -1- (ピリジン-2-イル) -1, 4-ジアゼパン ;

- イル)メチル)-1-(ピリミジン-4-イル)ピペラジン;
 4-((6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン;
 1-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン;
 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-1-(ピリジン-3-イル)ピペラジン;
 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピペラジン;
 3-(1-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(4,4-ジメチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 4-(1-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(シス-2-エチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(シス-2-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(シス-2-エチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(シス-2-イソプロピルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(4,4-ジメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 3-(1-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサカルボン酸;
 2-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2-アザ-6-オキサスピロ[3.3]ヘプタン;
 7-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン;
 2-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン;
 1-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-フェニルアゼチジン;
 2-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン;
 1-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3,3-ジ(ヒドロキシメチル)アゼチジン;
 7-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン;
 8-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-オキソ-2-アザ-8-アザスピロ[4.5]デカン;
 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸;
 4-((5-トリフルオロメチル-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸;

10

20

30

40

50

3-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic acid;
 3-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxylic acid;
 3-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic acid;
 8-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;
 または 9-((6-(trans-4-tert-butylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid
 が挙げられる。

10

【0191】

ATX調節剤および／またはS1P調節剤として有用な可能性がある式(I)で示される追加の典型的な化合物としては、8-((5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;

8-(2-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)acetyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;

9-(2-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)acetyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;

20

2-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)decahydrononol-8-carboxylic acid;

9-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;

8-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-methylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;

9-(2-(5-(trifluoromethyl)-6-(trans-(4-methyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)acetyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;

30

8-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;

8-(((5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;

8-(1-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-methylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)ethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;

40

9-(1-(5-(trifluoromethyl)-6-(4-methylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)ethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid;

1-((5-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)cyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)4-imidazopyrrol-4-ylpiperidine;

8-((5-(trifluoromethyl)-6-(4-methylcyclohexyloxy) naphthalen-2-yl)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid;

9-((5-(trifluoromethyl)-6-(4-methylcyclohexyloxy) naph

50

タレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

7-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-7-アザ-10-オキサスピロ [4. 5] デカン-3-カルボン酸 ;

9-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

3-(1-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 ;

3-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-カルボン酸 ;

2-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2-アザ-6-オキサスピロ [3. 4] オクタン-7-カルボン酸 ;

8-((5-トリフルオロメチル-6-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9-((5-トリフルオロメチル-6-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

3-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7-カルボン酸 ;

3-(1-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)メチルアミノ)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-イル)プロピオン酸 ;

3-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)アダマンチル-1-カルボン酸 ;

1-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-4-カルボン酸 ;

3-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-カルボン酸 ;

2-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)デカヒドロイソキノリン-8-カルボン酸 ;

5-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-5-アザスピロ [2. 3] ヘキサン-1-カルボン酸 ;

9-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-

10

20

30

40

50

2-カルボン酸；

3-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸；

1-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)アミノ-2,3-ジヒドロインデン-6-カルボン酸；

3-(1-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)プロピオン酸；

2-((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸；

10

(7R,9aR)-2-((2-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレン-6-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-7-カルボン酸；

1-(((5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸；

メチル(7R,9aR)-2-((2-(トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレン-6-イル)メチル)-オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン-7-カルボキシレート；

20

8-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

8-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

8-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

30

2-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボン酸；

9-(2-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

9-((3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

8-((4-クロロ-3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

40

8-(3-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸；

9-((8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

9-((8-ブromo-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

9-((8-(トリフルオロメチル)-7-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸；

9-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-

50

ル) キノリン-2-イル) アミノ) ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-((5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-
 2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 8-((5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-
 2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 9-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ)
) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル)
 オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-
 3-カルボン酸;
 8-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイ
 ル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 8-(1-(6-((シス-4-(1, 1-ジフルオロエチル) シクロヘキシル) オキシ)
) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ
 [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
 ン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 9-(5-シアノ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ)
) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-
 2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイ
 ル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-((6-((シス-4-(1, 1-ジフルオロエチル) シクロヘキシル) オキシ) -
 5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3.
 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
 ン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸
 ;
 9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
 ン-2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
 ン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 9-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
 ン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
 ン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 8-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイ
 ル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 8-(1-(6-((シス-4-(1, 1-ジフルオロエチル) シクロヘキシル) オキシ)
) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3.
 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 9-(1-(6-((シス-4-(1, 1-ジフルオロエチル) シクロヘキシル) オキシ)
) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3.
 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 9-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイ
 ル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;
 8-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイ
 ル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;
 8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ

10

20

30

40

50

ン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

8-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ; 10

9-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9-(1-(5-シアノ-6-((1s, 4s) -4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ; 20

9-((5-シアノ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9-((5-(トリフルオロメチル) -6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

メチル 8-(5-(トリフルオロメチル) -6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート ;

8-((r) -1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ; 30

8-((s) -1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ; 40

8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;

9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9-((R) -1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;

9-((S) -1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) 50

ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

10

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

メチル 9-(5-(トリフルオロメチル) -6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボキシレート;

メチル 9-(5-(トリフルオロメチル) -6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボキシレート;

20

8-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

9-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

30

8-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

メチル 8-(5-(トリフルオロメチル) -6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート;

40

8-(5-(トリフルオロメチル) -6-((シス-4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

9-(2-((シス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸;

8-((3-((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

8-(2-((シス-4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸;

50

- 8- (2- ((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 9- ((3- ((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 8- ((4-クロロ-3- ((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 9- (3- ((1s, 4s) -4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-カルボニル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 8- (3- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 8- (2- ((トランス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 9- (3- ((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-カルボニル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 8- (3- ((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 9- (2- ((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 9- (2- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 9- ((4-クロロ-3- ((トランス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 8- (3- ((シス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 8- (2- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 8- ((3- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 9- ((4-クロロ-3- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 8- (3- ((シス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) -4-クロロイソキノリン-7-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 8- (3- ((トランス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) -4-クロロイソキノリン-7-カルボニル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 9- ((8-ブロモ-7- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) イソキノリン-3-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 ;
- 8- ((8-ブロモ-7- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) イソキノリン-3-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 8- ((8-ブロモ-7- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) イソキノリン-3-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 8- ((8-クロロ-7- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) イソキノリン-3-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 8- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) アミノ) ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 ;
- 9- ((8-ブロモ-7- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) イソキノリン

10

20

30

40

50

-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 8-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)アミノ)ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;
 9-(5-クロロ-6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)アミノ)ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 (1R,3S,5S)-9-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,7-ジカルボン酸;
 9-(1R,3S,5S,7s)-2-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル) 10
)-2-azaアダマンタン-5-カルボン酸;
 9-(1R,3R,5S)-7-アミノ-9-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-(6-(ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 8-(6-(ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸; 20
 8-(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;
 8-(S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;
 8-(R)-1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;
 8-(S)-1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸; 30
 9-(R)-1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-(S)-1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 8-(R)-1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1] 40
 オクタン-3-カルボン酸;
 8-(S)-1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸;
 9-(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;
 9-(S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸; 50

9-((R)-1-(6-((1S, 4S)-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;

9-((S)-1-(6-((1S, 4R)-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸;

4-(2-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン;

9-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボニトリル;または

8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニトリル

が挙げられる。

【0192】

本発明の化合物は、S1P受容体の活性を調節する可能性がある。本発明の化合物は、S1P受容体アゴニストまたはアンタゴニスト活性を有する可能性がある。本化合物は、S1P4受容体を選択的であってもよい。本化合物は、選択的なS1P4アンタゴニストであってもよい。選択的であるとは、複合的な混合物中で本化合物が受容体（または関連する分子またはタンパク質の比較的小さい基）に結合すること、または言い換えれば、本化合物が、様々な密接に関連した受容体型に晒されたときにそれら受容体のタイプのうち1種のみに優先的に結合できることを意味する場合がある。

【0193】

本化合物は、S1P1受容体、S1P2受容体、S1P3受容体、またはS1P5受容体に対するよりも少なくとも100倍、少なくとも50倍、少なくとも10倍、少なくとも5倍または少なくとも2倍大きい親和性をS1P4受容体に対して有する可能性がある。

【0194】

S1P4が介在する活性の阻害剤は、S1P4受容体とのS1P相互作用をブロックする可能性がある。例えば、上記阻害剤は、S1P4受容体のアンタゴニストであってもよい。アンタゴニストは、上記受容体に親和性を有するが上記受容体から活性または特異的な活性を誘導しない分子であってもよい。アンタゴニストは、1μM未満、750nM未満、500nM未満、250nM未満または100nM未満のIC₅₀値でS1P4受容体と結合する可能性がある。アンタゴニストは、1nMから1μM、1nMから500nM、10nMから250nM、25nMから100nM、または50nMから100nMの範囲のIC₅₀値でS1P4受容体と結合する可能性がある。

【0195】

本化合物はまた、希突起膠細胞の前駆細胞分化も促進する可能性がある。本化合物は、髄鞘形成または再ミエリン化を促進する可能性がある。

【0196】

「S1P調節剤」は、インビボまたはインビトロでS1P受容体活性中の検出可能な変化（例えば実施例で説明されるアッセイや当業界公知のアッセイなどの所与のアッセイによって測定した場合、例えばS1P活性における少なくとも10%の増加または減少）を誘導できる化合物または組成物を指す。「S1P受容体」は、具体的なサブタイプが提示されない限り、S1P受容体サブタイプの全て（例えば、S1P受容体S1P1、S1P2、S1P3、S1P4、またはS1P5）を指す。本明細書で説明される標準的な試験を使用して、または当業界周知の他の類似の試験を使用してS1Pアゴニストまたはアンタゴニスト活性を決定する方法は当業界周知である。いくつかの場合において、使用され

10

20

30

40

50

る細胞型および条件によっては、S 1 P調節剤は、同じ受容体サブタイプでもアゴニストまたはアンタゴニスト活性を有する可能性がある。

【0197】

S 1 P調節剤の生物学的作用は、本化合物がS 1 P受容体アゴニストまたはアンタゴニスト活性を有するかどうかに応じて様々である。S 1 P調節剤の可能性のある使用としては、これらに限定されないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または処置などが挙げられる。例えば、上記状態としては、喘息、炎症性神経障害、関節炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血再灌流傷害、固形腫瘍、腫瘍転移、血管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、またはインスリン依存性糖尿病、およびインスリン非依存性糖尿病などが挙げられる。上記状態は、神経障害性疼痛、炎症によって誘導された疼痛（例えば、プロスタグランジンが関与する場合）の処置方法、または例えばブドウ膜炎、I型糖尿病、関節リウマチ、慢性炎症性障害、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、多発性硬化症などの自己免疫性の異常の処置として、および薬剤溶出性ステントにおいて、リンパ球トラフィッキングを変更する可能性がある。追加の使用としては、脳変性疾患、心疾患、癌、またはC型肝炎の処置などが挙げられる。例えば、それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるWO 2005/085295、WO 2004/010987、WO 03/097028、およびWO 2006/072562を参照されたい。S 1 P受容体アゴニストのクラスは、それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられる2007年8月15日付けで出願された米国仮出願第60/956, 111号、および2008年8月15日付けで出願されたPCT/US 2008/073378で説明される。さらに、それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられる2009年8月5日付けで出願された米国仮出願第61/231, 539号、および2010年8月5日付けで出願されたPCT/US 2010/44607も参照されたい。さらに、それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられる2011年2月7日付けで出願された米国仮出願第61/440, 254号、および2012年2月6日付けで出願されたPCT/US 2012/23799も参照されたい。

10

20

【0198】

追加のS 1 P調節剤の可能性のある使用としては、これらに限定されないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または処置などが挙げられる。例えば、上記状態としては、希突起膠細胞前駆体細胞（OPC）の細胞移動の阻害などが挙げられる。

30

【0199】

S 1 P受容体アンタゴニスト、およびS 1 P 4受容体型に選択的なアンタゴニストの可能性のある使用としては特に、これらに限定されないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または処置などが挙げられる。

【0200】

LPAは、リンパ球トラフィッキングに関与し、二次リンパ器官へのリンパ球の侵入を促進することが示されている（Kandaら、Nat. Immunology（2008）、9:415~423を参照）。それゆえに、開示された化合物は、例えば固形臓器移植などの移植術、移植片対宿主病の処置、骨髄移植術などにおいて同種移植片生着を長くするための方法としてリンパ球トラフィッキングを変更するのに有用であることが期待される。

40

【0201】

「ATX調節剤」は、インビボまたはインビトロでATX活性中の検出可能な変化（例えば実施例で説明されるアッセイや当業界公知のアッセイなどの所与のアッセイによって測定した場合、例えばATX活性における少なくとも10%の増加または減少）を誘導できる化合物または組成物を指す。本発明の化合物はATX調節剤であってもよく、すなわち本発明の化合物は、ATXの活性を調節する可能性がある。例えば、本発明の化合物は、ATX阻害剤であってもよい。本化合物は、選択的なATX調節剤であってもよい。選択的であるとは、本化合物が、可能性のある様々な結合パートナーに晒されたときに優先的にATXに結合することを意味する場合がある。本化合物は、他の結合パートナーに対するよりも少なくとも100倍、少なくとも50倍、少なくとも10倍、少なくとも5倍

50

または少なくとも2倍大きい親和性をATXに対して有する可能性がある。親和性は、例えば、解離定数 (K_d) として、阻害定数 (例えば IC_{50}) として、または別の尺度として測定できるが、親和性は、ATXと比較しようとする他の結合パートナーとで矛盾のない様式で測定される。

【0202】

ATXが介在する活性の阻害剤は、ATXと例えばLPCなどのその天然型の基質（複数可）との相互作用をブロックする可能性がある。例えば、阻害剤は、FS-3基質を使用するFRETベースのアッセイで測定した場合、1 μ M未満、750 nM未満、500 nM未満、250 nM未満、100 nM未満、50 nM未満、25 nM未満、または10 nM未満の IC_{50} 値を示す可能性がある（例えば、参照によりその全体が開示に組み入れられるFerguson, C. G. ら、Org Lett. 2006年5月11日；8 (10) : 2023~2026を参照）。

10

【0203】

ATXの基質および阻害剤のいくつかは、参照によりその全体が開示に組み入れられるWO2011/151461で説明されている。

【0204】

ATX調節剤の可能性のある使用としては、これらに限定されないが、哺乳動物における病的状態または症状の予防または処置などが挙げられる。病理学的障害は、炎症性障害、自己免疫障害、肺線維症、または肺の悪性腫瘍であってもよい。このような病的状態または症状の予防または処置は、炎症性障害、自己免疫障害、肺線維症、または肺の悪性腫瘍の症状を予防する、処置する、または低減させるために、哺乳動物に、ATX調節剤、例えばATX阻害剤の有効量を投与することを包含していてもよい。一実施態様において、炎症性障害は、関節リウマチ (RA) である。他の実施態様において、自己免疫障害は、多発性硬化症 (MS) である。肺線維症の特定の例は、間質性肺疾患、例えば肺線維症である。例えば、参照によりその全体が開示に組み入れられるWO2011/151461を参照されたい。

20

【0205】

いくつかの実施態様において、本発明のATX阻害剤は、脱髄疾患または障害を処置または予防するのに使用できる。脱髄疾患または障害としては、多発性硬化症、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害 (CIPD)、横断性脊髄炎、および視神経炎、脊髄損傷、卒中または他の虚血、脳性麻痺、シャルコーマリーツース病 (CMT)、シェーグレンーラルソン症候群、レフサム病、クラッペ病、キャナヴァン病、アレキサンダー病、悪性貧血による神経損傷、進行性多巣性白質脳病 (PML)、ライム病、未治療梅毒による脊髄癆、有機リン酸塩類への曝露による髄鞘脱落、ビタミンB12欠乏症もしくは銅欠乏症による髄鞘脱落が挙げられる。

30

【0206】

加えて開示された化合物は、カンナビノイドCB₁受容体のアンタゴニストとして有用な可能性がある。CB₁拮抗作用は、体重の減少および血液の脂質プロファイルの改善に関連する。CB₁拮抗作用は、S1P受容体活性と呼応する可能性もあるし、またはいずれのS1P受容体における活性とも関係しない可能性もある。

40

【0207】

加えて、開示された化合物は、IVA群の細胞質PLA₂ (cPLA₂) の阻害にとって有用な可能性がある。cPLA₂は、エイコサン酸 (例えば、アラキドン酸) の放出を触媒する。エイコサン酸は、例えばプロスタグランジンおよびロイコトリエンなどの炎症促進性エイコサノイドに変化する。したがって、開示された化合物は、抗炎症薬として有用な可能性がある。この阻害は、S1P受容体活性と呼応する可能性もあるし、またはいずれのS1P受容体における活性とも関係しない可能性もある。

【0208】

加えて、開示された化合物は、基質が複数の脂質キナーゼ (MuLK) の阻害に有用である可能性がある。MuLKは多くのヒト腫瘍細胞で高度に発現されるため、その阻害は

50

腫瘍の増殖または広がりや遅延させる可能性がある。

【0209】

神経障害

MSは、神経系障害の再発寛解型パターンから始まり、神経損傷を増加させながら慢性期に進行する可能性がある。MSは、ミエリンの破壊、希突起膠細胞または軸索の慢性的な病変への局在に関連する可能性がある。MSで観察された髄鞘脱落は必ずしも永続的とは限らず、疾患の初期段階で再ミエリン化が実証されている。ニューロンの再ミエリン化は希突起膠細胞を必要とする可能性がある。

【0210】

伸長する軸索または軸索突起の遠位端は、成長円錐として知られる特殊化された領域を包含する可能性がある。成長円錐は局所環境を感知でき、さらに軸索成長をニューロンの標的細胞に向かって導くことができる。成長円錐は、環境の信号、例えば表面接着力、増殖因子、神経伝達物質、および電場に応答できる。成長円錐は、1日あたり1～2ミリメートルの速度で進むことができる。成長円錐は、葉状仮足および糸状仮足と分類される伸長部分を用いてその前方および両側の領域を探索できる。伸長部分は、望ましくない表面と接触すると引き下がることできる。伸長部分は、好都合な成長表面と接触すると、伸長し続けて成長円錐をその方向に導くことができる。成長円錐が適切な標的細胞に到達すると、シナプスの連結部が形成される場合がある。

【0211】

ニューロンと他の細胞とが接触すると、周囲の環境で神経細胞の機能がその影響を受ける可能性がある（参照によりその全体が開示に組み入れられるRutishauserら、1988、Physiol. Rev. 68:819）。このような細胞としては、特殊化したグリア細胞、中枢神経系（CNS）中の希突起膠細胞、およびニューロンの軸索をミエリンに収めることができる末梢神経系（PNS）中のシュワン細胞（それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるLemke、1992、An Introduction to Molecular Neurobiology、Z. Hall編、281頁、Sinauer）が挙げられる。LPAは、ニューロンの成長円錐の崩壊を引き起し、多くのニューロン性細胞系の形態学的分化を阻害するかまたは逆行させる傾向がある（Gendaszewska-Darmach、Acta Biochimica Polonica（2008）、55（2）：227～240を参照）。ATX活性はLPAの生成に関与することから、ATX阻害剤は、シナプスを連結させる神経系の能力を増加させると予想される。したがって、ATX阻害剤は、例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病（パーキンソン認知症なども含む）、レヴィー小体認知症、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis）（ALS）、フリードライヒ運動失調症、脊髄性筋萎縮などの神経変性障害の処置において有用な場合もある。

【0212】

CNSのニューロンは、傷害後に再生するという固有の能力を有する可能性があるが、ミエリン中に存在する阻害タンパク質によって再生が阻害される可能性がある（それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられる、Brittisら、2001、Neuron 30:11～14；Jonesら、2002、J. Neurosci. 22:2792～2803；Grimpeら、2002、J. Neurosci. 22:3144～3160）。

【0213】

希突起膠細胞で見出される数種のミエリン阻害タンパク質が特徴付けられている。ミエリン阻害タンパク質の公知の例としては、NogoA（それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるChenら、Nature、2000、403、434～439；Grandpreら、Nature 2000、403、439～444）、ミエリン随伴性糖タンパク質（MAG）（それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるMcKerracherら、1994、Neuron 13:805～811；Mukhopadhyayら、1994、Neuron 13:757～767）またはオリゴデンドロサイト糖タンパク質（OMgp）（それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるMikolら、1988、J. Cell. Biol. 106:1273～1279）が挙げられる。これらのタンパク質はそれぞれ、ニューロンのNogo受容体-1（NgR1）のリガンドである可能性もある（それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるWangら、Nature 2002、417、941～944；Grandpreら、Nature 2

10

20

30

40

50

000、403、439～444；Chenら、Nature、2000、403、434～439；Domeniconiら、Neuron 2002、2002年6月28日にオンラインで公開）。

【0214】

Nogo受容体-1（NgR1）は、8つのロイシンリッチリピートを含むGP1アンカー型膜タンパク質である（参照によりその全体が開示に組み入れられるFournierら、2001、Nature 409：341～346）。阻害タンパク質（例えば、NogoA、MAG、およびOMgp）と相互作用すると、NgR1複合体はシグナルを変換して、成長円錐の崩壊および軸索突起伸長の阻害を引き起こすことができる。

【0215】

NgR1が介在する成長円錐の崩壊およびその結果起こる軸索突起伸長の阻害を阻害する分子および方法が求められている。加えて、ニューロンの生存および軸索再生を増加させる分子、特に、軸索損傷、ニューロンもしくは希突起膠細胞の細胞死、髄鞘脱落または脱髄に關与する、または一般的には神経系に關する疾患、障害または傷害の処置が求められている。

10

【0216】

このような疾患、障害または傷害としては、これらに限定されないが、多発性硬化症（MS）、進行性多巣性白質脳病（PML）、脳脊髄炎（EPL）、橋中心髄鞘崩壊（CPM）、副腎白質ジストロフィー、アレキサンダー病、ペリツェウスーメルツバッハー病（PMZ）、グロバイド細胞白質ジストロフィー（クラッペ病）およびウォラー変性、視神経炎、横断性脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、放射線照射後の傷害、化学療法の神経系合併症、卒中、急性虚血性視神経症、ビタミンE欠乏症、孤立性ビタミンE欠乏症候群、AR、パッセンーコルンツヴァイク症候群、マルキアファーパービニャーミ症候群、異染性白質ジストロフィー、三叉神経痛、またはベル麻痺などが挙げられる。これらの疾患のなかでもMSが最も蔓延しており、世界でおよそ2500万人が罹患している。

20

【0217】

MSに関しては、コルチコステロイドや例えばインターフェロンベータまたはTysabri（登録商標）のような免疫調節物質の使用などの様々な病態修飾性処置が利用可能である。加えて、MSでは希突起膠細胞および髄鞘形成が中心的な役割を有するために、希突起膠細胞の数を増加させたりまたは髄鞘形成を強化したりする療法を開発する努力がなされてきた。例えば、それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるCohenら、米国特許第5,574,009号；Changら、N. Engl. J. Med. 346：165～73（2002）を参照されたい。しかしながら、MSならびに他の髄鞘脱落および髄鞘形成異常（dismyelination）障害のための追加の療法を開発する切迫した必要性が未だある。

30

【0218】

本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、髄鞘形成または再ミエリン化を促進する可能性がある。本方法は、細胞に本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を投与することを包含していてもよい。希突起膠細胞の前駆細胞分化を促進する方法は、細胞に本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を投与することを包含していてもよい。多発性硬化症の処置方法は、対象に本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を投与することを包含していてもよい。

40

【0219】

多数の研究から、ATXは、他の組織のなかでも特にCNSにおいて、非病的状態で発生全体を通して高い発現レベルで発現されることが示されている。ATXのmRNAは希突起膠細胞の分化中に高度にアップレギュレートされることが確認され、ATXタンパク質発現は成熟中のODCでも見られ、一時的に髄鞘形成プロセスと相関するようである。最終的に、成人の脳において、例えば脈絡膜叢、毛様体、虹彩色素、および網膜色素上皮細胞などの分泌上皮細胞でATXは発現されるが、軟髄膜（leptomeningeal）細胞およびCNS血管系の細胞でもATXが発現されるという証拠がある。例えば、Fuss, B. ら、J Neurosci 17、9095～9103（1997）；Kawagoe, H. ら、Genomics 30、380～384（1995）

50

; Lee, H. Y. ら. J Biol Chem 271、24408～24412 (1996) ; Narita, M. ら、J Biol Chem 269、28235～28242 (1994) ; Bachner, D. ら、Mechanisms of Development 84、121～125 (1999) ; Awatramani, R. ら、Nat Genet 35、70～75 (2003) ; Li, Y. ら、J Neurol Sci 193、137～146 (2002) ; Dugas, J. C. ら、J Neurosci 26、10967～10983 (2006) ; Fox, M. A. ら、Molecular and Cellular Neuroscience 27、140～150 (2004) ; Hoelzinger, D. B. ら、Neoplasia 7、7～16 (2005) ; および Sato, K. ら、J Neurochem 92、904～914 (2005) を参照されたい (これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる)。

【0220】

ニューロンおよび星状細胞は生理学的条件下では A T X を発現しないように見えるにもかかわらず、A T X は、脳の病変が起こった後に星状細胞で高度にアップレギュレートされる。反応性アストログリオーシスの 2 つの特徴は、L P A それ自身、すなわち星状細胞の肥大およびストレスファイバー形成により誘導される可能性がある。これは、星状細胞が L P A 生成酵素である A T X をアップレギュレートして、その代謝産物である L P A によって活性化された状態になる星状細胞活性化の自己調節ループの存在を示唆する可能性があるが、一方で代謝産物量の増加は A T X の触媒活性を阻害する。例えば、Savaskan, N. E. ら、Cell Mol Life Sci 64、230～243 (2007) ; Ramakers, G. J、および Moolenaar, W. H. 、Exp Cell Res 245、252～262 (1998) ; および van Meeteren, L. A. ら、J Biol Chem 280、21155～21161 (2005) を参照されたい (これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる)。

【0221】

A T X の発現レベルは神経膠芽細胞腫の様々な様式のサンプルで上昇していることが示され、さらに A T X は、グリオーマ発生 (gliomagenesis) を促進する主要なシグナル伝達分子である *ras* で形質転換した細胞の侵入を増大させることが示された。また A T X 発現は神経芽細胞腫患者からの原発腫瘍組織でも検出され、レチノイン酸は、N-myc 増幅神経芽細胞腫細胞において A T X 発現を誘導した。

【0222】

髄鞘脱落プロセスおよび他の神経変性状態における A T X のシグナル伝達に関する十分な証拠がある。上述したように、エクスピボ培養で後根線維に L P A を添加すると髄鞘脱落が起こるが、それに対して、L P C は、エクスピボ培養で、培養物に組換え A T X を追加で添加しない限り神経線維の有意な髄鞘脱落を起こすことができないことが報告されている。恐らく A T X の酵素活性により L P C は L P A に変換されるために、組換え A T X の添加は、L P A と同等のレベルで有意な髄鞘脱落を起こす。加えて、*atx*^{+/−}マウスにおける損傷によって誘導された髄鞘脱落は、それらの野生型カウンターパートと比較して約 50 % 減少した (Nagai, ら、Molecular Pain (2010)、6:78)。

【0223】

A T X のタンパク質レベルは、M S の動物モデル (実験的自己免疫性脳炎; E A E) で臨床症状の発症時に脱調節されることが見出された。例えば、Hoelzinger, D. B. ら、Neoplasia 7、7～16 (2005) ; Nam, S. W. ら、Oncogene 19、241～247 (2000) ; Kawagoe, H. ら、Cancer Res 57、2516～2521 (1997) ; Dufner-Beattie, J. ら、Mol Carcinog 30、181～189 (2001) ; Umemura, K. ら、Neuroscience Letters 400、97～100 (2006) ; および Fuss, B. ら、J Neurosci 17、9095～9103 (1997) を参照されたい (これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる)。さらに、多発性硬化症 (M S) に罹患している患者の髄液中では有意な A T X 発現が検出されたが、対照サンプルでは完全に検出されなかったことから、病的状態／脱髄状態の間の髄液のホメオスタシス維持に A T X が役割を有することが示唆される。Hammack, B. N. ら、Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Mult Scler 10、245～260 (2004) ; および Dennis, J. ら、J Neurosci Res 82、737～742 (2005) (これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる)。

【0224】

興味深いことに、A T X の m R N A 発現はアルツハイマー型認知症患者の前頭皮質で上昇していることが見出されたことから、神経変性疾患において A T X のシグナル伝達が関与する可能性が示される。L P A 受容体は C N S で富化されており、それらの発現パターンから、神経形成、ニューロン移動、軸索伸長、および髄鞘形成を含む発生プロセスにそれらが関与する可能性が示唆される。注目すべきことに、C N S 中の A T X と同じ時空的な発現を有する受容体は 2 種のみである（参照によりその全体が開示に組み入れられる Contos, J. J. ら、Mol Cell Biol 22、6921～6929（2002）；Jaillard, C ら、Edg8/Sl P5 : an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. J Neurosci 25、1459～1469（2005）；および Saba, J. D. Journal of cellular biochemistry 92、967～992（2004））。L P A i および S I P 5 は O D C に特異的であり、それらの発現は髄鞘形成プロセスと極めて高い相関を示す。神経冠由来の軟膜細胞に沿って背側の嗅球における発生中の皮質のニューロン増殖性の脳室帯（V Z）の神経芽細胞内において、および発生中の顔面骨組織中で、L P A 1 は制限された様式で発現される。神経形成が起こっている期間に相当する E 1 1 ～ E 1 8 中に、発現が観察される。この時点より後では V Z において L P A 1 発現は検出できず、生後第一週中に O D C 内に再度出現する。注目すべきことに、シュワン細胞（末梢神経系；P N S のミエリン形成細胞）は、発生初期に高レベルの L P A 1 を発現し、一生を通じて発現を持続することから、L P A はミエリン形成プロセスに影響を与えることが示唆される（参照によりその全体が開示に組み入れられる Weiner, J. A. および Chun, J.、Proc Natl Acad Sci U S A 96、5233～5238（1999））。

【0225】

上記のデータは、ニューロンの発達、希突起膠細胞の分化、および髄鞘形成、加えて場合によっては星状細胞活性化の自己調節における A T X および L P A のシグナル伝達に関する重要な役割を強く裏付けている。さらに C N S 損傷、炎症性または自己免疫の局所部位における A T X のレギュレーション、したがって L P A 生産のレギュレーションは、様々な L P A の作用を介して組織のホメオスタシスに寄与する可能性がある。髄鞘脱落および脱調節された髄液のホメオスタシスは多発性硬化症の特徴であることから、多発性硬化症の病態生理学において A T X および L P A のシグナル伝達が役割を有する可能性が極めて高い。

【0226】

本発明の S I P 調節剤および／または A T X 調節剤は、再発寛解型、二次性進行型、一次性進行型、および再発進行型などの様々な形態の M S に使用できる。加えて、本発明の S I P 調節剤および／または A T X 調節剤は、単独で使用してもよいし、または M S を処置または予防するための他の物質と共に使用してもよい。好ましい実施態様において、本発明の化合物を例えばコルチコステロイド、ベータインターフェロン-1 a（例えば Avonex（登録商標）または Rebif（登録商標））、ベータインターフェロン-1 b（Betaseron（登録商標））、ナタリズマブ（Tysabri（登録商標））、グラチラマー（Glatiramer）、およびミトキサントロンなどの免疫調節療法と組み合わせて使用して、M S を処置または予防してもよい。

【0227】

疼痛の媒介

哺乳動物が受ける疼痛は、2つの主要なカテゴリー、すなわち急性疼痛（または侵害受容性）と慢性疼痛とに分けることができ、慢性疼痛はさらに慢性炎症性疼痛と慢性神経因性疼痛とに分けることができる。急性疼痛は、組織の傷害を引き起こす刺激に対する応答であり、刺激から離れて組織の損傷を最小化するためのシグナルである。一方で慢性疼痛は、生物学的機能はなく、組織の損傷によって引き起こされた炎症（炎症性疼痛）または例えば髄鞘脱落などの神経系へのダメージによって引き起こされた炎症（神経障害性疼痛）の結果として発生する。慢性疼痛は、一般的に、刺激とは無関係の持続的な疼痛、または無害な刺激によって引き起こされる異常な疼痛知覚を特徴とする。

【0228】

L P Aは、炎症性疼痛および神経障害性疼痛両方のメディエーターであることが見出されている。可能性のある一過性の受容体チャネルT R P V 1が、炎症性疼痛の発生源であることが公知である。L P Aは、T R P V 1を直接活性化してその細胞内C末端に結合することにより疼痛刺激をもたらすことが示されている (Tigyi, Nature Chemical Biology (2012年1月)、8: 22~23)。したがって、A T Xの作用を阻害することによってL P A形成を阻害する化合物が、炎症性疼痛の処置において有用であると予想される。

【0229】

L P Aはまた、神経障害性疼痛においても役割を果たすことが示されている。例えば、坐骨神経損傷は、髄鞘脱落、ミエリン随伴性糖タンパク質 (M A G) のダウンレギュレーション、および坐骨神経および後根中のC-ファイバー含有R e m a k束のシュワン細胞の分配へのダメージを誘導することが示されている。しかしながら、髄鞘脱落、M A Gのダウンレギュレーション、および後根におけるR e m a k束のダメージはL P A₁受容体欠乏 (L p a r 1^{-/-}) マウスでは無効であった (Nagaiら、Molecular Pain (2010)、6: 78)。これらの結果から、A T Xの作用を阻害することによりL P A形成を阻害する化合物は、神経損傷後の後根の髄鞘脱落を減少させることにより、神経障害性疼痛を減少させるかまたはなくすと予想されることが示される。

【0230】

したがって本発明の化合物は、哺乳動物における例えば炎症性疼痛および神経障害性疼痛などの慢性疼痛を処置または予防することにおいて有用である。

【0231】

関節リウマチ (R A)

ヒトおよび動物のR Aモデルにおける研究から、A T Xは疾患の発症および進行において役割を果たすことが示唆されている。例えば、差次的な発現プロファイリング中の動物R Aモデルからの滑液の線維芽細胞 (S F) 中でA T Xのm R N A発現の増加が検出され、さらにヒトR AのS Fは、A T XおよびL P A R両方のm R N Aを発現することが示された (Aidinis, V. ら、PLoS genetics 1, e48 (2005) ; Zhao, C. ら、Molecular pharmacology 73, 587~600 (2008) ; これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる)。A T Xは、動物モデルおよびヒト患者の両方において、関節炎の関節で活性化されたS Fから過剰発現される (W O 2 0 1 1 / 1 5 1 4 6 1を参照)。A T X発現は、R Aを発症させる主要な炎症促進性因子であるT N Fから誘導されることが示された。

【0232】

十分に確立された動物R Aモデルで疾患の発症を判別した。特にS Fにおいて条件付きでA T X発現を消滅させたところ、関節におけるA T X発現の喪失により、炎症と滑液の過形成とが著しく減少した。これから、疾患の病因にA T X-L P A軸が積極的に関与していることが示唆された。またA T X酵素活性およびL P Aシグナル伝達の薬理的な阻害によっても類似の結果が得られた。一次S Fでの一連のエキスビポ実験から、A T Xは、L P A生産を介して、アクチン細胞骨格の再構成、増殖および細胞外マトリックス (E C M) への移動、加えて炎症促進性サイトカインおよびマトリックスメタロプロテイナーゼ (M M P) の分泌を刺激することが明らかになった。さらに、L P Aの作用は、T N Fと相乗的であり、M A P Kの細胞性シグナル伝達経路の活性化に依存することが示された。例えば、参照によりその全体が開示に組み入れられるArmaka, M. ら、The Journal of experimental medicine 205, 331~337 (2008) を参照されたい。

【0233】

一実施態様において、R Aを有する個体またはR Aに罹患する危険性がある個体を処置する方法は、前記個体に、R A処置で使用するための抗T N F抗体と共に本発明のS 1 P調節剤および／またはA T X調節剤を投与することを含む。好適な抗T N F抗体の例は、アダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、およびインフリキシマブである (Taylor P C, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009年10月; 5 (10) : 578~82)。

【0234】

肺線維症

肺線維症においてA T Xが役割を有することも証拠から示唆される。リゾホスファチジン酸 (L P A) 受容体 1 (L P A R 1) 欠失マウスはブレオマイシン (B L M) 誘導性肺線維症と死亡を回避したことから、疾患の病態生理学においてL P Aが主要な役割を有することが示唆される。循環中のL P Aの大半は、オートタキシン (A T X) のホスホリパーゼD活性とリゾホスファチジルコリン (L P C) の加水分解とによって生産される。これまでにヒト患者および動物モデルの線維化した肺の増殖性上皮でA T X発現の増加が報告されている。

【0235】

それゆえに本発明者らは、A T X活性を遺伝学的または薬理的に阻害すれば、局所的なL P Aレベルまたは循環中のL P Aレベルが減少して疾患の病因が低減されるという仮説を立てた。

【0236】

肺癌

A T X発現の増加は、乳癌、甲状腺癌、肝細胞癌、および腎細胞癌、神経膠芽細胞腫および神経芽細胞腫などの多数の悪性疾患、加えてN S C L Cなどにおいて検出されている。特筆すべきことに、トランスジェニックのA T X過剰発現が自発的な乳癌発生を誘導することが示された。したがって、インビトロでの様々な細胞型におけるA T X過剰発現は、アポトーシスを阻害しつつ増殖および転移を促進する。L P Aの作用は「癌の特徴」の多くと一致することから、悪性疾患の発症または進行においてL P Aは役割を有することが示唆される。実際に、L P Aレベルは悪性滲出液で有意に増加しており、その受容体は数種のヒト癌で異常に発現される。例えば：Euer, N. ら、Anticancer Res 22、733~740 (2002) ; Liu, S. ら、Cancer Cell 15、539~550 (2009) ; Zhang, G. ら、Chin Med J (Engl) 112、330~332 (1999) ; Stassar, M. J. ら、Br J Cancer 85.1372~1382 (2001) ; Kishi, Y. ら、J Biol Chem 281、17492~17500 (2006) ; Kawagoe, H. ら、Cancer Res 57、2516~2521 (1997) ; Yang, Y. ら、Am J Respir Cell Mol Biol 21、216~222 (1999) ; およびToews, M. L. ら、Biochim Biophys Acta 1582、240~250 (2002) を参照されたい (これらはそれぞれ、参照によりその全体が開示に組み入れられる)。

【0237】

本発明の化合物が、安定な非毒性の酸または塩基塩を形成するのに十分な塩基性または酸性を有し得るような場合において、本化合物の医薬的に許容される塩としての調製および投与が適切な場合がある。医薬的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸で形成された有機酸付加塩が挙げられ、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、または α -グリセロリン酸塩である。また塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、および炭酸塩などの無機塩を形成してもよい。

【0238】

医薬的に許容される塩は、当業界周知の標準的手法を使用して得ることができ、例えばアミンなどの十分に塩基性の化合物を生理学的に許容できるアニオンを提供する好適な酸と反応させることによって得ることができる。またカルボン酸のアルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム) またはアルカリ土類金属 (例えばカルシウム) 塩を作製してもよい。

【0239】

医薬的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製してもよい。無機塩基からの塩としては、これらに限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導された塩としては、これらに限定されないが、第一、第二または第三アミンの塩、例えばアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ (置換アルキル) アミン、トリ (置換アルキル) アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ (置換アルケニル) アミン、

トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジヘテロ環式アミン、トリヘテロ環式アミン、または混成のジ-およびトリ-アミンなどの塩が挙げられ、ここでアミン上の置換基のうち少なくとも2つが異なっているとしてもよく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、または複素環などであってもよい。さらに、2つまたは3つの置換基が、アミノの窒素と一緒になって複素環またはヘテロアリール基を形成するアミンも挙げられる。アミンの非限定的な例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、またはN-エチルピペリジンなどが挙げられる。他のカルボン酸誘導体も有用な可能性があり、このようなカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、またはジアルキルカルボキサミドなどのカルボン酸アミドが挙げられる。

10

20

【0240】

医薬組成物は、本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を包含していてもよい。より特定には、このような化合物は、当業者公知の標準的な医薬的に許容されるキャリアー、充填剤、可溶化剤、および安定剤を使用して、医薬組成物として製剤化してもよい。例えば、対象に適切な化合物を投与するために、本明細書で説明されているような本発明の化合物、またはそれらの塩、類似体、誘導体、もしくは改変体を包含する医薬組成物が使用される。

【0241】

本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、S1P受容体活性、および／またはATX活性に関連する疾患または障害を処置するのに有用である。一実施態様において、治療的に有効な量の本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩が、それらを必要とする対象に投与される。他の実施態様において、治療的に有効な量の本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物と医薬的に許容されるキャリアーとが、それらを必要とする対象に投与される。

30

【0242】

本発明の化合物は、例えば多発性硬化症の処置で使用される医薬品などの少なくとも1種のさらなる活性成分と組み合わせて使用してもよく、このような医薬品としては、例えばTysabri（登録商標）、フマル酸ジメチル、インターフェロン（例えばペグ化または非ペグ化インターフェロン、好ましくはインターフェロンβ-1aまたはペグ化インターフェロンβ-1a）、酢酸グラチラマー、血管機能を向上させる化合物、免疫調節物質（例えばフィンゴリモド、サイクロスポリン、ラパマイシンまたはアスコマイシン、またはそれらの免疫抑制性の類似体、例えばサイクロスポリンA、サイクロスポリンG、FK-506、ABT-281、ASM981、ラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシ）エチルラパマイシンなど）；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプリン；ミトキサントロン（mitoxanthrone）、メトトレキセート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸（mycophenolic add）；ミコフェノール酸モフェチル；15-デオキシスベルグアリン；吉草酸ジフルコルトロン；ジフルプレドナート；ジプロピオン酸アルクロメタゾン；アムシノニド；アムサクリン；アスパラギナーゼ；アザチオプリン；バシリキシマブ；プロピオン酸ベクロメタゾン；ベタメタゾン；プロピオン酸ベタメタゾン；

40

50

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム；吉草酸ベタメタゾン；ブデソニド；カプトプリル；塩酸クロルメチン (chlormethine chlorhydrate)；プロピオン酸クロベタゾール；酢酸コルチゾン；コルチバゾール；シクロホスファミド；シタラビン；ダクリズマブ；ダクチノマイシン；デソニド；デソキシメタゾン；デキサメタゾン；酢酸デキサメタゾン；イソニコチン酸デキサメタゾン；メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム；デキサメタゾンリン酸塩；テブト酸デキサメタゾン；酢酸ジクロリゾン；塩酸ドキシソルピシン (doxorubicine chlorhydrate)；塩酸エピルピシン (epirubicine chlorhydrate)；フルクロロンアセトニド；酢酸フルドロコルチゾン；フルドロキシコルチド；ピバル酸フルメタゾン；フルニソリド；フルオシノロンアセトニド；フルオシノニド；フルオコルトロン；ヘキサノン酸フルオコルトロン；ピバル酸フルオコルトロン；フルオロメトロン；酢酸フルプレドニデン；プロピオン酸フルチカゾン；塩酸ゲムシタピン；ハルシノニド；ヒドロコルチゾン；酢酸ヒドロコルチゾン；酪酸ヒドロコルチゾン；ヘミコハク酸ヒドロコルチゾン；メルファラン；メプレドニゾン；メルカプトプリン；メチルプレドニゾロン；酢酸メチルプレドニゾロン；ヘミコハク酸メチルプレドニゾロン；ミソプロストール；ムロモナブー c d 3；ミコフェノール酸モフェチル；酢酸パラメタゾン (paramethansone acetate)；プレドナゾリン (prednazoline)、プレドニゾロン；酢酸プレドニゾロン；カプロン酸プレドニゾロン；プレドニゾロンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム；プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム；プレドニゾン；プレドニリデン；リファンピシン；リファンピシンナトリウム；タクロリムス；テリフルノミド；サリドマイド；チオテパ；ピバル酸チキソコルトール；トリアムシノロン；ヘミコハク酸トリアムシノロンアセトニド；トリアムシノロンベネトニド (triamcinolone benetonide)；二酢酸トリアムシノロン；トリアムシノロンヘキサセトニド；免疫抑制モノクローナル抗体、例えば白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えば MHC、CD 2、CD 3、CD 4、CD 7、CD 20（例えば、リツキシマブおよびオクレリズマブ）、CD 25、CD 28、B 7、CD 40、CD 45、CD 56（例えば、ダクリズマブ）、もしくは CD 58 またはそれらのリガンド；または他の免疫調節剤化合物、例えば CTLA 4 1 g、もしくは他の接着分子阻害剤、例えば mAb もしくは低分子量阻害剤、例えばセレクチンアンタゴニストおよび VLA-4 アンタゴニスト（例えば Tysabri（登録商標））など；再ミエリン化物質、例えば B I I B O 3 3 などが挙げられる。また本発明の化合物は、例えばファンピリジン (fampridine) などの多発性硬化症の症状を処置する物質と組み合わせて使用してもよい。

【0243】

対象に投与される本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩の用量は、10 μ g 未満、25 μ g 未満、50 μ g 未満、75 μ g 未満、0.10 mg 未満、0.25 mg 未満、0.5 mg 未満、1 mg 未満、2.5 mg 未満、5 mg 未満、10 mg 未満、15 mg 未満、20 mg 未満、50 mg 未満、75 mg 未満、100 mg 未満、または 500 mg 未満であってもよい。

【0244】

投与は、局所、経腸、非経口、経皮、経粘膜、吸入、嚢内、硬膜外、腔内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内または硝子体内投与により投与することを包含していてもよい。加えて、用語「投与する」または「投与すること」は、本発明の化合物を、哺乳動物の体内で本発明の化合物に変換または代謝されるプロドラッグとして送達することも包含する。一実施態様において、本発明の化合物はプロドラッグではない形態で投与される。他の実施態様において、本化合物は、哺乳動物の体内で本発明の化合物に代謝されるプロドラッグとして投与される。

【0245】

投与の期間は、30 秒未満、1 分未満、約 1 分、1 分から 5 分、5 分から 10 分、10 分から 20 分、20 分から 30 分、30 分から 1 時間、1 時間から 3 時間、3 時間から 6 時間、6 時間から 12 時間、12 時間から 24 時間または 24 時間より長い時間であってもよい。

【0246】

阻害剤または化合物の投与は、複数回の投与を包含していてもよい。投与間の期間は、30秒未満、1分未満、約1分、1分から5分、5分から10分、10分から20分、20分から30分、30分から1時間、1時間から3時間、3時間から6時間、6時間から12時間、12時間から24時間または24時間より長い時間であってもよい。

【0247】

連続投与間の期間は、30秒未満、1分未満、約1分、1分から5分、5分から10分、10分から20分、20分から30分、30分から1時間、1時間から3時間、3時間から6時間、6時間から12時間、12時間から24時間、24時間から48時間、48時間から72時間、72時間から1週間、または1週間から2週間の期間であってもよい。

10

【0248】

細胞への阻害剤または化合物の投与は、インビトロまたはインビボのシステムまたはモデルの細胞を包含していてもよい。細胞は、細胞株の一部であってもよい。細胞株は、一次細胞株であってもよいし、または二次細胞株であってもよい。細胞株は、不死の細胞株であってもよい。細胞を破裂させて細胞溶解産物の形態にしてもよい。細胞は、生物の一部、すなわち対象の一部、例えば哺乳動物の一部であってもよい。哺乳動物としては、ラット、マウス、アレチネズミ、ハムスター、ウサギまたはヒトが挙げられる。ヒトが対象または患者であってもよい。

【0249】

20

方法はさらに、サンプルまたは対象の特性をモニターすることを包含していてもよい。サンプルは、対象から採取してもよい。例えば、サンプルは、対象からの細胞または組織のサンプルを包含していてもよい。サンプルは、血液、血漿、またはニューロンまたはグリア細胞などの神経組織を包含していてもよい。またサンプルは、対象中に存在したままの状態であってもよい。例えば、サンプルは、患者内で観察される組織または細胞であってもよい。

【0250】

本方法はさらに、未処置の対照細胞、サンプルまたは対象を提供すること、および未処置の対照細胞、サンプルまたは対象のサンプルの特性を測定することを包含していてもよい。

30

【0251】

特性としては、分子の存在または非存在、分子の濃度が挙げられ、ここでこのような分子は、例えばミエリン塩基性タンパク質、ミエリン随伴性糖タンパク質またはミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質である。いくつかの実施態様において、分子の存在を決定することは、分子の濃度を決定すること、分子の純度を決定すること、または分子の量を決定することを包含していてもよい。

【0252】

特性は、組織または細胞の伝導率であってもよい。特性は、放出、例えば電磁放射線の放出であってもよい。

【0253】

40

特性をモニターすることは、サンプルまたは対象の特性を単独で観察することを包含していてもよい。特性をモニターすることは、サンプルまたは対象に本発明の化合物を投与する前に特性をモニターすることを包含していてもよい。特性をモニターすることは、サンプルまたは対象に化合物を投与した後に特性をモニターすることを包含していてもよい。特性をモニターすることは、サンプルまたは対象に既知濃度の化合物を投与した後に特性をモニターすることを包含していてもよい。

【0254】

サンプルまたは対象の特性をモニターすることは、顕微鏡を介して特性を観察することを包含していてもよい。組成物の特性をモニターすることは、顕微鏡を使用して特性を測定することを包含していてもよい。組成物の特性をモニターすることは、現代でもなお写

50

真撮影またはムービーを使用して特性をモニターすることを包含していてもよい。写真撮影またはムービーは、フィルム媒体またはデジタル形態でなされてもよい。特性をモニターすることは、スキャン、例えばMRIまたはCTスキャンを撮ることを包含していてもよい。

【0255】

髄鞘形成、再ミエリン化または希突起膠細胞の前駆細胞分化を促進することは、哺乳動物における病的状態または症状を予防したりまたは処置したりすることができる。多数の疾患または障害が、多数の理由で起こり得る中枢または末梢神経系の髄鞘脱落に関与しており、このような理由としては、例えば多発性硬化症、脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害（CIPD）、横断性脊髄炎、および視神経炎における免疫機能障害；例えば脊髄損傷、外傷性脳損傷、卒中、急性虚血性視神経症、または他の虚血、脳性麻痺、神経障害（例えば糖尿病、慢性腎不全、甲状腺機能低下症、肝不全、または神経圧迫による神経障害）、放射線照射後の傷害、および橋中心髄鞘崩壊（CPM）などの傷害による髄鞘脱落；例えばシャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、シェーグレンーラールソン症候群、レフサム病、クラッペ病、キャナヴァン病、アレキサンダー病、フリードライヒ運動失調症、ペリツェウスーメルツバッハー病、バッセンーコルンツヴァイク症候群、異染性白質ジストロフィー（MLD）、副腎白質ジストロフィー、および悪性貧血による神経損傷などの遺伝性の疾患；例えば進行性多巣性白質脳病（PML）、ライム病、または未治療梅毒による脊髄癆などのウイルス感染；慢性アルコール中毒（これは、マルキアファーマー・ビニャミ病の考えられる原因である）、化学療法、または例えば有機リン酸塩類などの化学物質への曝露による毒物暴露；または例えばビタミンB12欠乏症、ビタミンE欠乏症、および銅欠乏症などの食事性の欠乏症などが挙げられる。いくつかの髄鞘脱落障害は、原因不明のものもあるし、または例えば三叉神経痛、マルキアファーマー・ビニャミ病、およびベル麻痺などの複数の原因を有する場合もある。加えて髄鞘脱落は、神経障害性疼痛に寄与する可能性がある。本発明の化合物は、髄鞘脱落障害を処置することにおいて有用であることが期待される。

10

20

【0256】

LPAは、ATXを阻害することによりLPAの量を低減させる炎症促進性因子であるため、例えば喘息、アレルギー、関節炎、炎症性神経障害、移植の拒絶反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、炎症性腸疾患、および糖尿病などの炎症性障害を処置するのに有用である。

30

【0257】

LPAは、創傷治癒に関与し、例えば血管形成などのプロセスを促進する内皮細胞の増殖および移動を刺激することが示されている。しかしながら、これらの同じプロセスは、脱調節されると腫瘍増殖および転移を促進する可能性があり、LPAは、卵巣、前立腺、黒色腫、乳房、頭頸部癌などの数種のタイプの癌の発生、進行、および転移に寄与すると考えられる（Gendaszewska-Darmach、Acta Biochimica Polonica（2008）、55（2）：227～240を参照）。加えて、ATXは循環中では細胞の外側に存在するために、ATX阻害剤は、細胞の外側で大部分の利点を有することが期待される。それゆえに、ATX阻害剤は、癌、特に薬物流出メカニズムが最大の薬剤耐性の誘因である多剤耐性（MDR）癌の処置において有用であることが期待される。

40

【0258】

本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、医薬組成物として製剤化されて、例えばヒト患者などの哺乳動物宿主に、選ばれた投与経路に適応した様々な形態で、例えば、経口的または非経口的に、点眼剤として、静脈内、筋肉内、局所または皮下経路によって投与される。

【0259】

したがって、本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、例えば経口で、例えば不活性希釈剤または吸収可能な食用のキャリアーなどの医薬的に許容される基剤と組み合わせて全身投与してもよい。これらは、ハードもしくはソフトシェルゼラチンカプ

50

セルに封入されてもよいし、錠剤に圧縮してもよいし、または患者の食事の食物に直接的に取り入れてもよい。経口での治療的投与のためには、活性化合物を1種またはそれより多くの賦形剤と組み合わせて、摂取可能な錠剤、頬錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、またはカシェ剤などの形態で使用してもよい。このような組成物および調製物は、少なくとも約0.1%の活性化合物を含有すると予想される。組成物および調製物のパーセンテージは当然ながら様々であってもよく、適宜、所与の1回投与量の重量の約2から約60%の間であってもよい。このような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投与量レベルが達成されると予想されるような量であってもよい。

【0260】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などは、以下：結合剤、例えばトラガカントゴム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、馬鈴薯デンプン、アルギン酸など；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；または甘味剤、例えばスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテムを包含していてもよく、あるいは矯味矯臭剤、例えばペパーミント、ウインターグリーン油、またはサクランボ香料が添加されてもよい。1回投与量がカプセルである場合、上記のタイプの材料に加えて、例えば植物油またはポリエチレングリコールなどの液体キャリアーを含有していてもよい。コーティングとして、または別の方法で固体の1回投与量の物理的形状を改変するために、様々な他の材料が存在していてもよい。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、セラックまたは糖などでコーティングされていてもよい。シロップまたはエリキシルは、活性化合物、甘味剤としてスクロースまたはフルクトース、保存剤としてメチルまたはプロピルパラベン、色素、および例えばサクランボまたはオレンジ風味相乗剤などの香料を含有していてもよい。当然ながら、あらゆる1回投与量の調製に使用されるいずれの材料も、医薬的に許容され、採用される量で実質的に非毒性であると予想される。加えて、活性化合物は、持続放出製剤およびデバイスに取り入れられてもよい。

【0261】

また活性化合物は、点滴または注射によって静脈内または腹腔内に投与されてもよい。活性化合物またはその塩の溶液は水中で調製してもよく、非毒性の界面活性剤と混合されてもよい。また分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびそれらの混合物中で調製してもよいし、油中で調製してもよい。通常の貯蔵および使用条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有していてもよい。

【0262】

注射または点滴のための典型的な製薬投薬形態としては、滅菌された注射または輸注可能な溶液または分散液の即時調製に適した活性成分を含み、リポソームに封入されていてもよい滅菌水溶液もしくは分散液または滅菌粉末が挙げられる。いずれの場合においても、最終的な投薬形態は滅菌された流体であり、製造および貯蔵条件下で安定であると予想される。液体キャリアーまたは基剤は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、または非毒性のグリセリルエステル、およびそれらの混合物を含む、溶媒または液体分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えばリポソームの形成によって、分散液の場合は必要な粒度の維持によって、または界面活性剤の使用によって維持してもよい。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、またはチメロサルなどによってもたらすことができる。多くの場合において、等張剤、例えば糖、緩衝液または塩化ナトリウムを包含することが好ましいと予想される。注射用組成物の長期にわたる吸収は、吸収を遅らせる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物に使用することによってもたらすことができる。

【0263】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて上記で列挙された様々な他の成分と共に、必要な量の活性化合物を適切な溶媒中に入れて、続いてフィルター滅菌することによって調製できる。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法としては、真空乾燥および凍結乾燥技術が挙げられ、それにより予め滅菌ろ過した溶液に含まれる活性成分とあらゆる追加の望ましい成分との粉末を得ることができる。

【0264】

局所投与のためには、例えば本発明の化合物が液体である場合、本発明の化合物は純粋な形態で適用されてもよい。しかしながら、一般的には、皮膚用に許容できるキャリアと組み合わせて組成物または調合物として皮膚用に許容できるキャリアと組み合わせて組成物または調合物としてそれらを皮膚に投与することが望ましい場合があり、このような組成物または調合物は、固体であってもよいしまたは液体であってもよい。

10

【0265】

典型的な固形キャリアは、例えばタルク、粘土、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどの微粉化した固体を包含していてもよい。有用な液体キャリアとしては、水、アルコールもしくはグリコール、または水-アルコール/グリコールのブレンドが挙げられ、これらのなかに本発明の化合物を、場合により非毒性の界面活性剤の助けによって有効なレベルで溶解または分散させることができる。例えば芳香剤および追加の抗菌剤などのアジュバントを添加して、所与の使用に応じて特性を最適化してもよい。得られた液体組成物は、吸収性パッドから適用されてもよいし、包帯および他の包帯剤に含浸させるのに使用されてもよいし、またはポンプタイプまたはエアロゾルスプレー装置を使用して罹患した領域上に噴霧されてもよい。

20

【0266】

例えば合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩またはエステル、脂肪族アルコール、改変されたセルロースまたは改変された鉱物性材料などの増粘剤を液体キャリアと併用して、使用者の皮膚に直接適用するための塗り広げられるペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成してもよい。

【0267】

皮膚に本発明の化合物を送達するのに使用できる有用な皮膚用組成物の例は当分野で公知である；例えば、それぞれ参照によりその全体が開示に組み入れられるJacquetら（米国特許第4,608,392号）、Geria（米国特許第4,992,478号）、Smithら（米国特許第4,559,157号）、およびWortzman（米国特許第4,820,508号）を参照されたい。

30

【0268】

本発明の化合物の有用な投与量は、それらのインビトロでの活性と、動物モデルにおけるインビボでの活性とを比較することによって決定してもよい。マウスおよび他の動物における有効な投与からヒトへの投与量を推定する方法は当分野で公知である；例えば、参照によりその全体が開示に組み入れられる米国特許第4,938,949号を参照されたい。

【0269】

一般的に、例えばローションなどの液体組成物における本発明の化合物（複数可）の濃度は、約0.1～約25重量パーセント、好ましくは約0.5～10重量パーセントであってもよい。例えばゲルまたは粉末などの半固体または固体組成物中の濃度は、組成物の総重量に基づき約0.1～5wt%、好ましくは約0.5～2.5重量パーセントであってもよい。

40

【0270】

本化合物、またはそれらの活性な塩もしくは誘導体の処置での使用に必要な量は、選択された具体的な塩だけでなく、投与経路、処置しようとする状態の性質、ならびに患者の年齢および状態によっても変更される可能性があり、最終的には担当の医師または臨床医の裁量で決めてもよい。しかしながら、一般的には、用量は、体重1kgあたり約0.1～約10mg/日の範囲であってもよい。

50

【0271】

本化合物は、都合のよい形態としては1回投与量で投与してもよく、例えば1回投与量あたり0.01～10mg、または0.05～1mgの活性成分を含有する。いくつかの実施態様において、5mg/kgまたはそれより少ない用量が好適な場合もある。

【0272】

活性化合物の望ましいピーク血漿濃度が達成されるように活性成分を投与してもよい。望ましいピーク血漿濃度は、約0.5μM～約75μM、好ましくは約1μM～50μM、または約2μM～約30μMであってもよい。これは、例えば、場合により食塩水中の、活性成分0.05～5%の溶液の静脈注射によって達成してもよいし、または約1mg～約100mgの活性成分を含有するボラス剤として経口投与されてもよい。

10

【0273】

望ましい用量は、適宜、単回投与で供与されてもよいし、または適切なインターバルで、例えば1日あたり2つ、3つ、4つ、またはそれより多くの分割用量で投与される数回に分けた用量として供与されてもよい。分割用量それ自身をさらに分割して、例えば大まかに分けられた多数の別々になった投与を行ってもよく；例えば注入器からの複数回の吸入などによって投与を行ってもよいし、または目に複数の液滴を適用することによって投与を行ってもよい。

【0274】

開示された方法は、本発明の化合物と、細胞または対象に本化合物または本化合物を含む組成物を投与することを説明できる教材とを含むキットを包含していてもよい。これは、例えば細胞または対象に本化合物または組成物を投与する前に本化合物または組成物を溶解または懸濁するための（好ましくは滅菌された）溶媒を含むキットなどの当業者公知のキットの他の実施態様を包含すると解釈されるものとする。好ましくは、対象はヒトであってもよい。

20

【0275】

開示された方法に従って、上記で説明したように、または以下の実施例で論じられるように、当業者公知の従来の化学的技術、細胞技術、組織化学的技術、生化学的技術、分子生物学的技術、微生物学的技術、およびインビボでの技術を採用することが可能である。このような技術は文献で十分に説明されている。

【実施例】

30

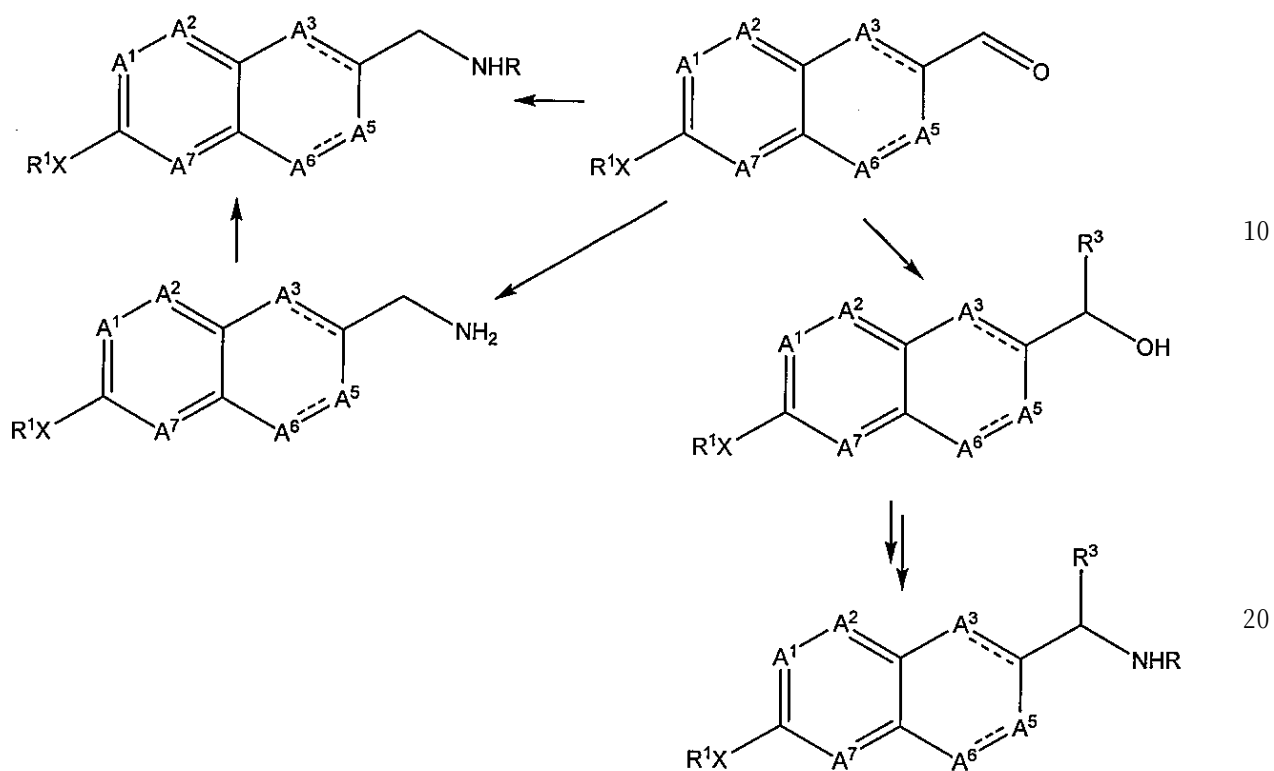
【0276】

一実施態様において、本発明の所定の化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩は、一般的なスキーム1に従って調製してもよい：

【0277】

【化 2 5】

スキーム 1



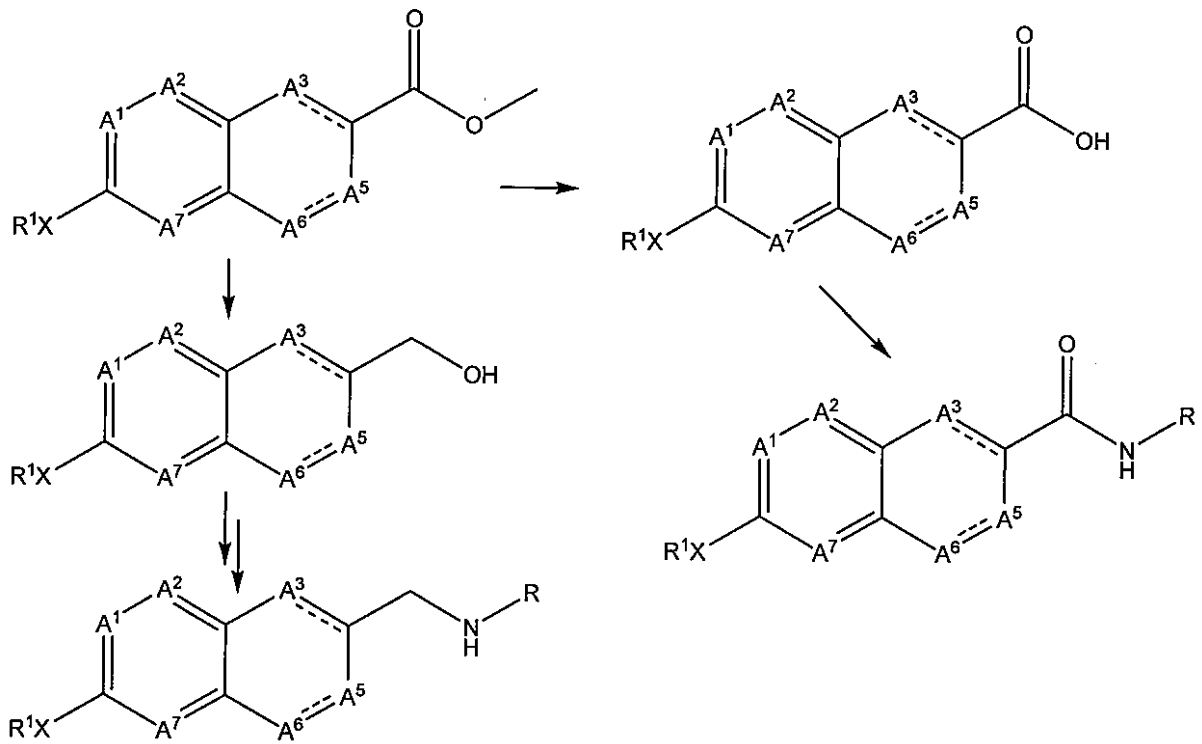
【0 2 7 8】

一実施態様において、本発明の所定の化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩は、一般的なスキーム 2 に従って調製してもよい：

【0 2 7 9】

【化 2 6】

スキーム 2



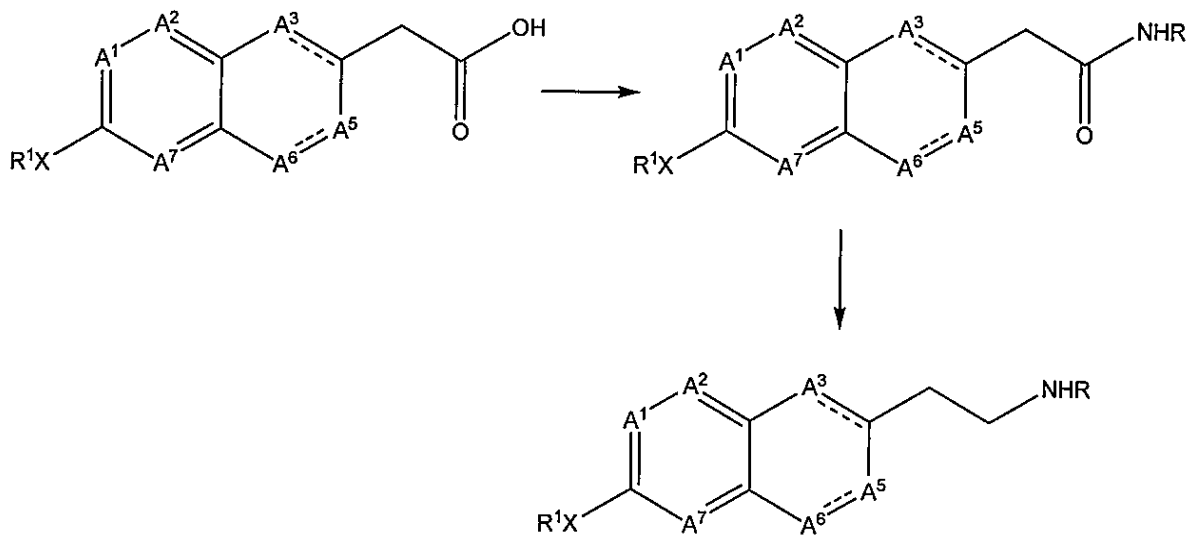
【0 2 8 0】

一実施態様において、本発明の所定の化合物、およびそれらの医薬的に許容される塩は、一般的なスキーム 3 に従って調製してもよい：

【0 2 8 1】

【化 2 7】

スキーム 3



【0 2 8 2】

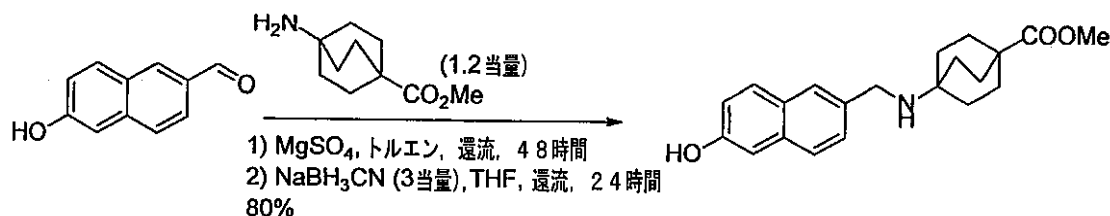
実施例 1：4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

工程 1：4-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【0 2 8 3】

50

【化 2 8】



【0 2 8 4】

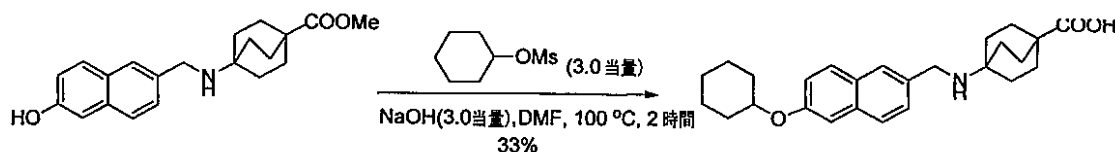
6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド (520 mg、3.02 mmol、1.0 当量) およびメチル4-アミノビスクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレート (663 mg、3.62 mmol、1.2 当量) を、トルエン (100 mL) に溶解させた。この溶液に硫酸マグネシウム (72 mg、0.60 mmol、0.2 当量) を添加し、48時間還流した。溶媒を真空中で除去した。残留物を、THF (150 mL) に溶解させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (571 mg、9.06 mmol、3.0 当量) を添加した。この混合物を24時間還流した。溶媒を真空中で除去した。残留物に水 (50 mL) を添加し、EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機相を濃縮して、メチル4-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た (819 mg、Y: 80%)。ESI-MS (M+H)⁺: 340.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.98 (s, 1H), 8.91 (br, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 12H)。

【0 2 8 5】

工程 2: 4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

【0 2 8 6】

【化 2 9】

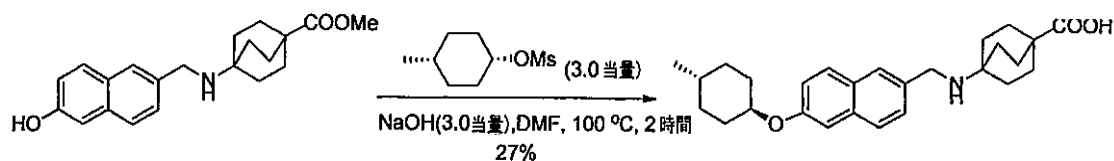


【0 2 8 7】

メチル4-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレート (100 mg、0.295 mmol、1.0 当量)、シクロヘキシルメタンスルホネート (100 mg、0.885 mmol、3.0 当量) および水酸化ナトリウム (35 mg、0.875 mmol、3.0 当量) を、DMF (2 mL) に溶解させた。この混合物を100 °Cで2時間攪拌した。室温に冷却した後、1 NのHClを添加してpHを6~7に調節し、DCM (2 × 40 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過して濃縮した後、残留物を分取用HPLC (65% MeOH/H₂O) で精製し、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸を白色の固体として得た (40 mg、収量: 2段階で33%)。ESI-MS (M+H)⁺: 408.2。 ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.04-1.99 (m, 14H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 6H)。

【0 2 8 8】

実施例 2：4-((6-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸
【0289】
【化30】



【0290】

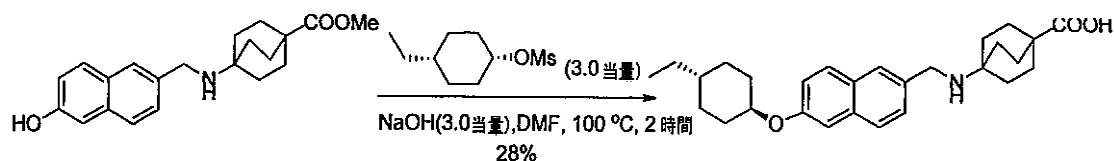
4-((6-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。34 mg、白色の固体、収量：2段階で27%。ESI-MS (M+H)⁺: 422.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 12H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 3H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0291】

実施例 3：4-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0292】

【化31】



【0293】

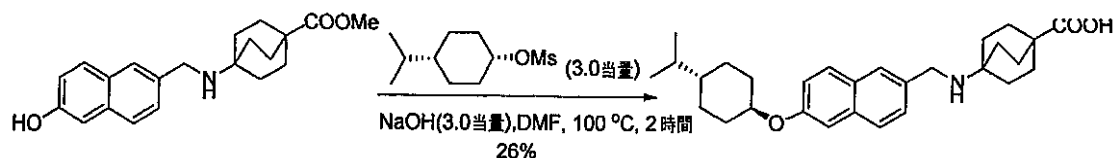
4-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。36 mg、白色の固体、収量：2段階で28%。ESI-MS (M+H)⁺: 436.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0294】

実施例 4：4-((6-((トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0295】

【化 3 2】



【0 2 9 6】

4-((6-((trans-4-isopropylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製を、4-((6-((trans-4-isopropylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製と同様に行った。34 mg、白色の固体、収量：2段階で26%。ESI-MS (M+H)⁺: 450.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 12H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

10

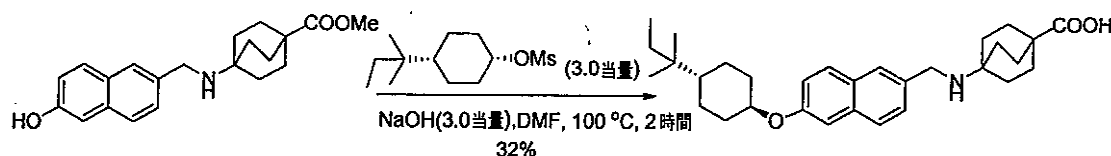
【0 2 9 7】

実施例5：4-((6-((trans-4-(tert-pentyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid

20

【0 2 9 8】

【化 3 3】



【0 2 9 9】

4-((6-((trans-4-(tert-pentyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製を、4-((6-((trans-4-(tert-pentyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製と同様に行った。45 mg、白色の固体、収量：2段階で32%。ESI-MS (M+H)⁺: 478.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 12H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 8H), 0.76-0.72 (m, 8H)。

30

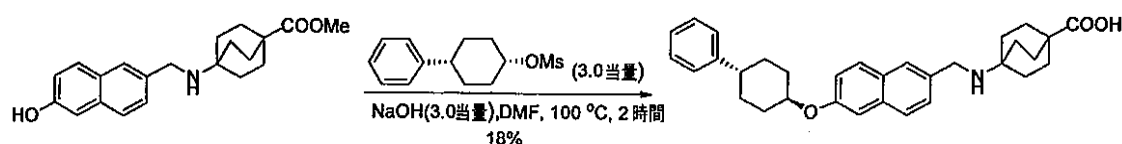
【0 3 0 0】

実施例6：4-((6-((trans-4-phenylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid

40

【0 3 0 1】

【化 3 4】



【0 3 0 2】

50

4-((6-((トランス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。26mg、白色の固体、収量：2段階で18%。ESI-MS (M+H)⁺: 483.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 14H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H)。

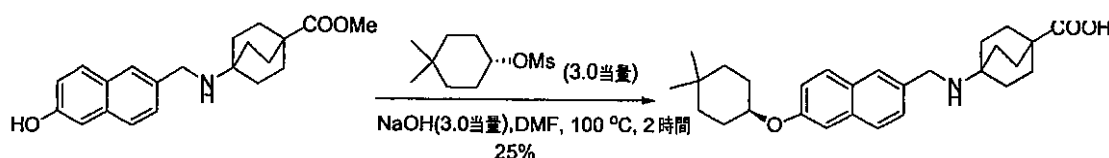
10

【0303】

実施例7: 4-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0304】

【化35】



20

【0305】

4-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。32mg、白色の固体、収量：2段階で25%。ESI-MS (M+H)⁺: 436.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.94 (m, 14H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H)。

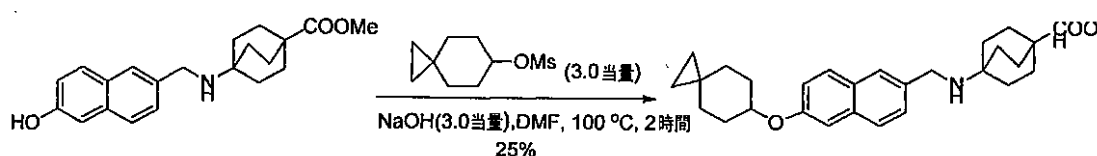
30

【0306】

実施例8: 4-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0307】

【化36】



40

【0308】

4-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。12mg、白色の固体、収量：2段階で25%。ESI-MS (M+H)⁺: 434.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.04-1.99 (m, 14H), 1.83-1.74 (m

50

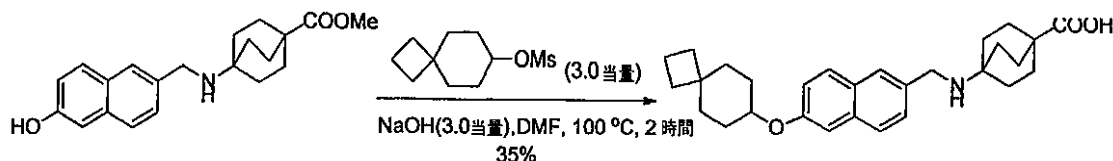
, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 4H)。

【0309】

実施例9：4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0310】

【化37】



10

【0311】

4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。46 mg、白色の固体、収量：2段階で35%。ESI-MS (M+H)⁺: 448.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.94-1.81 (m, 10H), 1.55-1.52 (m, 4H)。

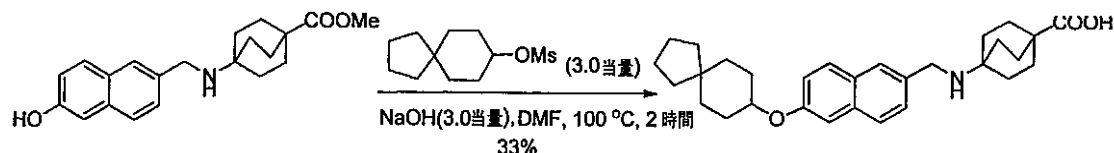
20

【0312】

実施例10：4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0313】

【化38】



30

【0314】

4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。45 mg、白色の固体、収量：2段階で33%。ESI-MS (M+H)⁺: 462.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 14H), 1.73-1.65 (m, 8H), 1.54-1.42 (m, 6H)。

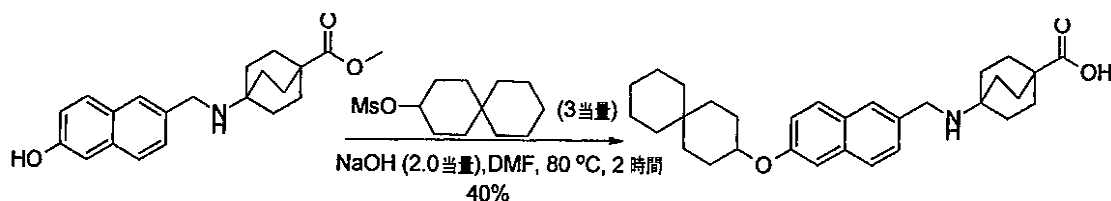
40

【0315】

実施例11：4-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0316】

【化 3 9】



【0 3 1 7】

4-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl amino) bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid synthesis, 4-((6-(cyclohexyloxy)naphthalen-2-yl)methyl amino) bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid synthesis and similarly. 50 mg, white solid, yield: 2 stages 40%. ESI-MS (M+H)⁺: 476.3. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.92 (m, 14H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.47 (br, 8H), 1.37-1.30 (m, 4H).

10

【0 3 1 8】

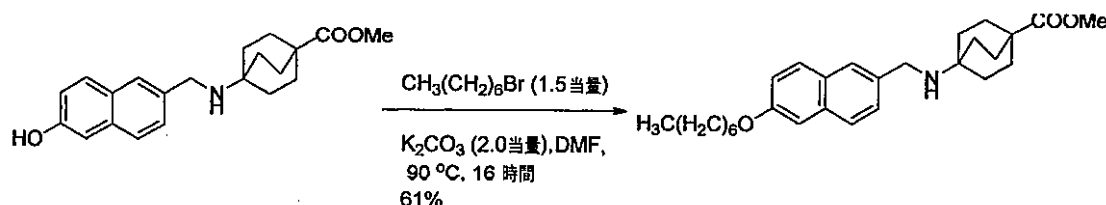
Example 12: 4-((6-(heptyloxy)naphthalen-2-yl)methyl amino) bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid

20

Engineering 1: Methyl 4-((6-(heptyloxy)naphthalen-2-yl)methyl amino) bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylate

【0 3 1 9】

【化 4 0】



30

【0 3 2 0】

DMF (3 mL) of methyl 4-((6-(hydroxynaphthalen-2-yl)methyl amino) bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylate (153 mg, 0.45 mmol, 1.0 equivalents) solution to 1-bromoheptane (119 mg, 0.68 mmol, 1.5 equivalents) and K₂CO₃ (124 mg, 0.9 mmol, 2.0 equivalents) was added. The mixture was stirred at 90 °C for 16 hours. After cooling to room temperature, the mixture was extracted with EtOAc (60 mL × 3). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by HPLC to give methyl 4-((6-(heptyloxy)naphthalen-2-yl)methyl amino) bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylate as a white solid (120 mg, yield: 61%). ESI-MS (M+H)⁺: 321.1. ESI-MS (M+H)⁺: 438.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 20H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

【0 3 2 1】

Engineering 2: 4-((6-(heptyloxy)naphthalen-2-yl)methyl amino) bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid

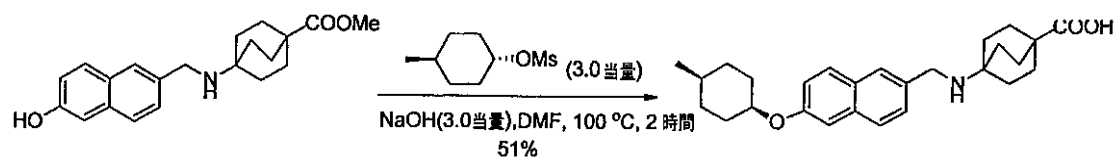
【0 3 2 2】

50

MeOH/THF/H₂O (2:2:1、10 mL) 中のメチル 4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート (120 mg、0.27 mmol、1.0 当量) の溶液に NaOH (43 mg、1.08 mmol、4.0 当量) を添加した。この混合物を還流しながら 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、この混合物の pH を 1 N の HCl で 6 に調節し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取用 HPLC で精製し、4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸を白色の固体として得た (94 mg、収量: 81%)。ESI-MS (M+H)⁺: 424.2。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 12H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 13：4-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2, 2, 2]オクタ-1-カルボン酸

【化 4 2】

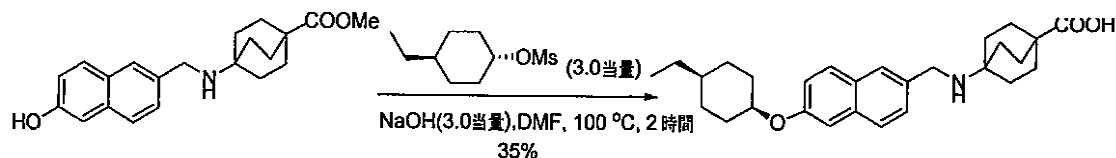


4-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。64 mg、白色の固体、収量：2段階で51%。ESI-MS (M+H)⁺: 422.3。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.09-2.00 (m, 14H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H), 1.46-1.43 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

実施例 14: 4-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボン酸

【 0 3 2 8 】

【化 4 3】



【0 3 2 9】

4-((6-((4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。45 mg、白色の固体、収量：2段階で35%。ESI-MS (M+H)⁺: 436.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.10-1.99 (m, 14H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

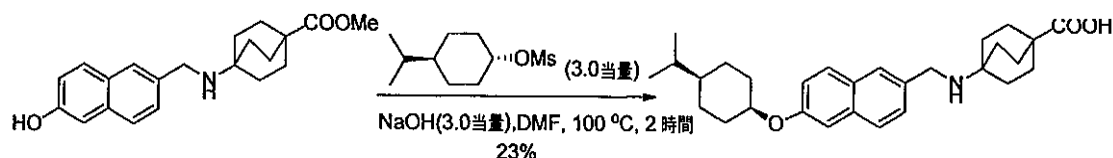
【0 3 3 0】

実施例 15: 4-((6-((4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

20

【0 3 3 1】

【化 4 4】



【0 3 3 2】

4-((6-((4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。30 mg、白色の固体、収量：2段階で23%。ESI-MS (M+H)⁺: 450.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 12H), 1.52-1.38 (m, 7H), 1.12-1.05 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

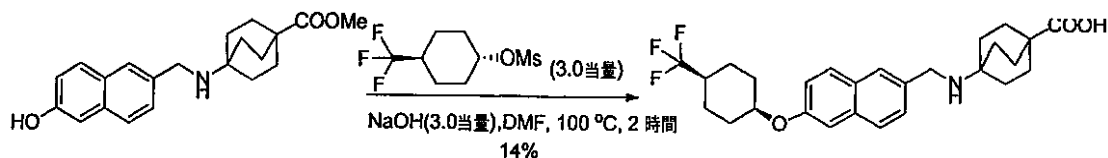
【0 3 3 3】

実施例 16: 4-((6-((4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

40

【0 3 3 4】

【化 4 5】



【0 3 3 5】

50

4-((6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。20 mg、白色の固体、収量：2段階で14%。ESI-MS (M+H)⁺: 476.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 3H), 1.93-1.88 (m, 12H), 1.67-1.65 (m, 6H)。

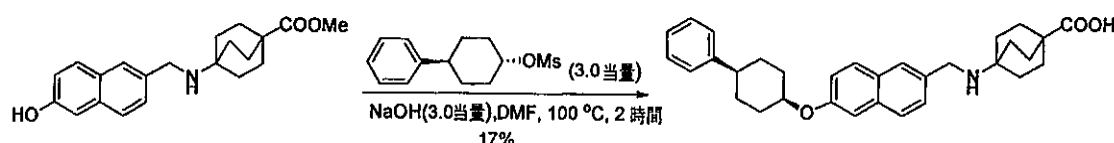
【0336】

10

実施例17: 4-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0337】

【化46】



【0338】

4-((6-((シス-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。24 mg、白色の固体、収量：2段階で17%。ESI-MS (M+H)⁺: 484.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 6H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.79-2.51 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 14H), 1.84-1.69 (m, 4H)。

20

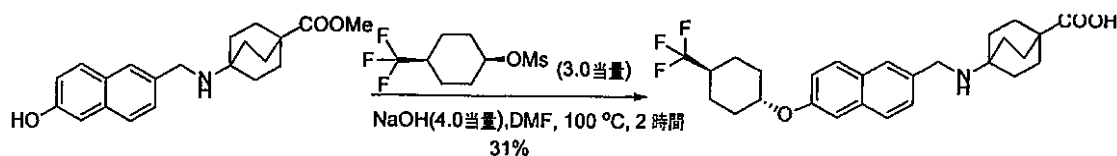
【0339】

実施例18: 4-((6-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

30

【0340】

【化47】



【0341】

40

4-((6-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。42 mg、白色の固体、収量：2段階で31%。ESI-MS (M+H)⁺: 476.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.23-2.20 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.79-1.72 (m, 6H)。

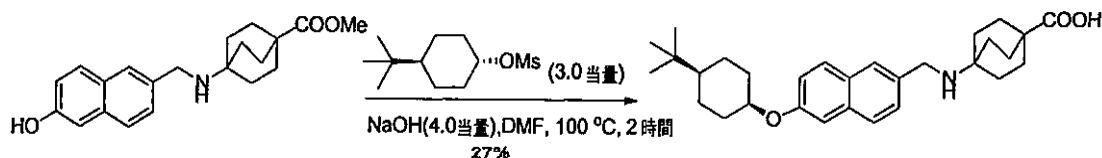
【0342】

50

実施例 19：4-((6-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0343】

【化48】



10

【0344】

4-((6-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様に行った。37 mg、白色の固体、収量：2段階で27%。ESI-MS (M+H)⁺: 464.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 12H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

20

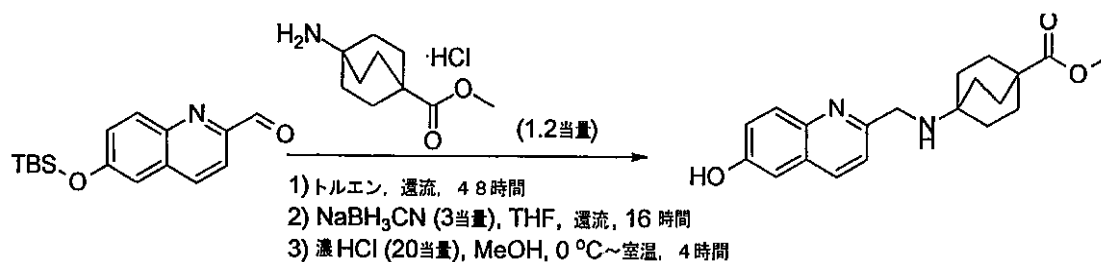
【0345】

実施例 20：4-((6-((シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

工程 1：メチル 4-((6-ヒドロキシキノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【0346】

【化49】



30

【0347】

乾燥トルエン (200 mL) 中の 6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-カルバルデヒド (1 g, 3.48 mmol) およびメチル 4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート塩酸塩 (766 mg, 4.18 mmol, 1.2 当量) の混合物を還流しながら 48 時間撹拌した。次いでこの混合物を濃縮し、残留物を THF (150 mL) に溶解させ、NaBH₃CN (658 mg, 10.44 mmol, 3 当量) を添加した。反応混合物を還流しながら 16 時間撹拌した。濃縮後、EA (200 mL) を添加し、この混合物を H₂O (100 mL × 2) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、メチル 4-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートを黄色の固体として得て (粗生成物 1.5 g)、これをそれ以上精製しないで次の工程に使用した。ESI-MS (M+H)⁺: 455.2。

40

【0348】

MeOH (100 mL) 中の未精製のメチル 4-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オ

50

クタン-1-カルボキシレート (1.5 g、3.3 mmol) の溶液に濃 HCl (5.5 mL、12 M、20 当量) を 0 °C でゆっくり添加した。次いでこの反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物の pH を飽和 NaHCO₃ で 8 に調節し、濃縮した。残留物を EA (200 mL) で抽出し、H₂O (200 mL × 2) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、メチル 4-((6-ヒドロキシキノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートを黄色の固体として得た (940 mg、収量：2 段階で 80%)。ESI-MS (M+H)⁺: 341.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 6H), 1.83-1.79 (m, 6H)。

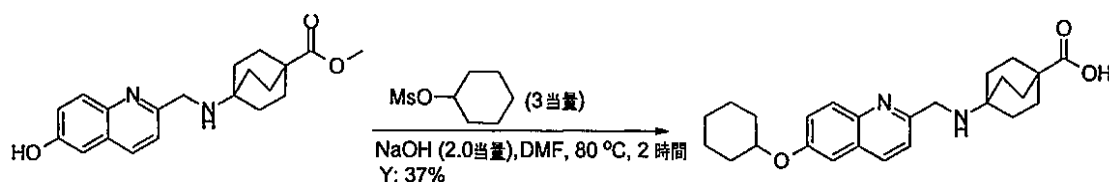
10

【0349】

工程 2: 4-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0350】

【化50】



20

【0351】

4-((6-(シクロヘキシルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。40 mg、黄色の固体、収量：37%。ESI-MS (M+H)⁺: 409.2, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.09-2.03 (m, 14H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 6H)。

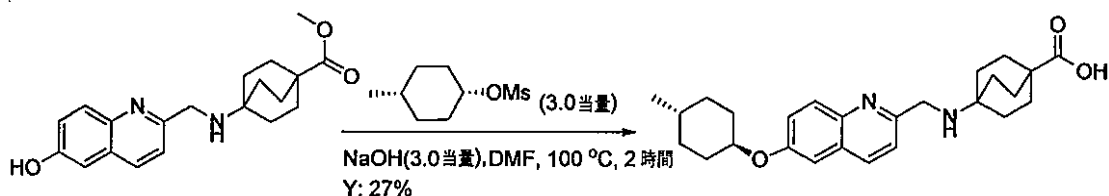
30

【0352】

実施例 21: 4-((6-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0353】

【化51】



40

【0354】

4-((6-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。34 mg、白色の固体、収量：27%。ESI-MS (M+H)⁺: 423.3, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.84-1.

50

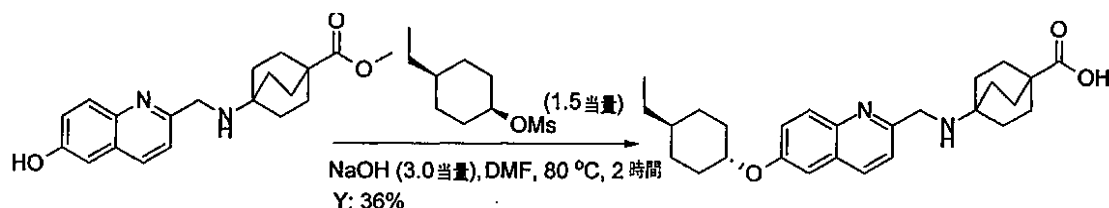
81 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0355】

実施例22：4-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0356】

【化52】



10

【0357】

4-((6-((トランス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。50 mg、黄色の固体、収量：36%。ESI-MS (M+H)⁺: 437.2, HPLC: 98.93%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 12H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

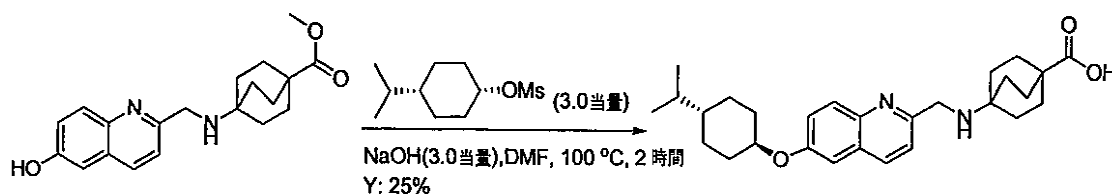
20

【0358】

実施例23：4-((6-((トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0359】

【化53】



30

【0360】

4-((6-((トランス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。34 mg、白色の固体、収量：25%。ESI-MS (M+H)⁺: 451.2, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 3H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

40

【0361】

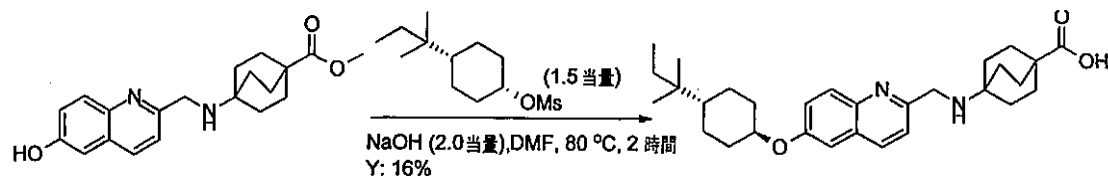
実施例24：4-((6-((トランス-4-(tert-ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-

50

1-カルボン酸

【0362】

【化54】



【0363】

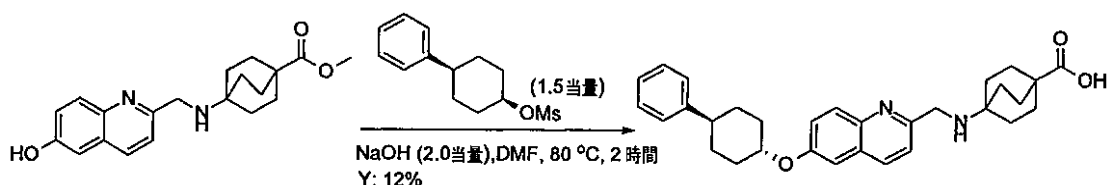
4-((6-((trans-4-(tert-pentyl)cyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製を、4-((6-((trans-4-(tert-pentyl)cyclohexyl)oxycarbonyl)quinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製と同様にして行った。24 mg、黄色の固体、収量：16%。ESI-MS (M+H)⁺: 479.3, HPLC: 97.56%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 12H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 5H), 0.88-0.81 (m, 9H)。

【0364】

実施例25: 4-((6-((trans-4-フェニルシクロヘキシル)oxy)quinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid

【0365】

【化55】



【0366】

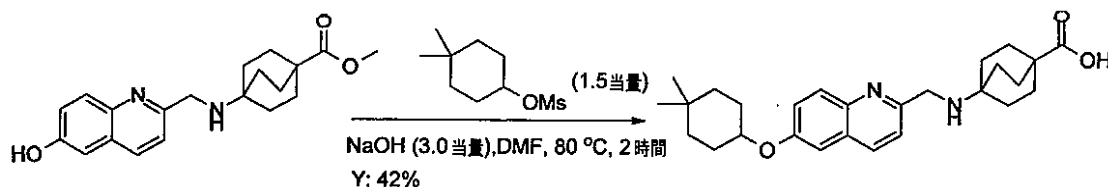
4-((6-((trans-4-フェニルシクロヘキシル)oxy)quinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製を、4-((6-((trans-4-フェニルシクロヘキシル)oxycarbonyl)quinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acidの調製と同様にして行った。40 mg、黄色の固体、収量：12%。ESI-MS (M+H)⁺: 485.2, HPLC: 95.88%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 14H), 1.78-1.57 (m, 4H)。

【0367】

実施例26: 4-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)oxy)quinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid

【0368】

【化 5 6】



【0369】

4-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。50mg、黄色の固体、収量：42%。ESI-MS (M+H)⁺: 437.3, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 14H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H)。

10

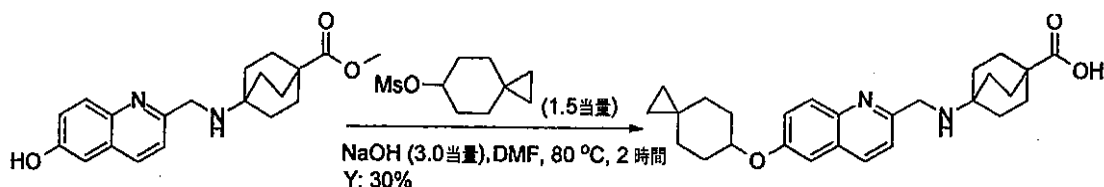
【0370】

実施例 27: 4-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

20

【0371】

【化 5 7】



【0372】

4-((6-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。20mg、白色の固体、収量：30%。ESI-MS (M+H)⁺: 435.0, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.04-2.01 (m, 14H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 0.37-0.30 (m, 4H)。

30

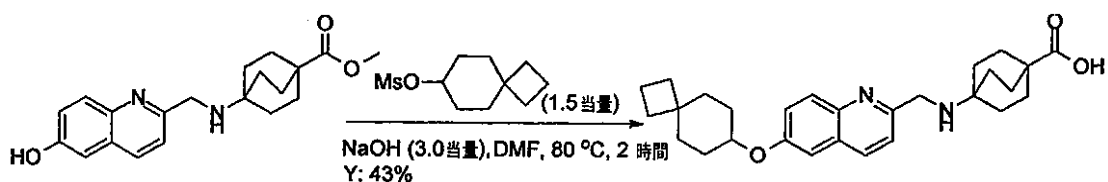
【0373】

実施例 28: 4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

40

【0374】

【化 5 8】



【0375】

50

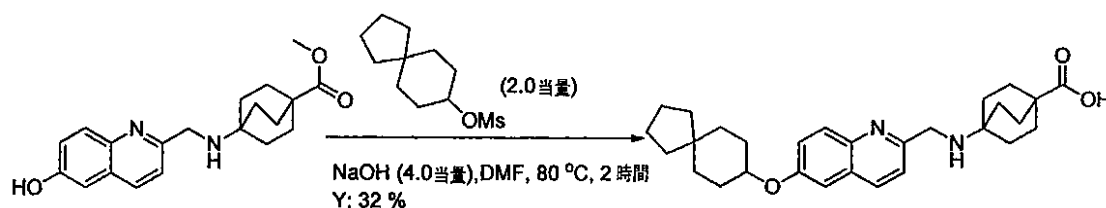
4-((6-(スピロ[3.5]ノナン-7-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。80mg、黄色の固体、収量：43%。ESI-MS (M+H)⁺: 449.2, HPLC: 99.68%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.03-2.01 (m, 12H), 1.98-1.80 (m, 10H), 1.65-1.50 (m, 4H)。

【0376】

実施例29：4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0377】

【化59】



【0378】

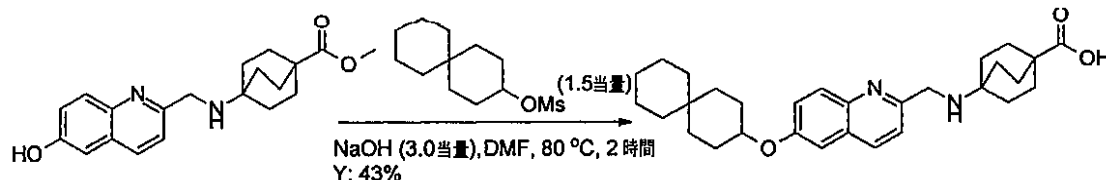
4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。44mg、白色の固体、収量：32%。ESI-MS (M+H)⁺: 463.2, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.04-2.02 (m, 14H), 1.65-1.72 (m, 8H), 1.46-1.54 (m, 6H)。

【0379】

実施例30：4-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0380】

【化60】



【0381】

4-((6-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。60mg、黄色の固体、収量：43%。ESI-MS (M+H)⁺: 477.3, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54-4.31 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.02-1.92 (m, 14H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.50-1.46

10

20

30

40

50

(m, 8H), 1.38-1.30 (m, 4H)。

【0382】

実施例31：4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

工程1：メチル4-((6-(ヘプチルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【0383】

【化61】



10

【0384】

メチル4-((6-(ヘプチルオキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートの調製を、メチル4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートと同様にして行った。60mg、黄色の固体、収量：52%。ESI-MS (M+H)⁺: 439.3。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 12H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 6H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

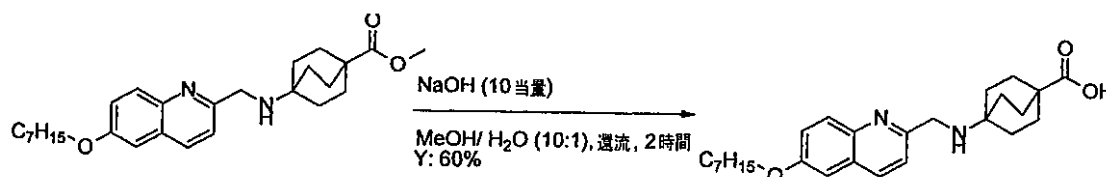
20

【0385】

工程2：4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【0386】

【化62】



30

【0387】

4-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートの調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。35mg、黄色の固体、収量：60%。ESI-MS (M+H)⁺: 425.3, HPLC: 95.53%。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 12H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 6H), 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

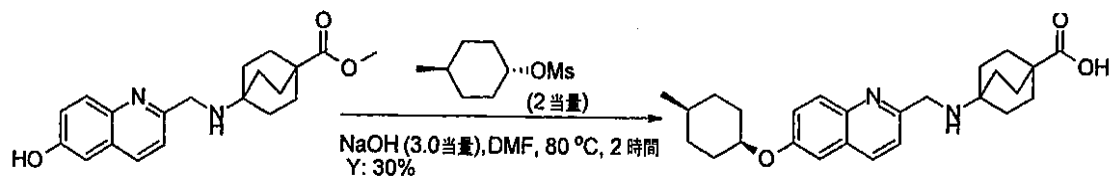
40

【0388】

実施例32：4-((6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0389】

【化 6 3】



【0390】

4-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。50 mg、黄色の固体、収量：30%。ESI-MS (M+H)⁺: 423.3, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.09-1.97 (m, 14H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.45-1.41 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

10

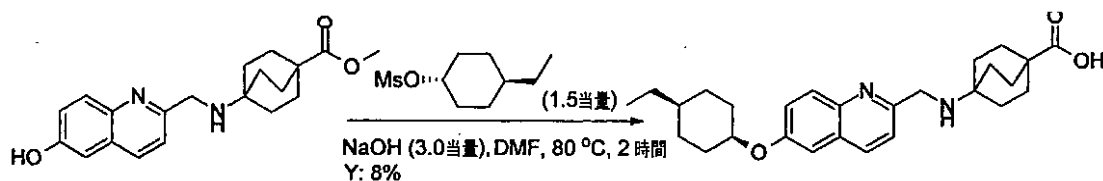
【0391】

実施例 33: 4-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0392】

20

【化 6 4】



【0393】

4-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。10 mg、黄色の固体、収量：8%。ESI-MS (M+H)⁺: 436.9, HPLC: 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 12H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

30

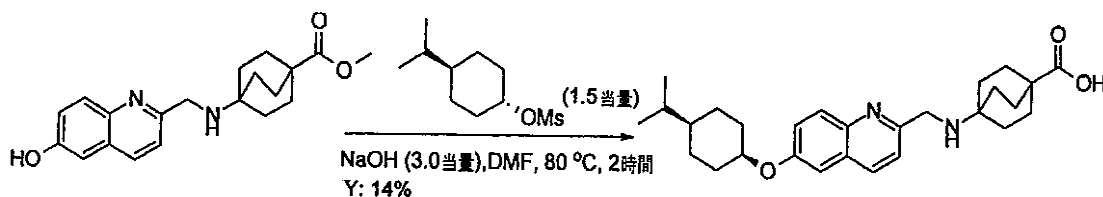
【0394】

実施例 34: 4-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

40

【0395】

【化 6 5】



【0396】

4-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

50

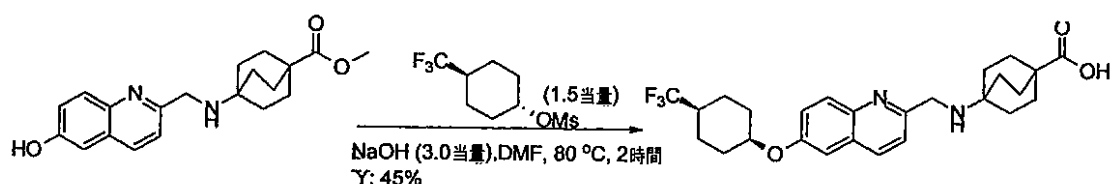
イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。35 mg、黄色の固体、収量：60%。ESI-MS (M+H)⁺ : 451.3, HPLC : 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 12H), 1.69-1.46 (m, 7H), 1.25-1.17 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0397】

実施例 35 : 4-((6-(4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

【0398】

【化66】



【0399】

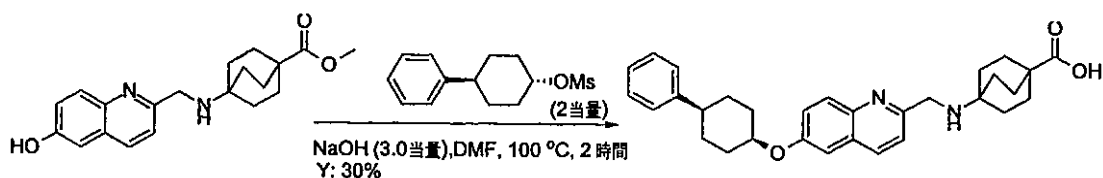
4-((6-(4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。70 mg、黄色の固体、収量：60%。ESI-MS (M+H)⁺ : 477.2, HPLC : 100%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.81-1.71 (m, 6H)。

【0400】

実施例 36 : 4-((6-(4-フェニルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

【0401】

【化67】



【0402】

4-((6-(4-フェニルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-(シクロヘキシルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。50 mg、黄色の固体、収量：30%。ESI-MS (M+H)⁺ : 485.2, HPLC : 97.27%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 16H), 1.73-1.70 (m, 2H)。

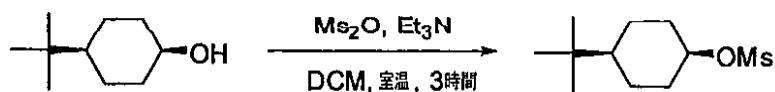
【0403】

実施例37：4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

工程1：シス-4-tert-ブチルシクロヘキシルメタンスルホネート

【0404】

【化68】



10

【0405】

シス-4-tert-ブチルシクロヘキサノール(6.0g、38.5mmol、1.0当量)を、ジクロロメタン(10mL)に溶解させた。次いでこの混合物にメタンスルホン酸無水物(8.03g、46.2mmol、1.1当量)を0℃でゆっくり添加した。次いでこの混合物にトリエチルアミン(6.4mL、46.2mmol、1.5当量)を添加し、この混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮して、生成物を白色の粉末として得た(8.0g、収量：90%)。生成物をそれ以上精製しないで使次の工程に用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.99-4.98 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.65-1.28 (m, 7H), 0.84 (s, 9H)。

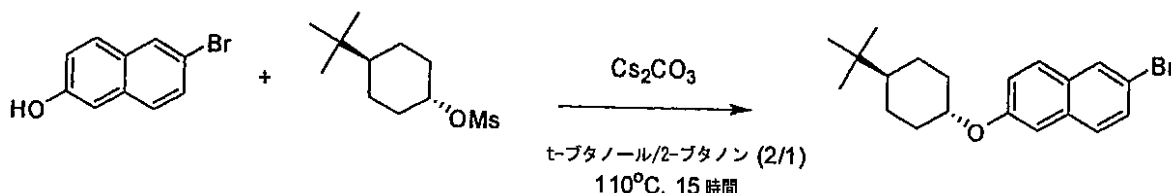
20

【0406】

工程2：2-ブromo-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン

【0407】

【化69】



30

【0408】

6-ブromoナフタレン-2-オール(CAS番号15231-91-1)(3.0g、14.8mmol、1.0当量)を、tert-ブタノール/2-ブタノン(4mL/2mL)の混合物に溶解させた。次いでこの混合物に炭酸セシウム(12g、37.2mmol、2.5当量)を添加し、この混合物を110℃で10分攪拌した。次いでこの混合物にトランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルメタンスルホネート(3.48g、16.2mmol、1.1当量)を添加した。懸濁液を窒素雰囲気下で110℃で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を溶出液として石油エーテルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-ブromo-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレンをわずかに黄色の固体として得た(1.7g、収量：32%)。ESI-MS：361.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 5H), 0.89 (s, 9H)。

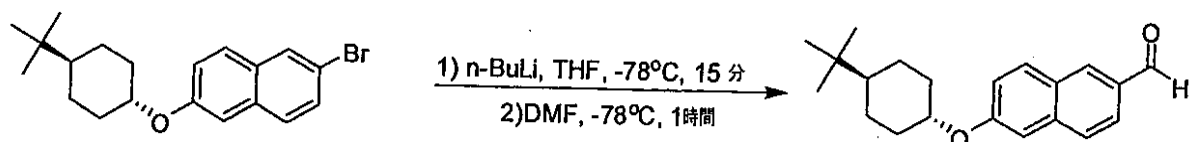
40

【0409】

工程3：6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0410】

【化 7 0】



【0 4 1 1】

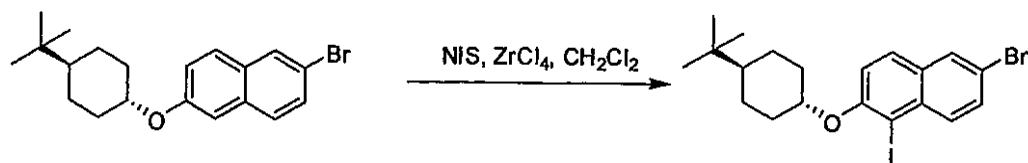
2-ブロモ-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン (2.249 g、6.25 mmol、1.0 当量) を、窒素雰囲気下で THF (10 mL) に溶解させた。次いでこの混合物を -78°C に冷却し、この混合物に THF (2.5 M、7.5 mL、18.8 mmol、3.0 当量) 中の n-BuLi の溶液を一滴ずつ添加した。この混合物を -78°C で 15 分撹拌した。次いでこの混合物に DMF (2.4 mL、31.2 mmol、5.0 当量) を添加し、-78°C で 1 時間撹拌した。反応が完了したら、1 M の HCl を添加して pH を 6 に調節した。この混合物を EtOAc で抽出し、有機層を濃縮し、溶出液として石油エーテル/酢酸エチル (10/1) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-2-ナフトアルデヒドを白色の固体として得た (1.16 g、60%)。EDI-MS: 311.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.48-1.11 (m, 5H), 0.82 (s, 9H)。

【0 4 1 2】

工程 4: 6-ブロモ-2-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-1-ヨードナフタレン

【0 4 1 3】

【化 7 1】



【0 4 1 4】

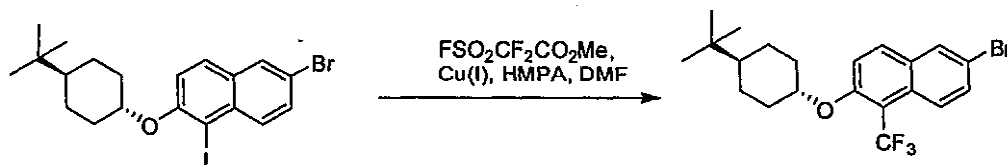
塩化メチレン (2.5 L) 中の 2-ブロモ-6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン (160.0 g、444.4 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下でパージした。N-ヨードスクシンイミド (202.1 g、888.8 mmol) および四塩化ジルコニウム (20.4 g、88.9 mmol) を添加し、この反応液をアルゴン雰囲気下で室温で撹拌した。反応を ¹H NMR でモニターしたところ、30 分後に生成物への完全な変換を示した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮し、約 250 g の粗生成物を茶色の固体として得た。粗生成物をヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、200 g の望ましい生成物を茶色の固体として得た (収量: 92.6%)。EDI-MS: 487.1 (M+H)⁺。

【0 4 1 5】

工程 5: 6-ブロモ-2-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレン

【0 4 1 6】

【化 7 2】



【0 4 1 7】

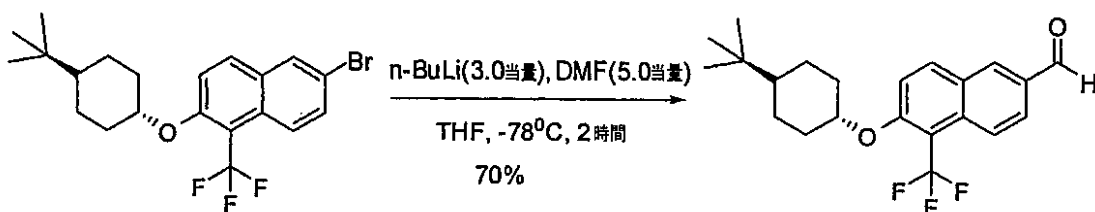
N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 L) 中の 6-ブロモ-2-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-1-ヨードナフタレン (210.0 g、433 mmol)、ヘキサメチルホスホルアミド (386.4 g、2.16 mol; 5 当量) の溶液を真空中で攪拌して真空をアルゴンで (4 回) 置き換えることにより脱気した。この混合物に、ヨウ化銅 (I) (140.0 g、735 mmol; 1.7 当量) およびメチルフルオロスルホニルジフルオロアセテート (415 g、2.16 mol; 5 当量) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下で 80 °C に温めた。6 時間攪拌した後、薄層クロマトグラフィーにより生成物に完全に変換されたことが示された。飽和 NaHCO₃ 溶液を添加して最終的な pH を 9~10 に調節し、続いて EtOAc (3.5 L) を添加した。この混合物を EtOAc (2.5 L × 3) で抽出し、ブライン (1.0 L × 4) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ (500 g) 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物 195 g を 90% より高い純度を有する粘性のオフホワイト色の固体として得て、これをヘキサン中 0~30% EtOAc を用いたシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、最終産物を得た (156 g、収量: 84.3%)。EDI-MS: 430.0 (M+H)⁺。

【0 4 1 8】

工程 6: 6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアルデヒド

【0 4 1 9】

【化 7 3】



【0 4 2 0】

THF (30 mL) 中の 6-ブロモ-2-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレン (1 g、2.3 mmol) の溶液に n-BuLi (2.8 mL、THF 中 2.5 M、3.0 当量) を -78 °C で 30 分で一滴滴添加し、次いで DMF (840 mg、11.5 mmol、5.0 当量) を -78 °C でゆっくり添加した。反応混合物を -78 °C で 1.5 時間攪拌した。次いでこの混合物に飽和 NH₄Cl 溶液を添加して反応を止めた。この混合物を EtOAc で抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチルが 10:1) で精製し、生成物 6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアルデヒドを黄色の固体として得た (608 mg、収量: 70%)。ESI-MS: 379.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.13 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.98-8.01 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49-1.58 (q, 2H), 1.10-1.17 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

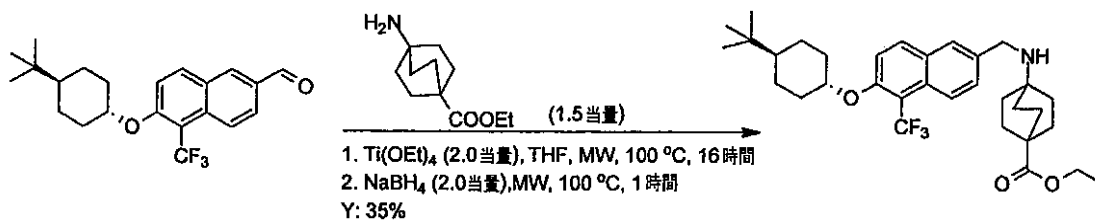
【0 4 2 1】

工程 7: エチル 4-(((6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピ

シクロ [2 . 2 . 2] オクタン-1-カルボキシレート

【 0 4 2 2 】

【 化 7 4 】



10

【 0 4 2 3 】

エチル 4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]okutan-1-karboxylat no choushou o, methyl 4-((6-hydroxynaphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]okutan-1-karboxylat no choushou to roudou shite ikutta. Kiiro no koutu, 60 mg, Y: 35%. ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 560.3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 12H), 1.24-1.02 (m, 8H), 0.87 (s, 9H).

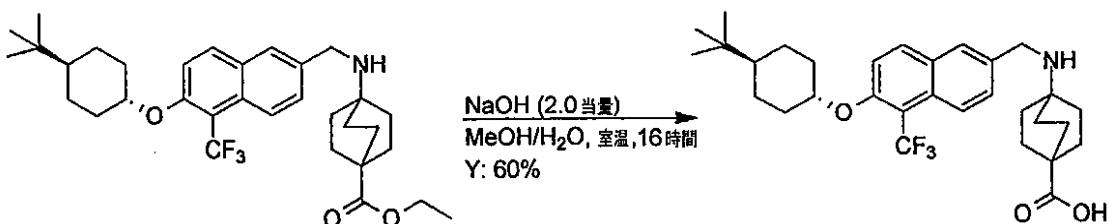
20

【 0 4 2 4 】

工程 8: 4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]okutan-1-karbonsu

【 0 4 2 5 】

【 化 7 5 】



30

【 0 4 2 6 】

4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]okutan-1-karbonsu, shiroi no koutu, 35 mg, Y: 60%. ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 532.3. HPLC: 100.00%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 12H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

40

【 0 4 2 7 】

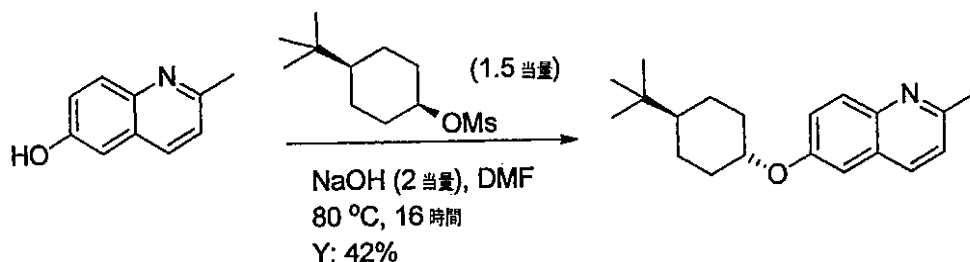
実施例 38: 4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)quinolin-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]okutan-1-karbonsu

工程 1: 6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-2-methylquinolin

【 0 4 2 8 】

50

【化 7 6】



【0 4 2 9】

10

DMF (6 mL) 中の 2-メチルキノリン-6-オール (2 g、12.6 mmol、1 当量)、シス-4-tert-ブチルシクロヘキシルメタンスルホネート (4.42 g、18.9 mmol、1.5 当量) および NaOH (1.06 g、25.2 mmol、2 当量) の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。次いで反応混合物に H₂O (15 mL) を添加し、これを EA (30 mL × 2) で抽出した。収集した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA = 20:1) で精製し、6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-メチルキノリンを黄色の固体として得た。1.6 g、Y: 42%。ESI-MS (M+H)⁺: 298.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.2 7-4.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.49 -1.43 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

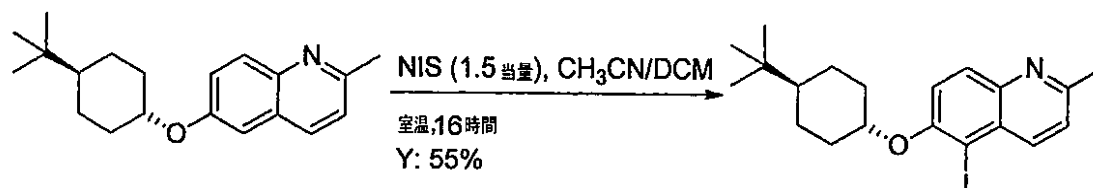
20

【0 4 3 0】

工程 2: 6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-ヨード-2-メチルキノリン

【0 4 3 1】

【化 7 7】



30

【0 4 3 2】

6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-ヨード-2-メチルキノリンの調製を、6-ブロモ-2-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-1-ヨードナフタレンの調製と同様にして行い、1.35 g を黄色の固体として得た。Y: 55%。ESI-MS (M+H)⁺: 424.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.25 -2.22 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

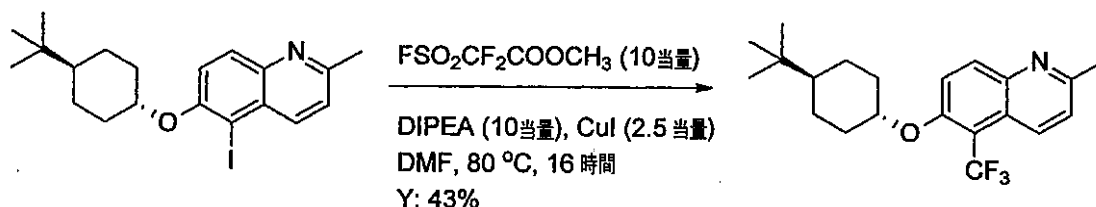
40

【0 4 3 3】

工程 3: 6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)キノリン

【0 4 3 4】

【化 7 8】



【0 4 3 5】

6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)キノロンの調製を、6-ブロモ-2-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレンの調製と同様にして行った。550 mg、黄色の固体として、Y: 43%。ESI-MS (M+H)⁺: 366.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)。

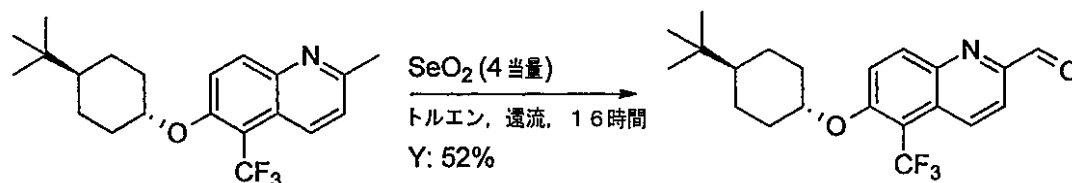
10

【0 4 3 6】

工程 4: 6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルバルデヒド

【0 4 3 7】

【化 7 9】



20

【0 4 3 8】

トルエン (8 mL) 中の 6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)キノリン (550 mg、1.51 mmol、1 当量) および SeO₂ (670 mg、6.04 mmol、4 当量) の混合物を 16 時間還流した。室温に冷却した後、この混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルカラムで精製し、6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルバルデヒドを黄色の固体として得た (PE: EA = 20:1)。320 mg、Y: 52%、ESI-MS (M+H)⁺: 380.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.17 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

30

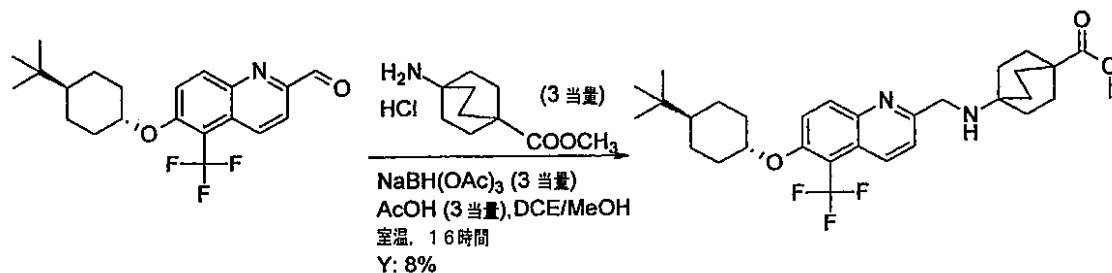
【0 4 3 9】

工程 5: メチル 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキシレート

40

【0 4 4 0】

【化 8 0】



【0 4 4 1】

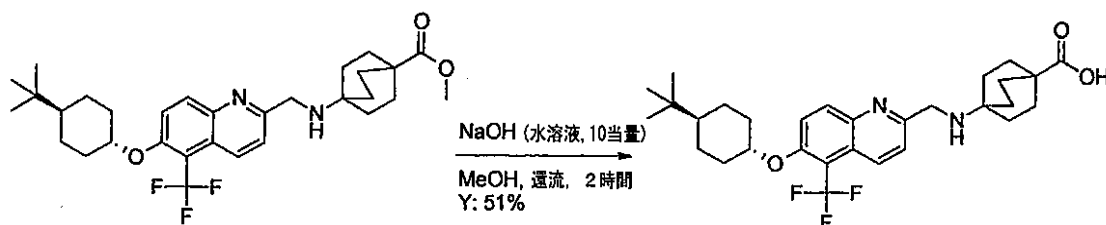
メチル 4-((6-((trans-4-(tert-butyl)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートの調製を、メチル 4-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートの調製と同様にして行った。20 mg、黄色の固体として、Y: 8%。ESI-MS (M+H)⁺: 547.3。

【0 4 4 2】

工程 6: 4-((6-((trans-4-(tert-butyl)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0 4 4 3】

【化 8 1】



【0 4 4 4】

4-((6-((trans-4-(tert-butyl)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製を、4-((6-((trans-4-(tert-butyl)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の調製と同様にして行った。10 mg、黄色の固体として、Y: 51%。ESI-MS (M+H)⁺: 533.3, HPLC: 92.11%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.93 (br, 10H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.23-1.10 (m, 4H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.81 (s, 9H)。

【0 4 4 5】

実施例 39: 2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリジン

【0 4 4 6】

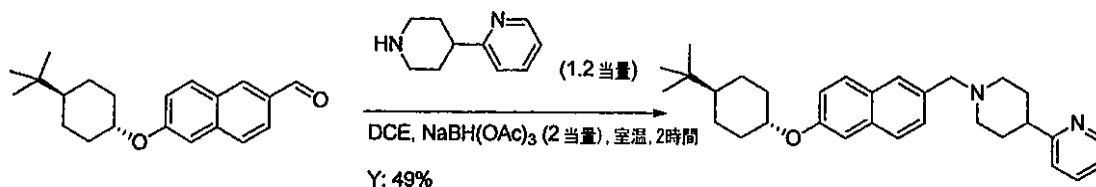
10

20

30

40

【化 8 2】



【0 4 4 7】

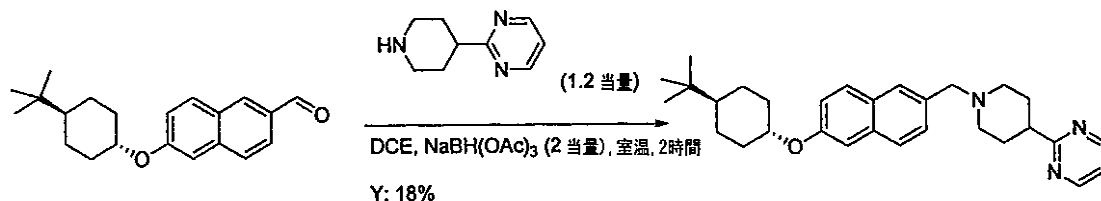
DCE (20 mL) 中の 6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド (100 mg、0.32 mmol、1.0 当量)、2-((ピペリジン-4-イル)ピリジン (62 mg、0.38 mmol、1.2 当量) および NaBH(OAc)₃ (136 mg、0.64 mmol、2.0 当量) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物に水 (20 mL) を添加した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリジンを白色の固体として得た (72 mg、Y: 49%)。ESI-MS (M+H)⁺: 457.0, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 3H), 2.29-2.10 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

【0 4 4 8】

実施例 40: 2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリミジン

【0 4 4 9】

【化 8 3】



【0 4 5 0】

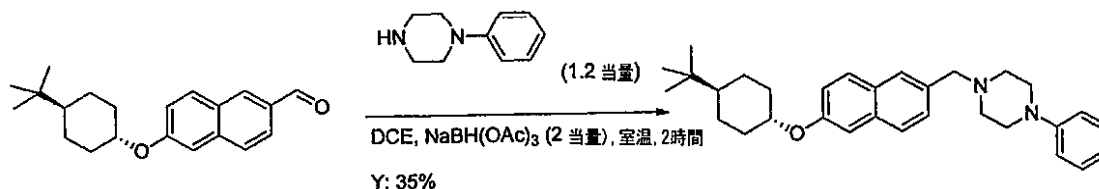
2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリミジンの調製を、2-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリジンの調製と同様にして行った。8.8 mg、黄色の油として、Y: 18%。ESI-MS (M+H)⁺: 458.2, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 3H), 2.29-2.18 (m, 6H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

【0 4 5 1】

実施例 41: 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-フェニルピペラジン

【0 4 5 2】

【化 8 4】



【0 4 5 3】

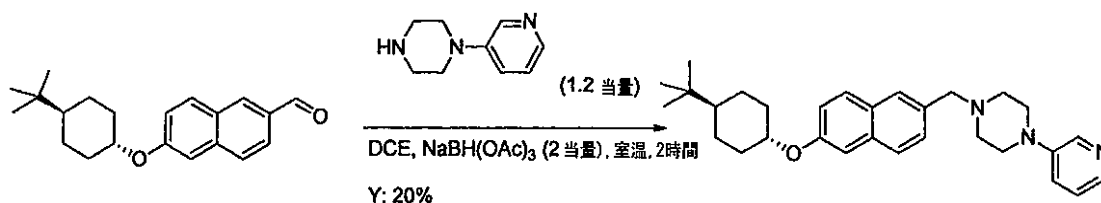
1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-フェニルピペラジンの調製を、2-((1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリジンの調製と同様にして行った。64mg、黄色の固体として、Y: 35%。ESI-MS (M+H)⁺: 457.0, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.77 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.33-1.02 (m, 5H), 0.88 (s, 9H)。

【0 4 5 4】

実施例 42: 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン

【0 4 5 5】

【化 8 5】



【0 4 5 6】

1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジンの調製を、2-((1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ピリジンの調製と同様にして行った。30mg、黄色の固体として、Y: 41%。ESI-MS (M+H)⁺: 458.0, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.82 (s, 9H)。

【0 4 5 7】

実施例 43: 1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン

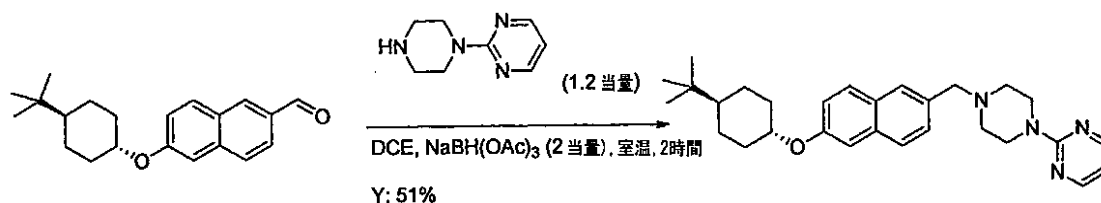
【0 4 5 8】

(1.2 当量)
 DCE, NaBH(OAc)₃ (2 当量), 室温, 2 時間
 Y: 45%

1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naftalen-2-yl)methyl)-4-(piridin-2-yl)-1,4-giazepanの調製を、2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naftalen-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)pyridinの調製と同様にして行った。93 mg、黄色の固体として、Y: 45%。ESI-MS (M+H)⁺: 472.2, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 3H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

実施例 44：2-(4-(6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ポリミジン

【化 8 7】

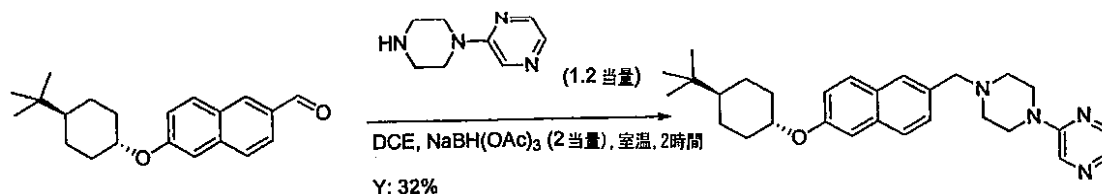


2-(4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxynaphthalen-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)methyl)piperazin-4-yl)pyrimidinの調製と同様に行った。85 mg、黄色の固体として、Y: 51%。ESI-MS (M+H)⁺: 459.3, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.85-4.65 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.80-2.80 (m, 6H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

実施例 45：2-(4-((6-(トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピラジン

【 0 4 6 4 】

【化 8 8】



【0 4 6 5】

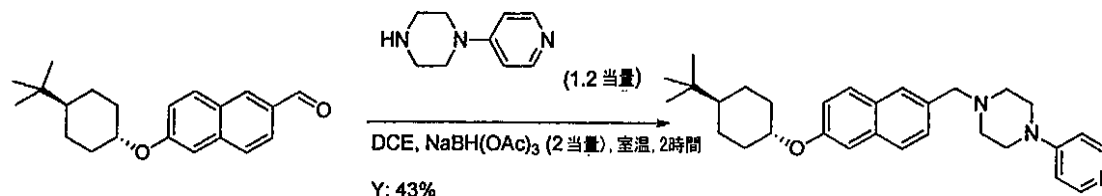
2-(4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazine-1-yl)pyridineの調製を、2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazine-4-yl)pyridineの調製と同様にして行った。89 mg、黄色の固体として、Y: 51%。ESI-MS (M+H)⁺: 459.3, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.32 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.91-4.90 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 4H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。

【0 4 6 6】

実施例 46: 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-4-((pyridin-4-yl)piperazine

【0 4 6 7】

【化 8 9】



【0 4 6 8】

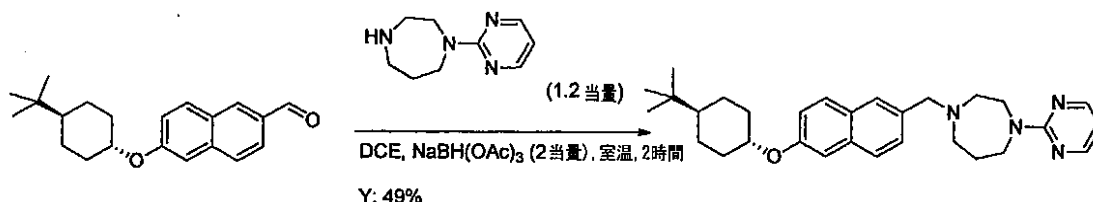
1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-4-((pyridin-4-yl)piperazineの調製を、2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazine-4-yl)pyridineの調製と同様にして行った。44 mg、黄色の固体として、Y: 43%。ESI-MS (M+H)⁺: 458.0, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.14 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 4H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.38-1.03 (m, 5H), 0.88 (s, 9H)。

【0 4 6 9】

実施例 47: 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-4-((pyrimidin-2-yl)-1,4-diazepan

【0 4 7 0】

【化 9 0】



【0 4 7 1】

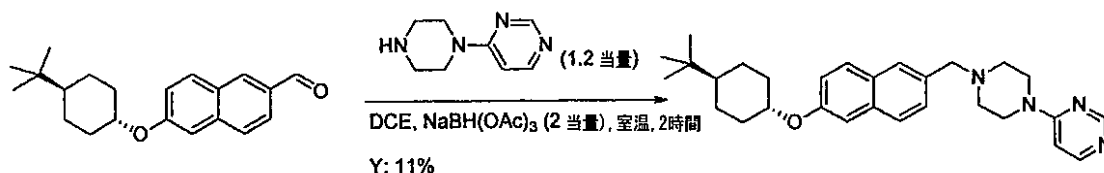
1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-4-(pyrimidin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl pyrimidineの調製と同様にして行った。90 mg、黄色の固体として、Y: 49%。ESI-MS (M+H)⁺: 473.4, HPLC: 98.35%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.00-3.58 (m, 5H), 3.32-3.20 (m, 3H), 2.25-2.22 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)。

【0 4 7 2】

実施例 48: 4-(4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyrimidine

【0 4 7 3】

【化 9 1】



【0 4 7 4】

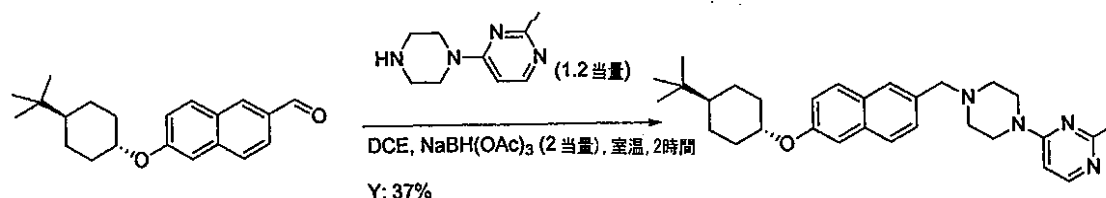
4-(4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyrimidineの調製を、2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)pyrimidineの調製と同様にして行った。9 mg、黄色の油として、Y: 11%。ESI-MS (M+H)⁺: 459.2, HPLC: 93.96%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.58 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 3H), 4.03-4.00 (m, 4H), 3.21-3.19 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.34-1.02 (m, 5H), 0.82 (s, 9H)。

【0 4 7 5】

実施例 49: 4-(4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidine

【0 4 7 6】

【化 9 2】



【0 4 7 7】

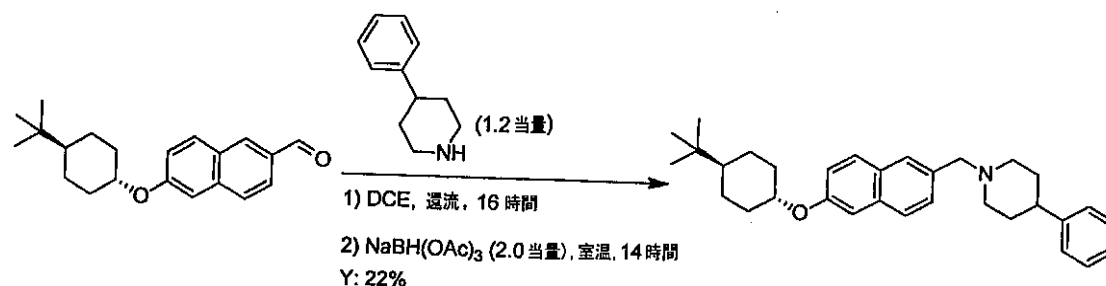
4-(4-(6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl piperazine-1-carboxylate の調製を、2-(1-(6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl piperazine-4-carboxylate の調製と同様にして行った。30 mg、黄色の固体として、Y: 37%。ESI-MS (M+H)⁺: 473.0, HPLC: 98.76%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.36-1.01 (m, 5H), 0.81 (s, 9H)。

【0 4 7 8】

実施例 50: 1-(6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-4-phenylpiperazine の調製

【0 4 7 9】

【化 9 3】



【0 4 8 0】

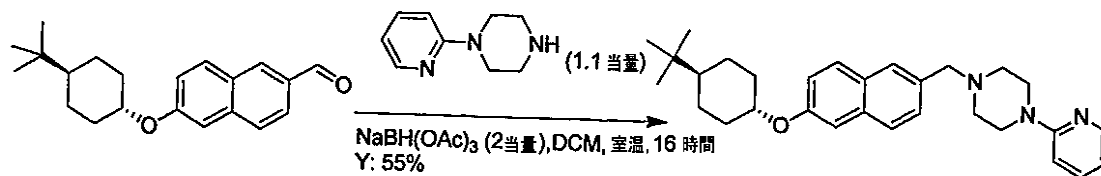
1-(6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-4-phenylpiperazine の調製を、2-(1-(6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl piperazine-4-carboxylate の調製と同様にして行った。34 mg、白色の固体として、Y: 22%。ESI-MS (M+H)⁺: 456.3, HPLC: 97.45%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

【0 4 8 1】

実施例 51: 1-(6-(trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-4-(piperazine-2-yl)piperazine の調製

【0 4 8 2】

【化 9 4】



【0 4 8 3】

1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)pyridineの調製を、2-((1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazine-4-yl)pyridine)の調製と同様に行った。200 mg、白色の固体として、Y: 55%。ESI-MS (M+H)⁺: 458.2。HPLC: 97.89%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 5H), 0.88 (s, 9H)。

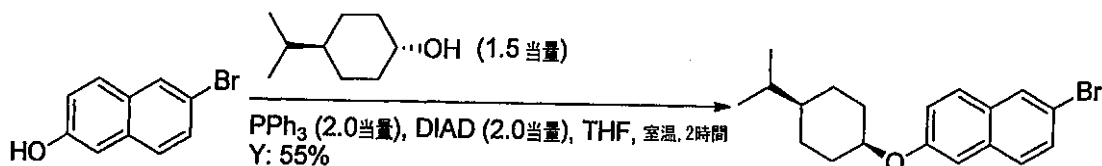
【0 4 8 4】

実施例 52: 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)pyridineの調製を、2-((1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperazine-4-yl)pyridine)の調製と同様に行った。

工程 1: 2-ブロモ-6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl pyridineの調製

【0 4 8 5】

【化 9 5】



【0 4 8 6】

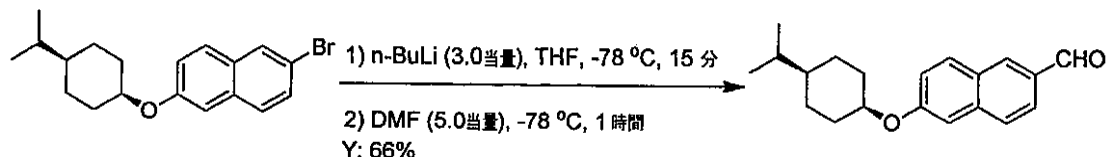
乾燥 THF (30 mL) 中の 6-ブロモナフタレン-2-オール (1.39 g、6.25 mmol、1.0 当量)、trans-4-イソプロピルシクロヘキサノール (1.33 g、9.38 mmol、1.5 当量) および PPh₃ (3.28 g、12.5 mmol、2.0 当量) の混合物に DIAD (2.53 g、12.5 mmol、2.0 当量) を 0 °C、N₂ 下で一部ずつ迅速に添加した。次いでこの反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残留物を溶出液として PE を用いたシリカゲルカラムで精製し、2-ブロモ-6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl pyridine を白色の固体として得た (1.18 g、Y: 55%)。ESI-MS (M+H)⁺: 347.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 7H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0 4 8 7】

工程 2: 6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl pyridine の調製

【0 4 8 8】

【化 9 6】



【0 4 8 9】

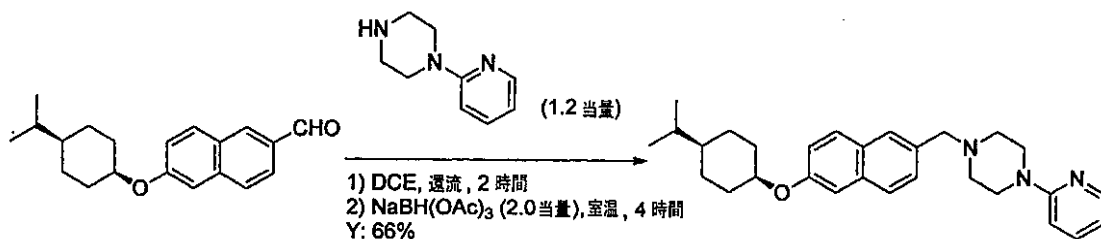
2-ブロモ-6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン(1.18 g、3.4 mmol、1.0 当量)を、乾燥 THF (20 mL)に溶解させ、N₂ 下で-78 °C に冷却した。この溶液に *n*-BuLi (6.4 mL、1.6 M、3.0 当量)を添加した。この混合物を-78 °C で15分攪拌し、DMF (1.2 mL、17.0 mmol、5.0 当量)を添加した。この混合物を-78 °C で1時間攪拌し、次いで水(20 mL)で洗浄し、EtOAc (20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/E A=40/1)で精製し、6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドを黄色の固体として得た(657 mg、Y: 66%)。ESI-MS (M+H)⁺: 297.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 7H), 1.19-1.14 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0 4 9 0】

工程 3: 1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン

【0 4 9 1】

【化 9 7】



【0 4 9 2】

DCE (15 mL) 中の 6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド(107 mg、0.36 mmol、1.0 当量)および 1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン(70 mg、0.432 mmol、1.2 当量)の混合物を還流しながら2時間攪拌した。室温に冷却した後、この混合物に NaBH(OAc)₃ (153 mg、0.72 mmol、2.0 当量)を添加し、室温で4時間攪拌した。この混合物に水(15 mL)を添加し、この混合物を DCM (20 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を水(15 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を分取用 HPLC で精製し、1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジンを得た。77 mg、白色のゴムとして、Y: 66%。ESI-MS (M+H)⁺: 444.3, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.00 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.53-1.33 (m, 7H), 1.07-1.05 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

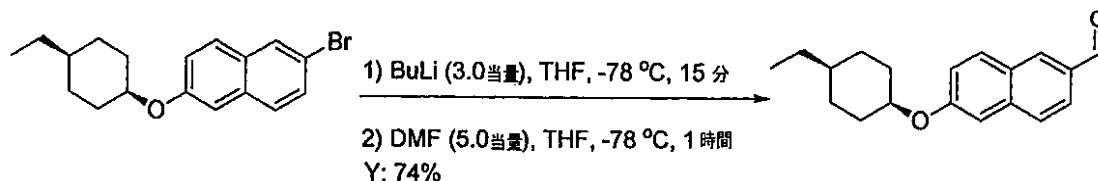
【0493】

実施例53：1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン

工程1：6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0494】

【化98】



10

【0495】

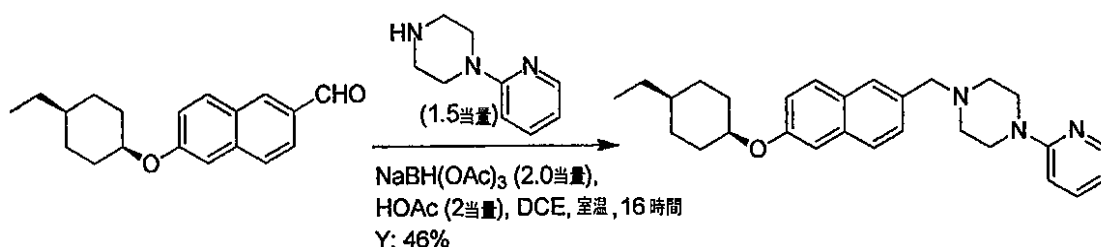
6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドの調製を、6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドの調製と同様にして行った。440 mg、黄色の固体として、Y: 74%。ESI-MS (M+H)⁺: 283.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0496】

工程2：1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン

【0497】

【化99】



30

【0498】

1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジンの調製を、1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジンの調製と同様にして行った。90 mg、黄色の固体として、Y: 46%。ESI-MS (M+H)⁺: 430.3, HPLC: 99.53%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 4H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.40-3.36 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.47-1.30 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

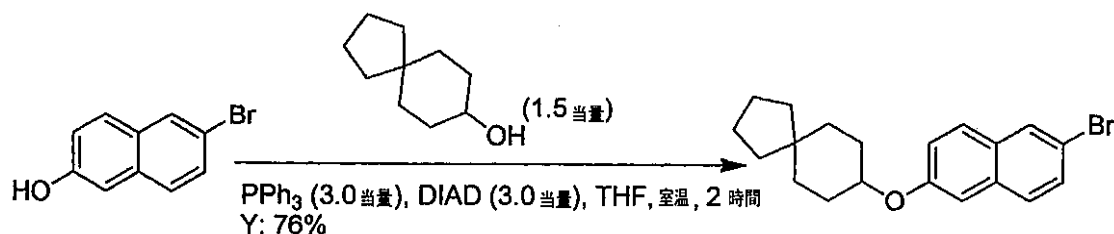
【0499】

実施例54：1-(ピリジン-2-イル)-4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン

工程1：2-ブromo-6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン

【0500】

【化100】



【0501】

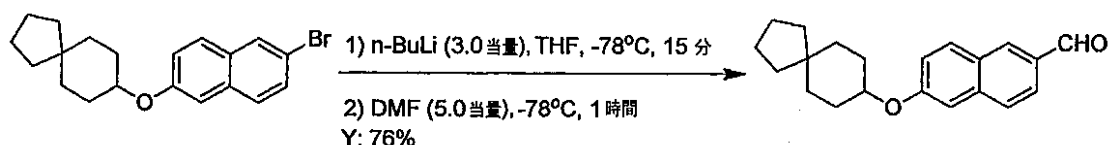
2-ブロモ-6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレンの調製を、2-ブロモ-6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレンの調製と同様にして行った。1.09 g、白色の固体として、Y: 76%。ESI-MS (M+H)⁺: 359.1。

【0502】

工程2: 6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0503】

【化101】



【0504】

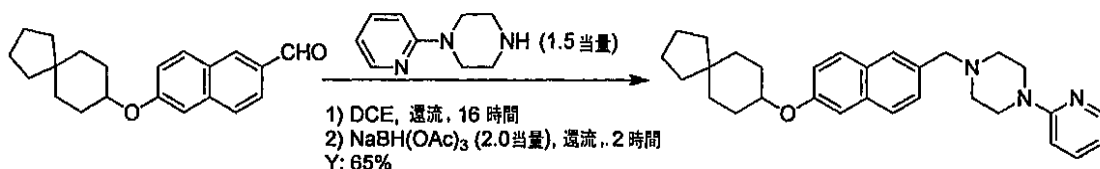
6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)-2-ナフトアルデヒドの調製を、6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドの調製と同様にして行った。700 mg、黄色の固体として、Y: 76%。ESI-MS (M+H)⁺: 309.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 8H), 1.51-1.38 (m, 6H)。

【0505】

工程3: 1-(ピリジン-2-イル)-4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジン

【0506】

【化102】



【0507】

1-(ピリジン-2-イル)-4-((6-(スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)ピペラジンの調製を、1-((6-(シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジンの調製と同様にして行った。144 mg、白色の固体として、Y: 65%。ESI-MS (M+H)⁺: 456.3, HPLC: 100.00%。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 3H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.31-3.2

10

20

30

40

50

9 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 8H), 1.38-1.27 (m, 6H)。

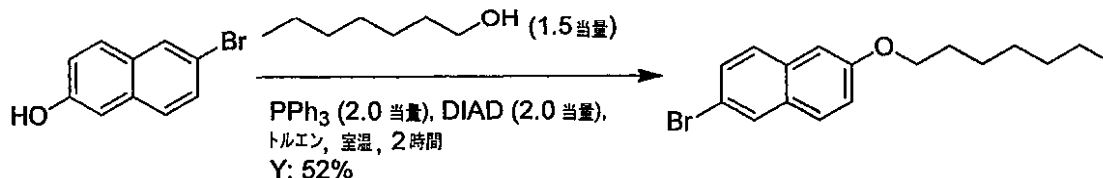
【0508】

実施例55：1-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン

工程1：2-ブロモ-6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン

【0509】

【化103】



10

【0510】

2-ブロモ-6-(ヘプチルオキシ)ナフタレンの調製を、2-ブロモ-6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレンの調製と同様にして行った。1.2 g、黄色の固体として、Y: 52%。ESI-MS (M+H)⁺: 321.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

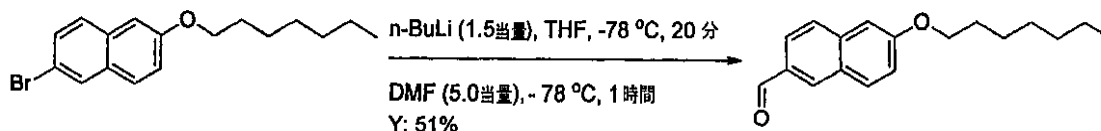
20

【0511】

工程2：6-(ヘプチルオキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0512】

【化104】



【0513】

6-(ヘプチルオキシ)-2-ナフトアルデヒドの調製を、6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドの調製と同様にして行った。516 mg、黄色の固体として、Y: 51%。ESI-MS (M+H)⁺: 270.1。

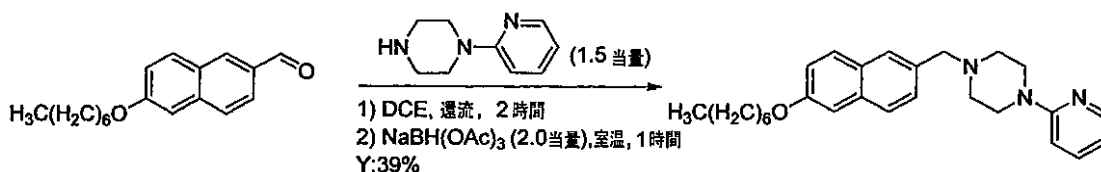
30

【0514】

工程3：1-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン

【0515】

【化105】



40

【0516】

1-((6-(ヘプチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジンの調製を、1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジンの調製と同様にして行った。29 mg、黄色の固体として、Y: 39%。ESI-MS (M+H)⁺: 418.2, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60

50

(td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 6.8, 5.2$ Hz, 1H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 8H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

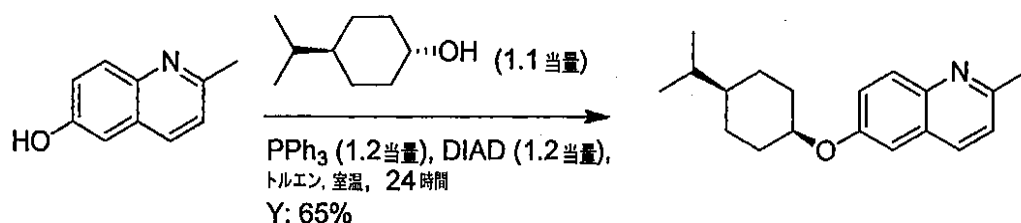
【0517】

実施例56：6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-((4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)キノリン

工程1：6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルキノリン

【0518】

【化106】



【0519】

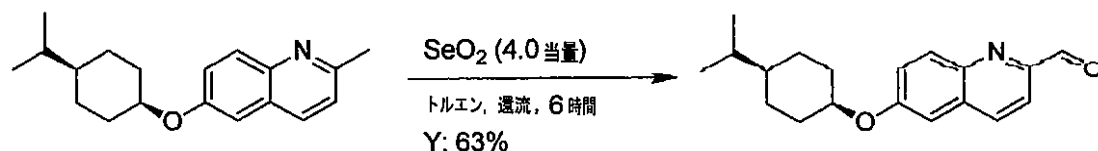
乾燥トルエン (60 mL) 中の2-メチルキノリン-6-オール (2.0 g、12.6 mmol、1.0当量)、トランス-4-イソプロピルシクロヘキサノール (1.96 g、13.8 mmol、1.1当量) および PPh_3 (3.96 g、15.1 mmol、1.2当量) の混合物に $DIAD$ (3.05 g、15.1 mmol、1.2当量) を $0^\circ C$ 、 N_2 下で迅速に一部ずつ添加した。次いでこの反応混合物を室温で24時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラム (PE:EA=10:1) で精製し、6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルキノリンを黄色の油として得た (2.43 g、Y: 65%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 284.1。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 7H), 1.26-1.23 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 6H)。

【0520】

工程2：6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-カルバルデヒド

【0521】

【化107】



【0522】

乾燥トルエン (100 mL) 中の6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルキノリン (2.34 g、8.27 mmol、1.0当量) の溶液に SeO_2 (3.67 g、33.1 mmol、4.0当量) を添加した。反応混合物を6時間攪拌しながら加熱還流した。室温に冷却し、ろ過した後、ろ液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (PE/EA=10:1) で精製し、6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-カルバルデヒドを薄黄色の固体として得た (1.5 g、Y: 63%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 298.1。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :

10

20

30

40

50

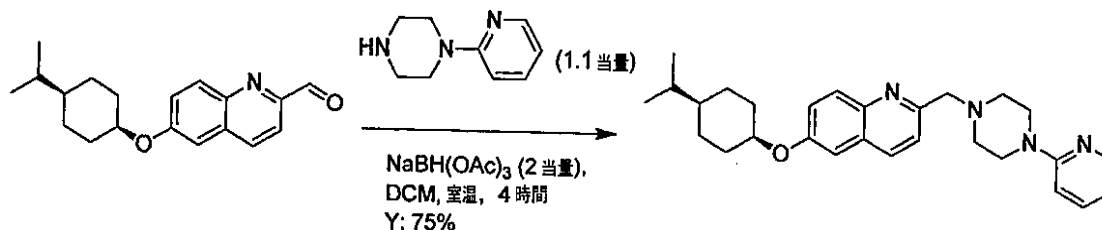
10.19 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 7H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0523】

工程3：6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-((4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)キノリン

【0524】

【化108】



10

【0525】

6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-((4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)キノリンの調製を、1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジンの調製と同様に行った。135mg、薄黄色のゴムとして、Y: 75%。ESI-MS (M+H)⁺: 445.3, HPLC: 99.31%-99.36%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 4H), 3.49-3.47 (m, 4H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.67-1.68 (m, 7H), 1.24-1.20 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

20

【0526】

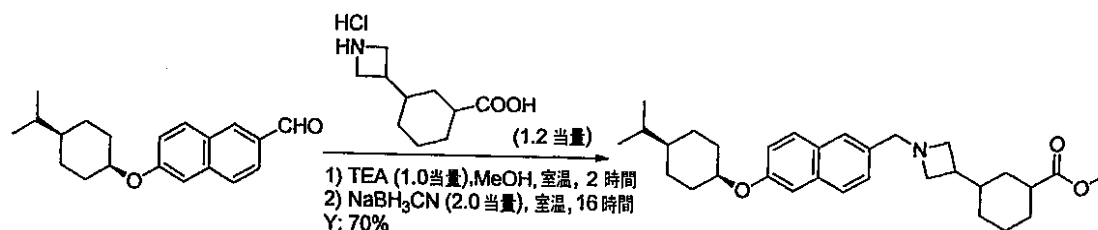
実施例57：3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

30

工程1：メチル3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

【0527】

【化109】



40

【0528】

MeOH (10 mL) 中の6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド (160 mg, 0.54 mmol, 1.0当量) および3-(アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸塩酸塩 (142 mg, 0.648 mmol, 1.2当量) の混合物にTEA (55 mg, 0.54 mmol, 1.0当量) を添加した。この混合物を室温で2時間攪拌した。次いでNaBH₃CN (68 mg, 1.08 mmol, 2.0当量) を添加し、室温で16時間攪拌した。濃縮後、残留物を分取用H

50

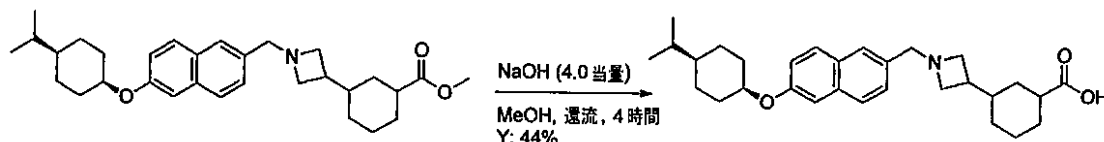
PLCで精製し、メチル 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレートを白色の固体として得た (180 mg、Y: 70%)。ESI-MS (M+H)⁺: 478.4。

【0529】

工程2: 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸

【0530】

【化110】



10

【0531】

MeOH (10 mL) 中のメチル 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレート (180 mg、0.38 mmol、1.0 当量) の溶液に H₂O (1 mL) 中の NaOH (61 mg、1.52 mmol、4.0 当量) を添加した。反応溶液を攪拌しながら 65 °C で 4 時間加熱した。室温に冷却した後、1 N の HCl を添加して pH を 6 に調節した。次いで溶媒を真空中で蒸発させ、黄色の固体を得て、これを分取用 HPLC で精製し、3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸を得た。77 mg、白色の固体として、Y: 44%。ESI-MS (M+H)⁺: 464.3, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.23-3.96 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 9H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.03-0.78 (m, 8H)。

20

30

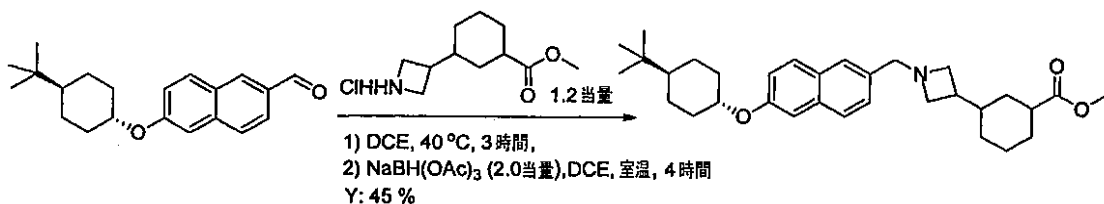
【0532】

実施例 58: 3- (1- ((6- ((トランス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸

工程1: メチル 3- (1- ((6- ((トランス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレート

【0533】

【化111】



40

【0534】

メチル 3- (1- ((6- ((トランス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレートの調製を、メチル 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサン

50

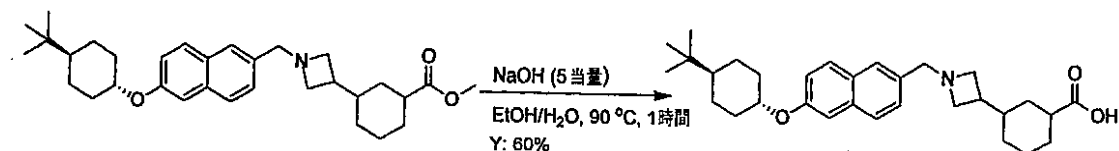
カルボキシレートの調製と同様にして行った。80 mg、黄色の固体として、Y：45%。ESI-MS (M+H)⁺: 492.3。

【0535】

工程2：3-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【0536】

【化112】



10

【0537】

3-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸の調製を、3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸の調製と同様にして行った。40 mg、白色の固体として、Y：60%。ESI-MS (M+H)⁺: 478.3, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75-7.67 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.4, 16 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 3H), 2.03-1.75 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.28-1.05 (m, 5H), 0.89 (s, 9H)。

20

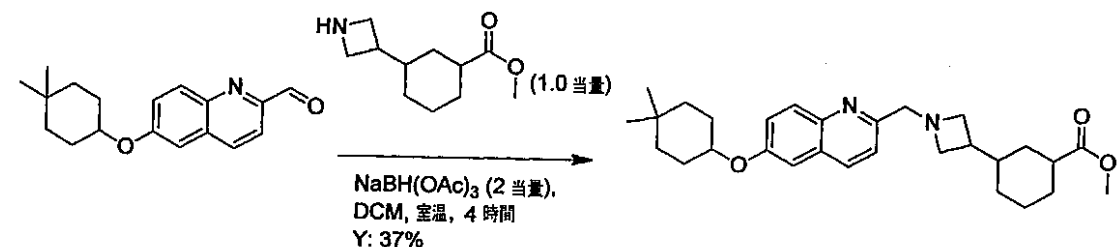
【0538】

実施例59：3-(1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

工程1：メチル 3-(1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

【0539】

【化113】



30

【0540】

メチル 3-(1-((6-((4,4-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレートの調製を、メチル 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレートの調製と同様にして行った。78 mg、asとして黄色のゴム、Y：37%。ESI-MS (M+H)⁺: 465.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 3H), 1.36-1.28 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.88-0.85 (m, 1H)。

40

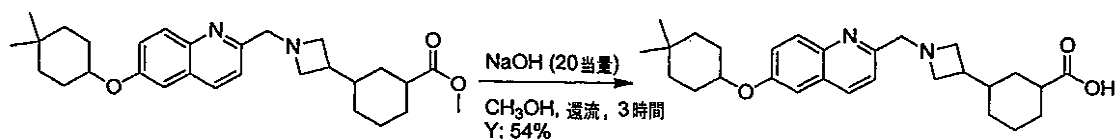
50

【0541】

工程2：3-（1-（（6-（（4，4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）キノリン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸

【0542】

【化114】



10

【0543】

3-（1-（（6-（（4，4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）キノリン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸の調製を、3-（1-（（6-（（シス-4-イソプロピルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸の調製と同様にして行った。36 mg、黄色のゴムとして、Y：54%。ESI-MS (M+H)⁺：451.2, HPLC：96.10%-98.29%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ：8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 5H), 1.78-1.72 (m, 7H), 1.41-1.36 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.88-0.86 (m, 1H)。

20

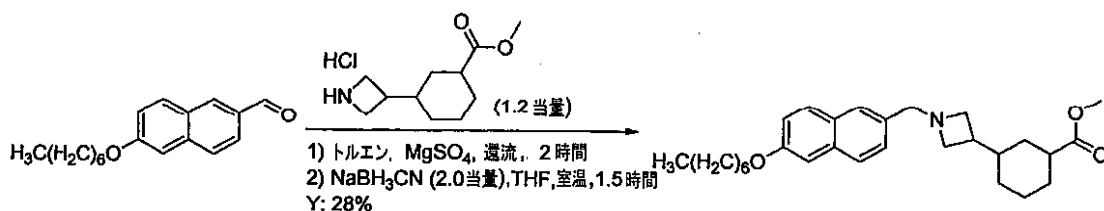
【0544】

実施例60：3-（1-（（6-（ヘプチルオキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸

工程1：メチル3-（1-（（6-（ヘプチルオキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボキシレート

【0545】

【化115】



30

【0546】

メチル3-（1-（（6-（ヘプチルオキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボキシレートの調製を、メチル3-（1-（（6-（（シス-4-イソプロピルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボキシレートの調製と同様にして行った。1.2 g、黄色の固体として、Y：28%。ESI-MS (M+H)⁺：452.3。

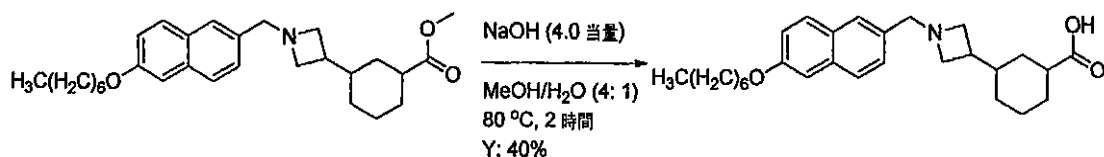
40

【0547】

工程2：3-（1-（（6-（ヘプチルオキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸

【0548】

【化116】



50

【0549】

3-(1-((6-(ヘブチルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸の調製を、3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸の調製と同様にして行った。22mg、黄色の固体として、Y:40%。ESI-MS (M+H)⁺:438.0, HPLC:100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.16-4.08 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 5H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.50-1.28 (m, 8H), 1.01-0.90 (m, 5H)。

10

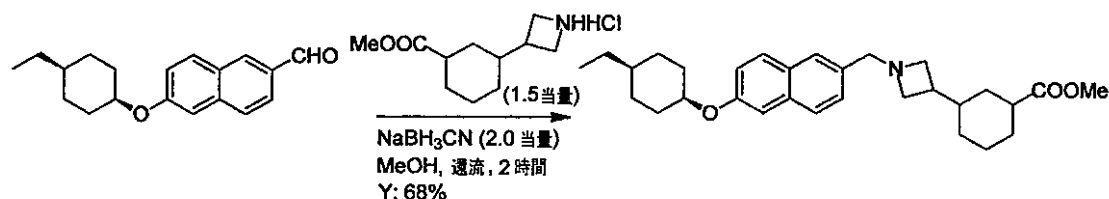
【0550】

実施例61: 3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

工程1: メチル 3-(1-((6-((-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

【0551】

【化117】



20

【0552】

メチル 3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレートの調製を、メチル 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレートの調製と同様にして行った。100mg、白色の固体として、Y:68%。ESI-MS (M+H)⁺:464.3。

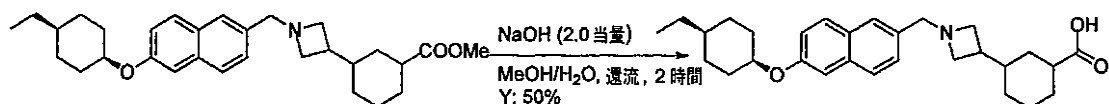
30

【0553】

工程2: 3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【0554】

【化118】



40

【0555】

3-(1-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸の調製を、3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸の調製と同様にして行った。40mg、白色の固体として、Y:50%。ESI-MS (M+H)⁺:450.2, HPLC:98.19%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.43 (br, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 5H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.46-1.42 (m, 5H)。

50

.30 (m, 7H), 0.96-0.79 (m, 4H)。

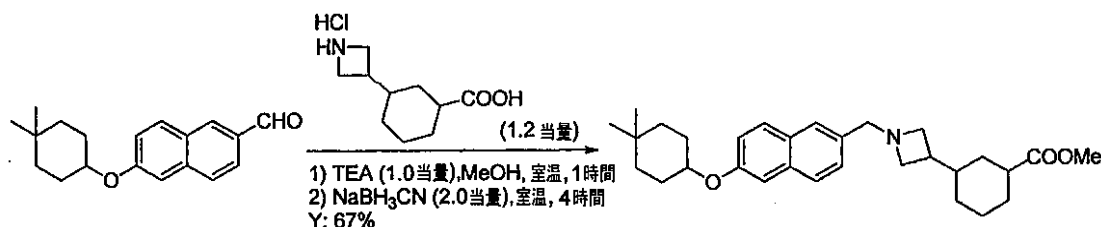
【0556】

実施例62：3-（1-（（6-（（4，4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸

工程1：メチル3-（1-（（6-（（4，4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボキシレート

【0557】

【化119】



10

【0558】

メチル3-（1-（（6-（（4，4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボキシレートの調製を、メチル3-（1-（（6-（（シス-4-イソプロピルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボキシレートの調製と同様にして行った。110mg、白色の固体として、Y：67%。ESI-MS (M+H)⁺：464.3。

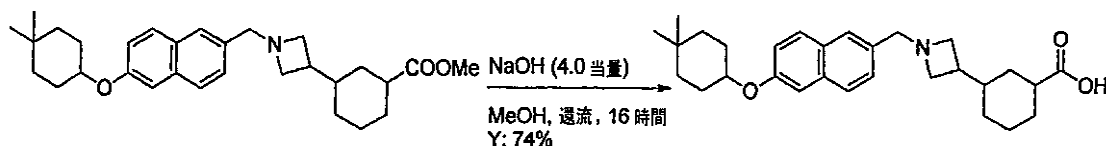
20

【0559】

工程2：3-（1-（（6-（（4，4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸

【0560】

【化120】



30

【0561】

3-（1-（（6-（（4，4-ジメチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸の調製を、3-（1-（（6-（（シス-4-イソプロピルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸の調製と同様にして行った。78mg、白色の固体として、Y：74%。ESI-MS (M+H)⁺：450.3，HPLC：100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ：7.78 (s, 1H)，7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H)，7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H)，7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H)，7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H)，7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H)，4.39-4.29 (m, 3H)，4.08-3.97 (m, 2H)，3.90-3.84 (m, 2H)，2.55-2.46 (m, 1H)，2.21-2.15 (m, 1H)，1.88-1.71 (m, 5H)，1.66-1.41 (m, 6H)，1.27-1.16 (m, 4H)，0.88-0.66 (m, 8H)。

40

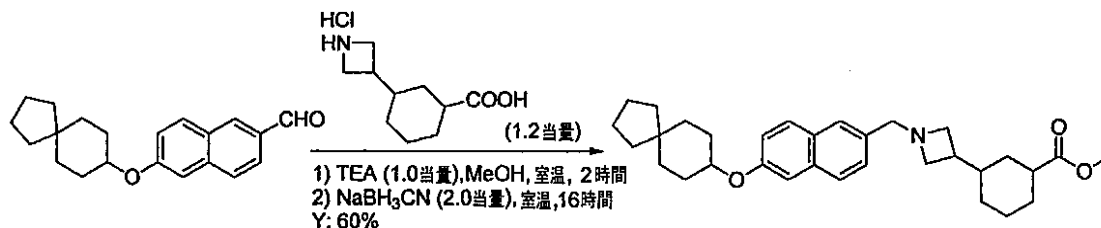
【0562】

実施例63：3-（1-（（6-（スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸

工程1：メチル3-（1-（（6-（スピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）シクロヘキサンカルボキシレート

【0563】

【化 1 2 1】



【0 5 6 4】

メチル 3- (1- ((6- (スピロ [4. 5] デカン-8-イルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレートの調製を、メチル 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレートの調製と同様にして行った。160 mg、白色の固体として、Y: 60%。ESI-MS (M+H)⁺: 490.3。

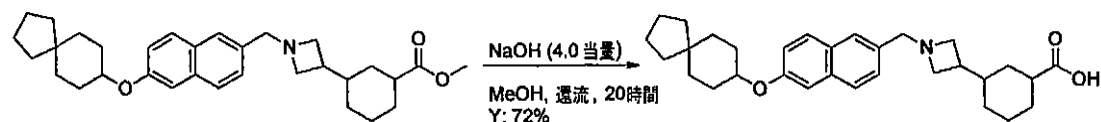
10

【0 5 6 5】

工程 2: 3- (1- ((6- (スピロ [4. 5] デカン-8-イルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸

【0 5 6 6】

【化 1 2 2】



20

【0 5 6 7】

3- (1- ((6- (スピロ [4. 5] デカン-8-イルオキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸の調製を、3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸の調製と同様にして行った。113 mg、白色の固体として、Y: 60%。ESI-MS (M+H)⁺: 446.2, HPLC: 100.00%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.22-3.97 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 5H), 1.73-1.61 (m, 10H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.02-0.80 (m, 2H)。

30

【0 5 6 8】

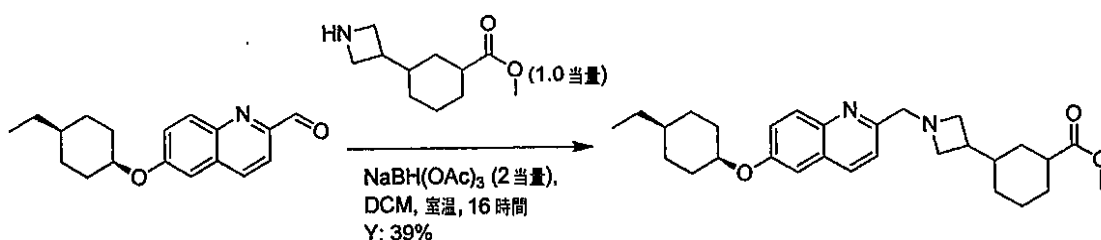
実施例 64: 3- (1- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸

工程 1: メチル 3- (1- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレート

40

【0 5 6 9】

【化 1 2 3】



50

【0570】

メチル 3- (1- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレートの調製を、メチル 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレートの調製と同様にして行った。150 mg、薄黄色のゴムとして、Y: 39%。ESI-MS (M+H)⁺: 465.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.44-1.41 (m, 3H), 1.32-1.25 (m, 7H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

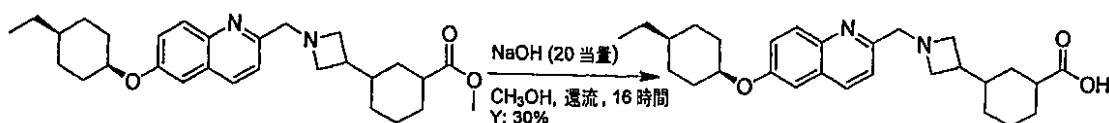
10

【0571】

工程 2: 3- (1- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸

【0572】

【化124】



20

【0573】

3- (1- ((6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸の調製を、3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸の調製と同様にして行った。35 mg、薄黄色のゴムとして、Y: 30%。ESI-MS (M+H)⁺: 451.2, HPLC: 94.16%-98.14%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 3H), 4.39-4.37 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.42-4.40 (m, 1H), 2.10-1.86 (m, 5H), 1.71-1.63 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 7H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.83 (m, 1H)。

30

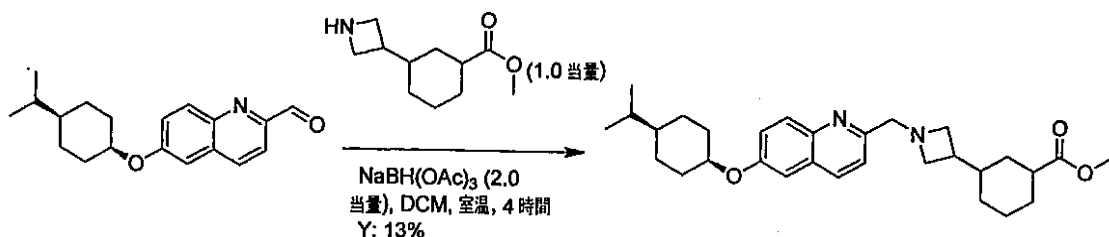
【0574】

実施例 65: 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボン酸

工程 1: メチル 3- (1- ((6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレート

【0575】

【化125】



40

【0576】

DCM (40 mL) 中のメチル 6- ((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル) オキシ) キノリン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) シクロヘキサンカルボキシレート

50

シ) キノリン-2-カルバルデヒド (200 mg、0.673 mmol、1.0 当量) およびメチル 3-(アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレート (132 mg、0.673 mmol、1.0 当量) の混合物に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (285 mg、1.346 mmol、2.0 当量) を添加した。この混合物を 4 時間室温で撹拌した。次いで飽和 NaHCO_3 水溶液を添加して pH を 8 に調節し、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を水 (15 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA) で精製し、メチル 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレートを黄色のゴムとして得た (41 mg、Y: 13%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 479.3。

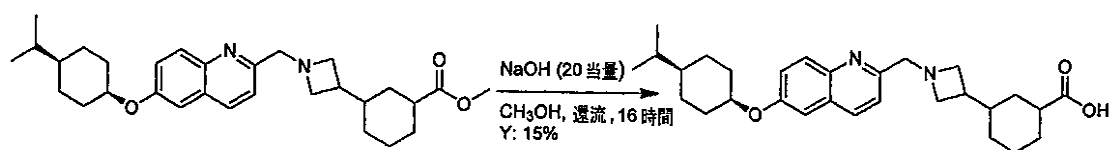
10

【0577】

工程 2: 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【0578】

【化126】



20

【0579】

MeOH (20 mL) 中のメチル 3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキシレート (35 mg、0.073 mmol、1.0 当量) の溶液に、 H_2O (4 mL) 中の NaOH (58 mg、1.46 mmol、20.0 当量) を添加した。反応溶液を撹拌しながら 80 °C で 16 時間加熱した。濃縮後、残留物の pH を 1 N の HCl で 6 に調節し、 EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出し、 H_2O (15 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を分取用 HPLC で精製し、3-(1-((6-((シス-4-イソプロピルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸を無色のゴムとして得た (5 mg、Y: 15%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 465.2, HPLC: 95.96%-97.07%。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 9H), 1.25-1.20 (m, 6H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

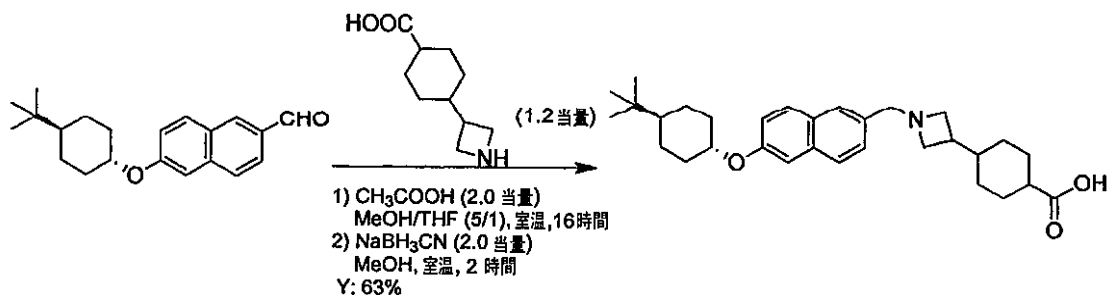
【0580】

実施例 66: 4-(1-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸

40

【0581】

【化 1 2 7】



【0 5 8 2】

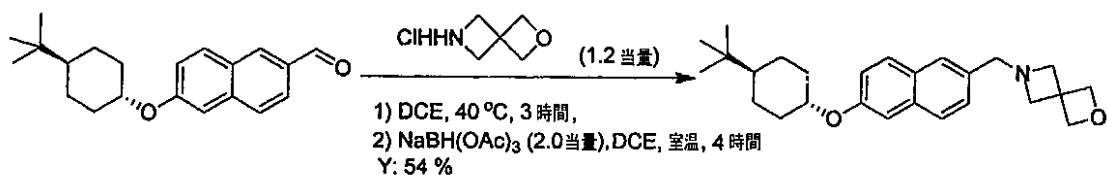
4-(1-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylazepan-3-yl)cyclohexanecarboxylic acid の調製を、1-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-4-(pyridin-2-yl)piperazine の調製と同様にして行った。85 mg、白色の固体として、Y: 63%。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 478.3, HPLC: 100.00%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。

【0 5 8 3】

実施例 67: 6-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-one の調製を、2-(1-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylpiperazine の調製と同様にして行った。

【0 5 8 4】

【化 1 2 8】



【0 5 8 5】

6-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-one の調製を、2-(1-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylpiperazine の調製と同様にして行った。50 mg、黄色の固体として、Y: 54%。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 492.3, HPLC: 100.00%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

【0 5 8 6】

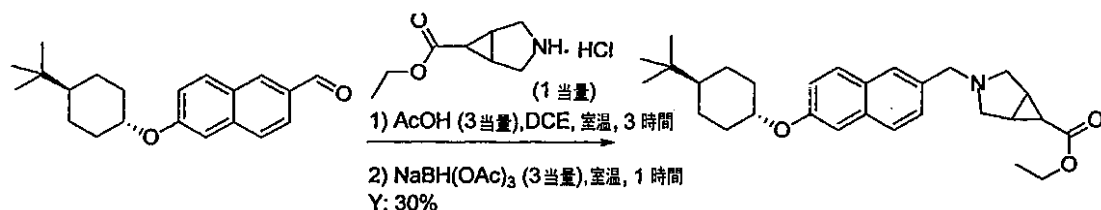
実施例 68: 3-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-one の調製を、2-(1-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylpiperazine の調製と同様にして行った。

工程 1: エチル 3-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-one の調製を、2-(1-(6-(4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methylpiperazine の調製と同様にして行った。

）オキシ）ナフタレンー２－イル）メチル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン
ー６－カルボキシレート

【０５８７】

【化１２９】



10

【０５８８】

エチル３－（（６－（（トランス－４－（*tert*-ブチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレンー２－イル）メチル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサンー６－カルボキシレートの調製を、メチル４－（（（６－（（トランス－４－（*tert*-ブチル）シクロヘキシル）オキシ）キノリンー２－イル）メチル）アミノ）ビシクロ〔２．２．２〕オクタンー１－カルボキシレートの調製と同様にして行った。８６ｍｇ、黄色の固体として、Ｙ：３０％。ESI-MS (M+H)⁺: 450.3。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.02 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

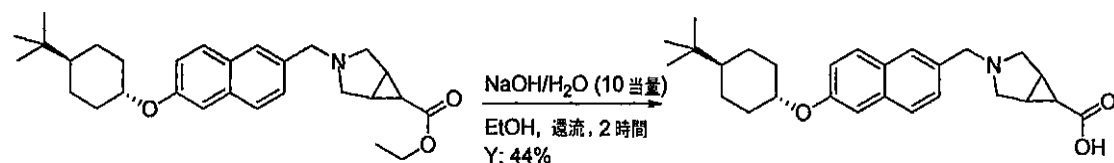
20

【０５８９】

工程２：３－（（６－（（トランス－４－（*tert*-ブチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレンー２－イル）メチル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサンー６－カルボン酸

【０５９０】

【化１３０】



30

【０５９１】

３－（（６－（（トランス－４－（*tert*-ブチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレンー２－イル）メチル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサンー６－カルボン酸の調製を、４－（（（６－（（トランス－４－（*tert*-ブチル）シクロヘキシル）オキシ）キノリンー２－イル）メチル）アミノ）ビシクロ〔２．２．２〕オクタンー１－カルボン酸の調製と同様にして行った。３５ｍｇ、黄色の固体として、Ｙ：４４％。ESI-MS (M+H)⁺: 422.3, HPLC: 97.51%。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.82 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.44-3.36 (m, 4H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。

40

【０５９２】

実施例６９：４－（（（６－（（トランス－４－（*tert*-ブチル）シクロヘキシル）オキシ）キノリンー２－イル）メチル）アミノ）ビシクロ〔２．２．２〕オクタンー１－カルボン酸

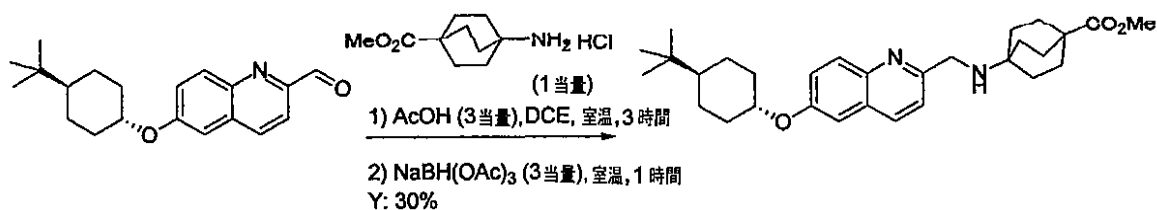
工程１：メチル４－（（（６－（（トランス－４－（*tert*-ブチル）シクロヘキシル）オキシ）キノリンー２－イル）メチル）アミノ）ビシクロ〔２．２．２〕オクタンー

50

1-カルボキシレート

【0593】

【化131】



【0594】

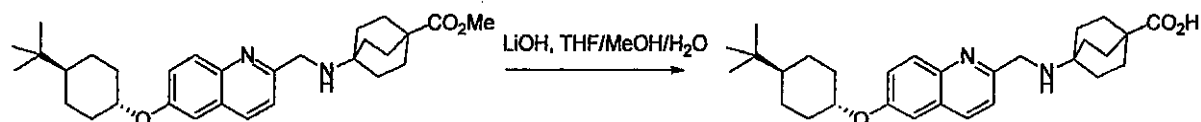
エタノール (2 mL、30 mmol) 中の 6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-カルバルデヒド (200 mg、0.6 mmol) およびメチル 4-アミノビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキシレート (142 mg、0.644 mmol) の溶液を 2 時間加熱還流した。黄色の溶液を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (48.6 mg、0.773 mmol) を添加し、1 時間加熱還流した。室温に冷却した後、クエン酸を添加し、濃縮した。固体を水とろ液に懸濁し、収集した固体を水で徹底的に洗浄した。固体を HPLC 精製することにより、生成物を得た (62.7 mg、20%)。LCMS Rt = 1.67 分、m/z = 479.30 [M+1]。水酸化リチウム (15.7 mg、0.655 mmol) を、テトラヒドロフラン (0.8 mL、10 mmol) およびメタノール (0.8 mL、20 mmol) 中の 4- {[6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシルオキシ)-キノリン-2-イルメチル)-アミノ}-ビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸メチルエステル (62.7 mg、0.131 mmol) の溶液に添加した。この混合物を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を濃縮した。残留物を DMSO に溶解させ、濃 HCl (200 μL) を添加して可溶化した。分取用 HPLC で精製して、生成物を白色の固体として得た (63 mg、20%)。LCMS (100%, RT = 1.57 分, m/z = 465.30。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.94 (s, 9 H) 1.06 - 1.60 (m, 5 H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 12 H), 2.24 - 2.37 (m, 2 H) 4.32 - 4.46 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 7.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=8.28 Hz, 1 H)。

【0595】

工程 2: 4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸

【0596】

【化132】



【0597】

水酸化リチウム (15.7 mg、0.655 mmol) を、テトラヒドロフラン (0.8 mL、10 mmol) およびメタノール (0.8 mL、20 mmol) 中の 4- {[6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシルオキシ)-キノリン-2-イルメチル)-アミノ}-ビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸メチルエステル (62.7 mg、0.131 mmol) の溶液に添加した。この混合物を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を濃縮した。残留物を DMSO に溶解させ、濃 HCl (200 μL) を添加して可溶化した。分取用 HPLC で精製して、生成物を白色の固体として得た (2.3 mg、4%)。LCMS (100%, RT = 1.57 分, m/z = 465.30。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.94 (s, 9 H) 1.06 - 1.60 (m, 5 H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 2.00 - 2.

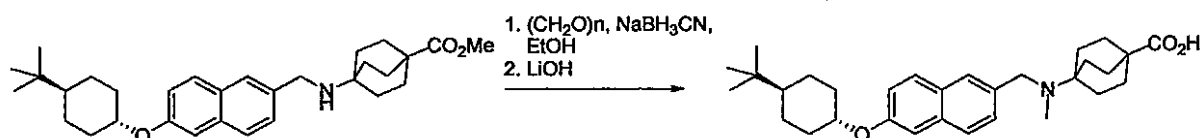
10 (m, 12 H), 2.24 - 2.37 (m, 2 H) 4.32 - 4.46 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 7.34 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=8.28 Hz, 1 H)。

【0598】

実施例70：4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0599】

【化133】



10

【0600】

エタノール(2 mL、30 mmol)中の4-{[6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-アミノ}-ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルエステル(223 mg、0.467 mmol)およびパラホルムアルデヒド(80 mg、3 mmol)を80℃で1時間加熱し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム(80 mg、1 mmol)を添加し、80℃で1時間加熱した。濃縮後、残留物をEtOAcおよびNaHCO₃水溶液中で分配した。収集した有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。残留物をMeOH/DCM下でSiゲルを用いたクロマトグラフィーで精製し、生成物を得た(173.2 mg、75%)。LCMS Rt=1.75分、m/z=492.20。水(0.788 mL、1.58 mmol)中の2Mの水酸化リチウム-水和物を、4-{[6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-メチルアミノ}-ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルエステルテトラヒドロフラン(0.788 mL、9.71 mmol)およびメタノール(0.788 mL、19.4 mmol)中の(0.075 g、0.15 mmol)の溶液に添加した。この混合物を50℃で一晩攪拌した。溶媒を濃縮した。残留物をMeOHに溶解させ、濃HCl(200 μL)を添加した。沈殿物を水で十分に洗浄し、真空中で乾燥させて、4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸を得た(100 mg、100%)。LCMS (100%, RT = 1.68分, m/z = 478.20)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.85, 8.50 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.38 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.51, 8.97 Hz, 1H), 4.40 (tt, J = 4.27, 10.75 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (d, J = 11.92 Hz, 2H), 2.10 (br. s., 12H), 1.94 (d, J = 13.43 Hz, 2H), 1.05 - 1.54 (m, 5H), 0.94 (s, 9H)。

20

30

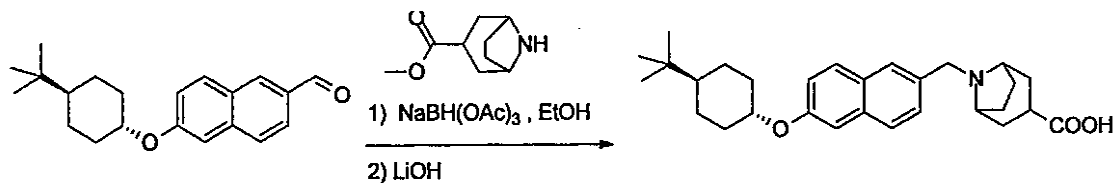
【0601】

実施例71：8-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【0602】

40

【化 1 3 4】



【0 6 0 3】

8-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸の調製を、3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の調製と同様に行った。6.7 mg、黄色の固体として、Y: 34%。LCMS (100%, RT = 1.65分, m/z = 450.20)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.48, 8.94 Hz, 1H), 4.37 - 4.48 (m, 1H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.06 - 2.64 (m, 18H), 0.94 (s, 9H)。

10

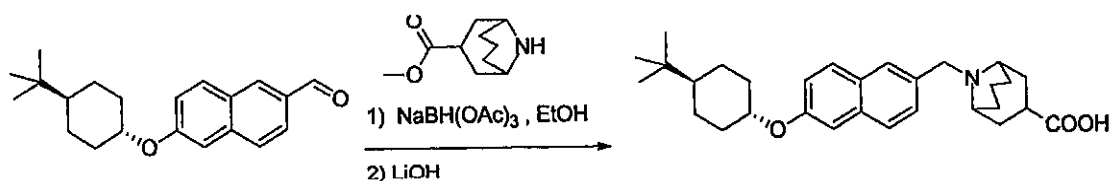
【0 6 0 4】

実施例 72: 9-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

20

【0 6 0 5】

【化 1 3 5】



30

【0 6 0 6】

9-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸の調製を、3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の調製と同様に行った。237 mg、黄色の固体として、Y: 68%。LCMS (100%, RT = 1.66分, m/z = 464.20)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.01 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 1H), 4.61 - 4.79 (m, 2H), 4.30 - 4.49 (m, 1H), 3.37 - 3.78 (m, 2H), 1.06 - 2.77 (m, 20H), 0.94 (s, 9H)。

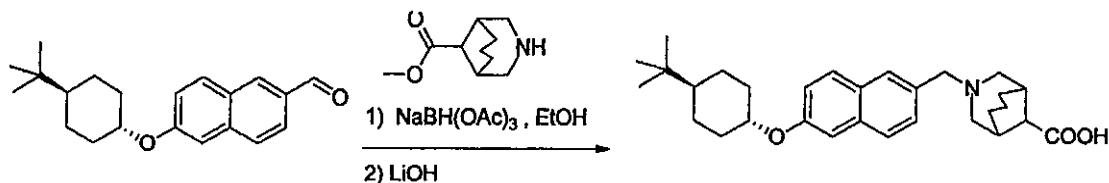
40

【0 6 0 7】

実施例 73: 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸

【0 6 0 8】

【化 1 3 6】



【0 6 0 9】

9-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸の調製を、3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の調製と同様にして行った。150mg、黄色の固体として、Y:29%。LCMS Rt=1.69分、m/z=464.20[M+1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.31 Hz, 2H), 4.28 - 4.41 (m, 0H), 3.39 - 3.67 (m, 2H), 1.04 - 3.04 (m, 20H), 0.94 (s, 9H)。

10

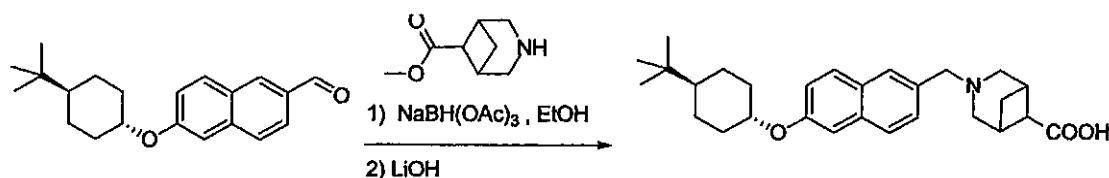
【0 6 1 0】

実施例74: 3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸

20

【0 6 1 1】

【化 1 3 7】



30

【0 6 1 2】

3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸の調製を、3-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の調製と同様にして行った。150mg、黄色の固体として、Y:29%。LCMS Rt=1.69分、m/z=436.3[M+1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.31 Hz, 2H), 4.28 - 4.41 (m, 0H), 3.39 - 3.67 (m, 2H), 1.04 - 3.04 (m, 20H), 0.94 (s, 9H)。

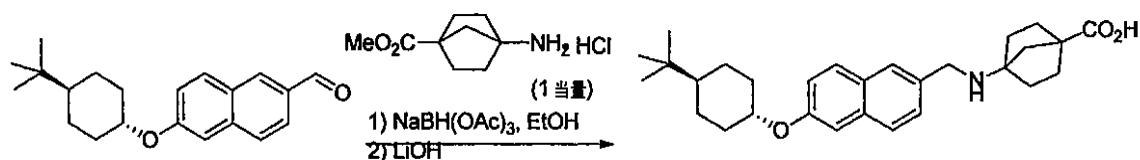
40

【0 6 1 3】

実施例75: 4-(((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

【0 6 1 4】

【化 1 3 8】



【0 6 1 5】

4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic acidの調製を、3-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic acidの調製と同様にして行った。64 mg、黄色の固体として、Y: 37%。LCMS (100%, RT = 1.63分, m/z = 450.30)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.85, 8.50 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.48, 9.00 Hz, 1H), 4.38 - 4.46 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.82 - 2.36 (m, 14H), 1.03 - 1.55 (m, 5H), 0.94 (s, 9H)。

10

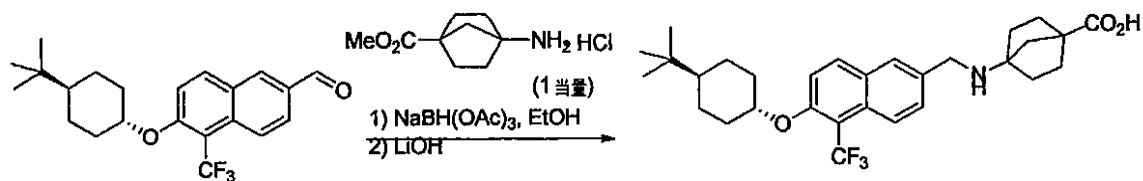
【0 6 1 6】

実施例 76: 4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic acid

20

【0 6 1 7】

【化 1 3 9】



【0 6 1 8】

4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylic acidの調製を、3-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic acidの調製と同様にして行った。32 mg、黄色の固体として、Y: 19%。LCMS (100%, RT = 1.73分, m/z = 519.30)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (dd, J = 1.63, 9.04 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.07, 9.10 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.46 - 4.57 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.23 (dd, J = 3.20, 9.91 Hz, 4H), 1.98 - 2.16 (m, 6H), 1.93 (d, J = 10.67 Hz, 4H), 1.44 - 1.62 (m, 2H), 1.04 - 1.34 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。

30

40

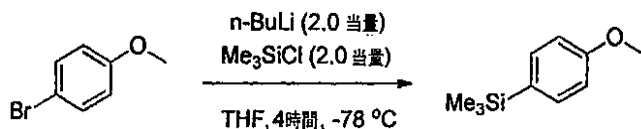
【0 6 1 9】

実施例 77: 4-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)methyl)amino)bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic acid

工程 1: (4-メトキシフェニル)トリメチルシラン

【0 6 2 0】

【化 1 4 0】



【0 6 2 1】

4-ブロモアニソール (9.35 g, 50.0 mmol, 1.0 当量) を、無水 THF (200 mL) に溶解させた。0 °C で Me_3SiCl (12.7 mL, 100.0 mmol, 2.0 当量)、続いて $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中 2.5 M, 40 mL, 100.0 mmol, 2.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで水 (150 mL) を添加し、有機層を分離し、水層を Et_2O (150 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、(4-メトキシフェニル)トリメチルシラン (8.1 g, 90% 収量) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.27 (s, 9H)。

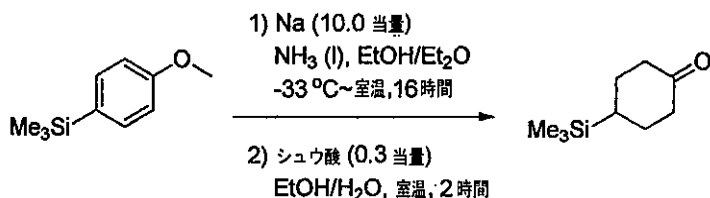
10

【0 6 2 2】

工程 2: 4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノン

【0 6 2 3】

【化 1 4 1】



20

【0 6 2 4】

アンモニア (100 mL) を -78°C で濃縮した。無水 Et_2O (110 mL) 中の (4-メトキシフェニル)トリメチルシラン (18.0 g, 0.1 mol, 1.0 当量)、続いて EtOH (80 mL) およびナトリウム (23.0 g, 1.0 mol, 10.0 当量) を -33°C で一部ずつ添加した。追加の EtOH (50 mL) を添加し、アンモニアを 16 時間かけてそのまま蒸発させた。残留物に水 (250 mL) を添加し、この混合物を Et_2O (250 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。未精製の生成物を EtOH (20 mL) および H_2O (20 mL) に溶解させ、次いでシュウ酸 (2.71 g, 0.03 mol, 0.3 当量) を添加した。得られた無色の溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで水 (100 mL) を添加し、この混合物を Et_2O (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 10:1) で精製し、4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノンを淡黄色の油として得た (14.0 g, 72% 収量)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.44-2.39 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 1H), 0.00 (s, 9H)。

30

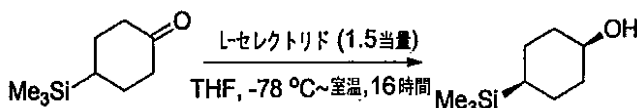
40

【0 6 2 5】

工程 3: シス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノール

【0 6 2 6】

【化 1 4 2】



50

【0627】

無水THF（200 mL）中のL-セレクトリド（165 mL、0.165 mol、1.5当量）の溶液に、 -78°C で無水THF（100 mL）中の4-（トリメチルシリル）シクロヘキサノン（20 g、0.11 mol、1.0当量）の溶液を一滴ずつ添加した。温度を3時間維持し、次いでこの反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いでこの混合物を 0°C に冷却し、その後水でクエンチした。得られた混合物を室温まで温め、次いで水酸化ナトリウム水溶液（80 mL、3 M）、続いて過酸化水素（80 mL、30%）を添加した。3時間攪拌した後、この混合物をEtOAc（300 mL $\times$ 3）で抽出し、合わせた有機層を、 H_2O およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残留物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc = 10 : 1）で精製して、生成物シス-4-（トリメチルシリル）シクロヘキサノールを白色の固体として得た（10.0 g、51%収量）。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ : 4.05（s, 1H）, 1.75（bs, 2H）, 1.58-1.43（m, 7H）, 0.55（bs, 1H）, 0.00（s, 9H）。

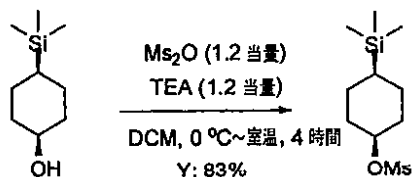
10

【0628】

工程4：シス-4-（トリメチルシリル）シクロヘキシルメタンスルホネート

【0629】

【化143】



20

【0630】

DCM（10 mL）中のシス-4-（トリメチルシリル）シクロヘキサノール（344 mg、2.0 mmol、1.0当量）および Et_3N （242 mg、2.4 mmol、1.2当量）の溶液に Ms_2O （418 mg、2.4 mmol、1.2当量）を 0°C で添加した。得られた溶液をそのまま室温まで温め、4時間攪拌した。次いでこの混合物をDCM（30 mL）で希釈し、ブライン（10 mL $\times$ 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、未精製の生成物シス-4-（トリメチルシリル）シクロヘキシルメタンスルホネートを黄色の油として得て（415 mg、83%収量）、これをそれ以上精製しないで次の工程で使用した。LCMS： m/z 251.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

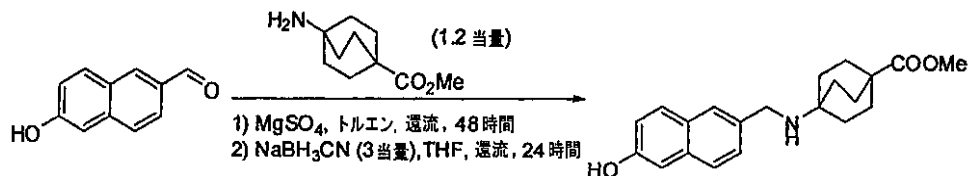
30

【0631】

工程5：メチル4-（（6-ヒドロキシナフタレン-2-イル）メチルアミノ）ビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキシレート

【0632】

【化144】



40

【0633】

6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド（520 mg、3.02 mmol、1.0当量）およびメチル4-アミノビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキシレート（663 mg、3.62 mmol、1.2当量）を、トルエン（100 mL）に溶解させた。この溶液に MgSO_4 （72 mg、0.60 mmol、0.2当量）を添加し、48時間還流した。溶媒を真空中で除去した。残留物をTHF（150 mL）に溶解させ、そこに NaBH_3CN （571 mg、9.06 mmol、3.0当量）を添加した。この混合物を24時間還流した。次いで溶媒を真空中で除去し、残留物を水（50 mL）で希釈し、

50

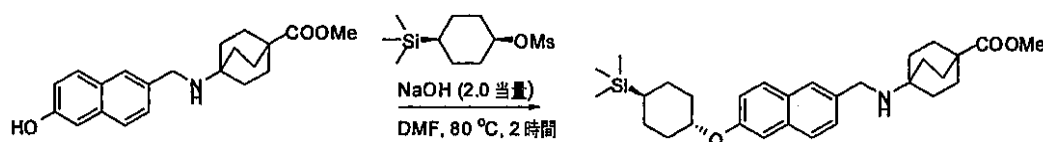
EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (70 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機相を真空中で濃縮し、メチル 4-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートと黄色の固体として得た (819 mg、80% 収量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 12H); ESI-MS (M+H)⁺: 340.2。

【0634】

工程 6: メチル 4-((6-(トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【0635】

【化145】



【0636】

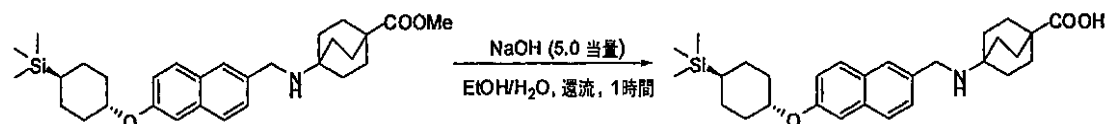
DMF (2 mL) 中のメチル 4-((6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート (339 mg、1.0 mmol、1.0 当量)、シス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシルメタンスルホネート (500 mg、2.0 mmol、2.0 当量) および NaOH (80 mg、2.0 mmol、2.0 当量) の混合物を 80 °C に加熱し、2 時間攪拌した。次いで反応混合物を H₂O (5 mL) で希釈し、pH を希 HCl で 6 に調節した。得られた混合物を分取用 HPLC (移動相として 0.05% TFA を含む MeOH/H₂O; 20% から 95%) で精製し、169 mg (34% 収量) のメチル 4-((6-(トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレートを淡黄色の油として得た。LCMS: m/z 494.3 [M+H]⁺。

【0637】

工程 7: 4-((6-(トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0638】

【化146】



【0639】

混合された溶媒 (EtOH/H₂O = 5:1、6 mL) 中のメチル 4-((6-(トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート (169 mg、0.34 mmol、1.0 当量) の溶液に、NaOH (68 mg、1.7 mmol、5.0 当量) を添加した。得られた溶液を 1 時間加熱還流した。室温に冷却した後、この混合物の pH を 6.0 に調節し、分取用 HPLC (移動相として 10 mM の NH₄HCO₃ を含む MeOH/H₂O; 20% から 95%) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (105 mg、67% 収量)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.76-7.70 (m, 3H), 7

10

20

30

40

50

.42 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 8H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.34-1.25 (m, 4H), 0.56-0.52 (m, 1H), 0.01 (s, 9); LCMS m/z 480.3 $[M+H]^+$.

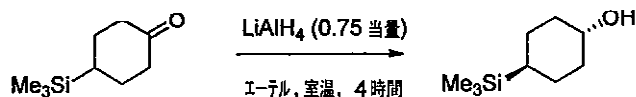
【0640】

実施例78：4-((6-((シス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

工程1：トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノール

【0641】

【化147】



【0642】

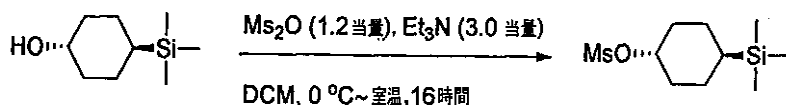
500 ml の丸底フラスコに $LiAlH_4$ (1.8 g、50 mmol、0.75 当量) および無水エーテル (150 mL) を入れた。この混合物に、エーテル (75 mL) 中の 4-(トリメチルシリル)シクロヘキサノン (11.3 g、66 mmol、1.0 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。添加後、この混合物を室温で4時間攪拌した；次いで希塩酸 (2 M) を用いて反応を慎重に止めた。水層をエーテル (3×250 mL) で抽出し、合わせたエーテル溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エーテルを減圧下で除去し、残留物を得て、これをカラムクロマトグラム (石油エーテル/ $EtOAc = 10:1$) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (9.2 g、45% 収量)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.58-3.52 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 5H), 0.50-0.42 (m, 1H), 0.00 (s, 9H)。

【0643】

工程2：トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシルメタンスルホネート

【0644】

【化148】



【0645】

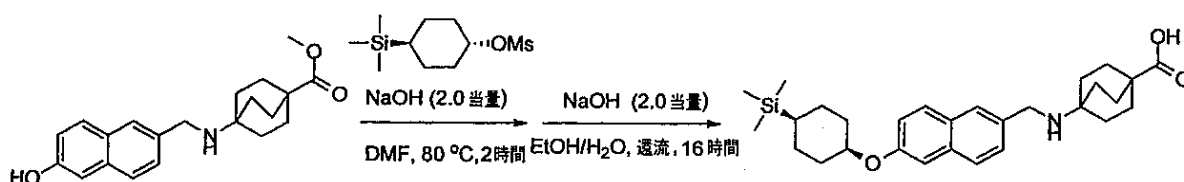
実施例77の工程4 (シス類似体) と同じ条件に従って、表題の化合物を黄色の油として得た (350 mg、20% 収量)。LCMS: m/z 251.1 $[M+H]^+$ 。

【0646】

工程3：4-((6-((シス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0647】

【化149】



【0648】

10

20

30

40

50

トランス-4-(トリメチルシリル)シクロヘキシルメタンスルホネートを使用し、実施例77の工程6～7(トランス類似体)と同じ置換および加水分解条件に従って、表題の化合物を白色の固体として得た(10mg、53%収量)。LCMS m/z 480.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , CD_3OD) δ : 7.86-7.80 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.15 (bs, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 12H), 1.66-1.61 (m, 6H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.01 (s, 9)。

【0649】

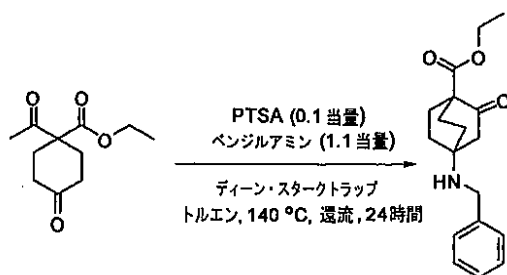
実施例80: 4-((6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)-2-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

10

工程1: エチル4-(ベンジルアミノ)-2-オキソビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【0650】

【化150】



20

【0651】

エチル1-アセチル-4-オキソシクロヘキサノカルボキシレート(4.3g、20.0mmol、1.0当量)、PTSA(350mg、2.0mmol、0.1当量)およびベンジルアミン(2.4g、22.0mmol、1.1当量)を、トルエン(250mL)に溶解させた。この混合物をディーン・スタークトラップで24時間加熱還流した。この混合物を H_2O (500mL)で希釈し、EtOAc(500mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、未精製の生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1)で精製し、続いて石油エーテルおよびEtOAcから再結晶させ、表題の化合物を黄色の固体として得た(1.3g、Y:20%)。LCMS m/z 302.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.68 (bs, 1H), 7.35 (bs, 5H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

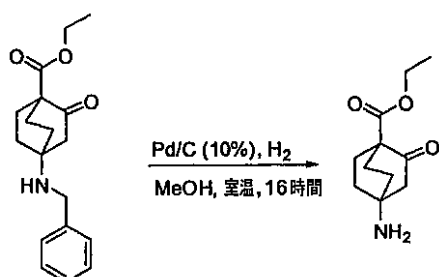
30

【0652】

工程2: エチル4-アミノ-2-オキソビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【0653】

【化151】



40

【0654】

50

MeOH (10 mL) 中のエチル 4-(ベンジルアミノ)-2-オキソビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート (500 mg, 1.66 mmol, 1.0 当量) の溶液を N₂ で 3 回パージした。Pd/C (50 mg, 10% w/w) を添加し、この混合物を H₂ で 2 回パージした。得られた混合物を室温で H₂ バルーン下で 16 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、表題の化合物を白色の固体として得た (280 mg, 80%)。LCMS m/z 212.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (bs, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (bs, 2H), 2.15-1.89 (m, 8H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

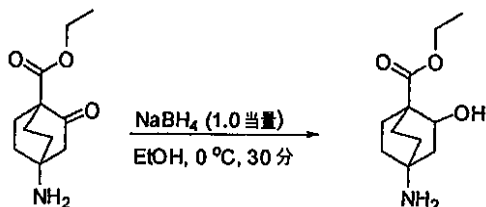
【0655】

工程 3: エチル 4-アミノ-2-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

10

【0656】

【化152】



【0657】

20

EtOH (10 mL) 中のエチル 4-アミノ-2-オキソビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート (200 mg, 0.47 mmol, 1.0 当量) および NaBH₄ (18 mg, 0.47 mmol, 1.0 当量) の混合物を 0°C で 30 分攪拌した。次いで反応を水 (5 mL) で止め、EtOAc (8 mL × 3) で抽出した。有機相を真空中で濃縮し、表題の化合物を白色の固体として得て (163 mg, 41% 収量)、これをそれ以上精製しないで次の工程で使用した。LCMS m/z 214.1 [M+H]⁺。

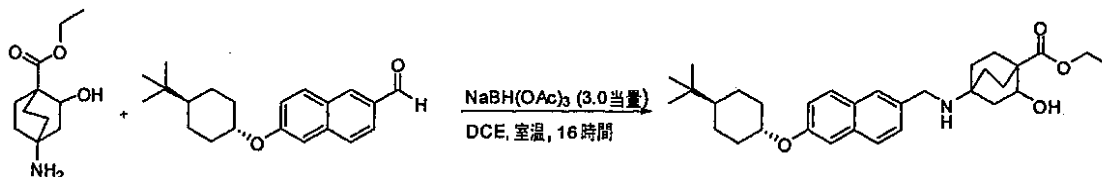
【0658】

工程 4: エチル 4-(6-(4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)ナフタレン-2-イル)メチルアミノ)-2-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

30

【0659】

【化153】



【0660】

40

DCE (5 mL) 中のエチル 4-アミノ-2-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート (163 mg, 0.77 mmol, 1.0 当量)、6-(4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-2-ナフトアルデヒド (239 mg, 0.77 mmol, 1.0 当量) および AcOH (139 mg, 2.31 mmol, 3.0 当量) の混合物を 30 分加熱還流した。室温に冷却した後、NaBH(OAc)₃ (490 mg, 2.31 mmol, 3.0 当量) を添加し、この混合物を室温でさらに 16 時間攪拌した。次いで反応を水 (5 mL) で止め、DCM (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮し、残留物を分取用 HPLC (MeOH/H₂O, 30% から 95%, 0.05% TFA 含有) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (169 mg, 35% 収量)。LCMS m/z 508.3 [M+1]⁺。

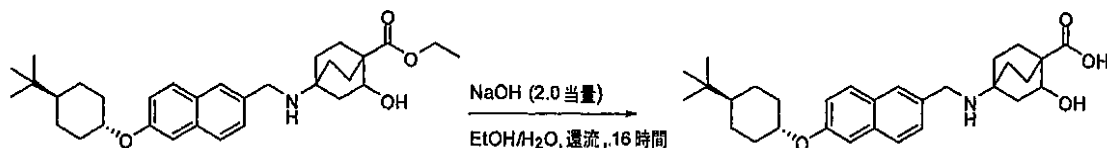
【0661】

50

工程 5 : 4 - ((6 - (トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチルアミノ) - 2 - ヒドロキシビスクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸

【 0 6 6 2 】

【 化 1 5 4 】



10

【 0 6 6 3 】

混合された溶媒 (E t O H / H ₂ O = 4 : 1 、 5 m L) 中のエチル 4 - ((6 - (トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチルアミノ) - 2 - ヒドロキシビスクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレート (1 6 9 m g 、 0 . 3 3 m m o l 、 1 . 0 当量) の混合物に N a O H (2 6 m g 、 0 . 6 6 m m o l 、 2 . 0 当量) を添加し、結果得られた混合物を 1 6 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物の p H を希 H C l 水溶液 (2 M) で 6 に調節した。得られた懸濁液をろ過し、ろ液を分取用 H P L C (M e O H / H ₂ O 、 3 0 % から 9 5 % 、 0 . 0 5 % T F A 含有) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (8 4 m g 、 5 2 % 収量) 。 LCMS m / z 480.3 [M + 1] ⁺ ; ¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d ₆) δ : 7.82-7.76 (m , 3 H) , 7.48 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 7.35 (d , J = 2.4 H z , 1 H) , 7.13 (d d , J = 8.8 , 2.4 H z , 1 H) , 4.37-4.36 (m , 1 H) , 4.10-4.08 (m , 1 H) , 3.96 (s , 2 H) , 2.21-2.11 (m , 4 H) , 1.83-1.55 (m , 10 H) , 1.36-1.07 (m , 5 H) , 0.88 (s , 9 H) 。

20

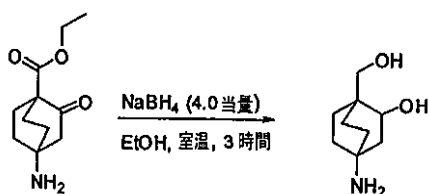
【 0 6 6 4 】

実施例 8 1 : 4 - ((6 - (トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - オール

工程 1 : 4 - アミノ - 1 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - オール

【 0 6 6 5 】

【 化 1 5 5 】



30

【 0 6 6 6 】

E t O H (1 0 m L) 中のエチル 4 - アミノ - 2 - オキソビスクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l 、 1 . 0 当量) の混合物に N a B H ₄ (7 1 m g 、 1 . 8 8 m m o l 、 4 . 0 当量) を 0 ° C で添加し、結果得られた混合物を 3 0 分撹拌した。次いで反応を水 (5 m L) で止め、 E t O A c (3 × 8 m L) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、表題の化合物を白色の固体として得て (1 3 0 m g 、 5 6 % 収量) 、これをそれ以上精製しないで次の工程に使用した。 LCMS m / z 172.1 [M + H] ⁺ 。

40

【 0 6 6 7 】

工程 2 : 4 - ((6 - (トランス - 4 - t e r t - ブチルシクロヘキシルオキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - オール

【 0 6 6 8 】

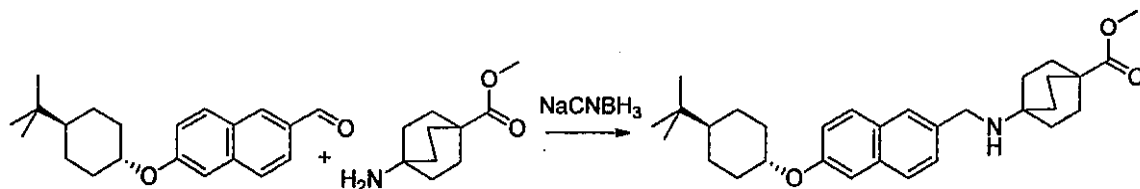
50

DCM (5 mL) 中の 4-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)ピシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-オール (130 mg、0. 76 mmol、1. 0 当量)、6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-2-ナフトアルデヒド (235 mg、0. 76 mmol、1. 0 当量) および HOAc (137 mg、2. 28 mmol、3. 0 当量) の混合物を 30 分加熱還流した。室温に冷却した後、NaBH(OAc)₃ (483 mg、2. 28 mmol、3. 0 当量) を添加し、この混合物をさらに 16 時間室温で攪拌した。次いで反応を水 (5 mL) でクエンチし、DCM (3×5 mL) で抽出した。有機相を真空中で濃縮し、分取用 HPLC (MeOH/H₂O、30% から 95%、0. 05% TFA 含有) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (39 mg、14% 収量)。LCMS m/z 466.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.70 (bs, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.18 (bs, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.21-2.19 (m, 3H), 1.84-1.08 (m, 16H), 0.88 (s, 9H)。

実施例 82: 4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ピシクロ [2, 2, 2] オクタン-1-カルボン酸

工程 1: 4- { [6- (トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ) -
ナフタレン-2-イルメチル] -アミノ} -ビスシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カル
ボン酸メチルエステル

【化 1 5 7】



エタノール（2 mL、30 mmol）中の6-（4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ）-ナフタレン-2-カルバルデヒド（238 mg、0.767 mmol）（W02011/017561A1）およびメチル4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート（168 mg、0.767 mmol）（プライム・オーガニクス（Prime Organics））の溶液を2時間加熱還流した。黄色の溶液を室温に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（57.8 mg、0.920 mmol）を添加し、3日加熱還流した。この混合物を冷却し、濃縮した。固体をNaHCO₃水溶液およびEtOAcに懸濁し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。MeOH/DCMを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、生成物として固体を得た（217 mg、59%収量）。LCMS：Rt=1.69分 m/z 478.30 [M+1]。¹H NMR（400 MHz, CHLOROFORM-d）δ p

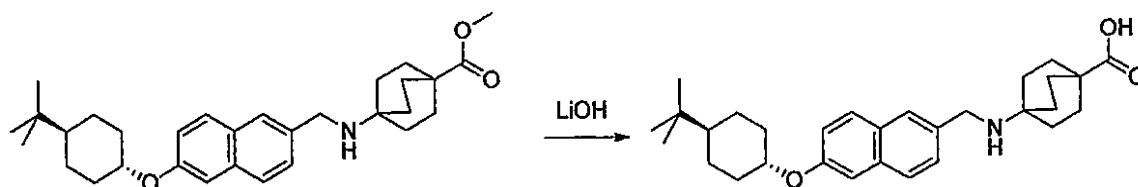
pm 0.88 - 0.95 (m, 9 H) 1.02 - 1.35 (m, 9 H) 1.35 - 1.54 (m, 2 H) 1.60 - 1.73 (m, 6 H) 1.75 - 1.87 (m, 6 H) 1.90 (d, J=12.99 Hz, 2 H) 2.27 (d, J=11.67 Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.85 (s, 2 H) 4.17 - 4.35 (m, 1 H) 7.02 - 7.17 (m, 2 H) 7.39 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.61 - 7.78 (m, 3 H)。

【0673】

工程2：4-((6-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【0674】

【化158】



【0675】

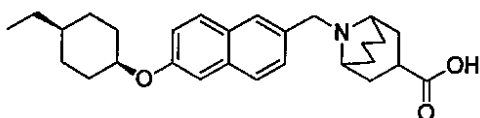
水(2 mL、4 mmol)中の2 M水酸化リチウム一水和物を、テトラヒドロフラン(2 mL、20 mmol)およびメタノール(1 mL、20 mmol)中の4-{[6-(トランス-4-tert-ブチルシクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-アミノ}-ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルエステル(217 mg、0.454 mmol)の溶液に添加した。この混合物を70℃で一晩攪拌した。溶媒を濃縮した。残留物をDMSOに溶解させ、TFA(200 μL)を添加して可溶化した。分取用HPLCで精製して、生成物を得た(135 mg、64%)。HPLC(100%, RT=1.483分)、LCMS(100%, RT=1.64分, m/z=464.30)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.94 (s, 9 H) 1.03 - 1.56 (m, 5 H) 1.94 (d, J=14.56 Hz, 2 H) 2.03 (d, J=7.03 Hz, 12 H) 2.29 (d, J=11.23 Hz, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 4.33 - 4.46 (m, 1 H) 7.19 (d, J=11.36 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.49 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H)。

【0676】

実施例83：9-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0677】

【化159】



【0678】

THF(0.6 mL)中の9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステルHCl塩(26 mg、0.12 mmol)および6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド(28 mg、0.10 mmol)の混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(30 mg、0.14 mmol)を添加した。反応溶液をマイクロ波での刺激で100℃で20分加熱した。上記の混合物に水(0.5 mL、2 mmol)およびMeOH(0.8 mL)中の3 MのNaOHを添加した。これをマイクロ波での刺激で100℃で10分加熱した。1 NのHClで中和し、ろ過し、HPLC(TFA法)で精製し、凍結乾燥後に望ましい酸を白色の粉末として収集した(30 mg、2段階で収量54%)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.00 (br. s., 1H), 7.78 - 7.90 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.29 (d, J=

10

20

30

40

50

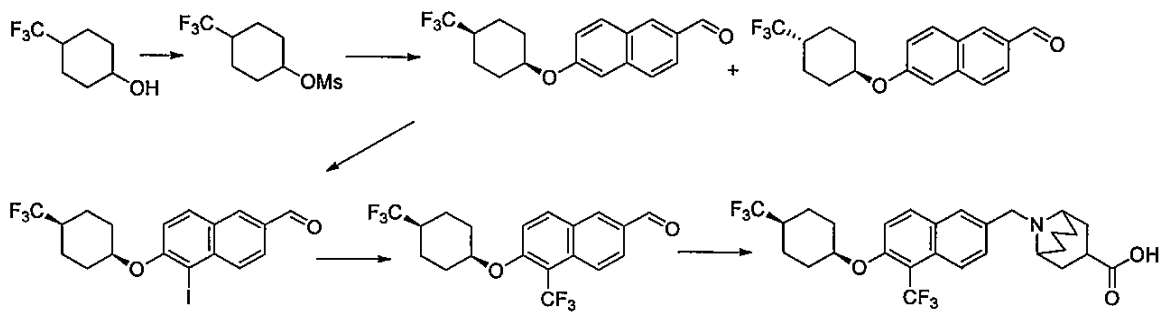
2.01 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.38, 8.91 Hz, 1H), 4.52 - 4.78 (m, 3H), 3.58 - 3.70 (m, 2H), 3.35 - 3.47 (m, 1H), 2.47 - 2.69 (m, 2H), 1.82 - 2.35 (m, 9H), 1.24 - 1.79 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 436.1 [M+H]⁺.

【0679】

実施例 84: 9-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0680】

【化160】

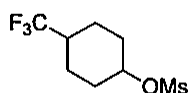


【0681】

工程 1: 4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルメタンスルホネート

【0682】

【化161】



【0683】

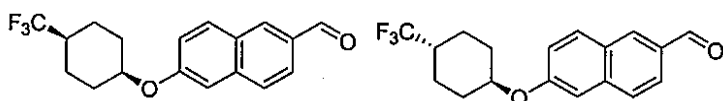
塩化メチレン (300.0 mL) 中の 4-トリフルオロメチルシクロヘキサノール (20.0 g, 119 mmol、シス/トランスの混合物、約 20/80、ユーケミカルズ (Youchemicals))、およびトリエチルアミン (22 mL, 155 mmol) の溶液に塩化メタンスルホニル (12 mL, 155 mmol) を 0 °C で一滴ずつ添加した。白色の沈殿物が形成された。反応混合物を 0 °C から室温まで一晩で撹拌した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、クエン酸 (水中 5%)、炭酸水素ナトリウム水溶液、および水で洗浄し、硫酸塩上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、凍結乾燥器で一晩乾燥させ、収集し、表題の化合物を白色の固体として得た (23.9 g, 82%、シスおよびトランスの混合物、比率は NMR に基づき約 20/80); ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.50 - 5.13 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.94 - 2.37 (m, 4H), 1.35 - 1.91 (m, 5H)。

【0684】

工程 2: 6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドおよび 6-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0685】

【化162】



【0686】

N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の 6-ヒドロキシナフタレン-2-

10

20

30

40

50

カルバルデヒド（4.0 g、23 mmol）および炭酸セシウム（15.14 g、46 mmol）の混合物にメタンスルホン酸4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルエステル（11 g、46 mmol）を2部に分けて添加した（2番目の分は、4時間加熱後に添加した）。得られた混合物を85℃で一晩加熱した。酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。次いで未精製の混合物をイスコ（ISCO）カラムクロマトグラフィー（0%から30%の酢酸エチル／ヘプタンの勾配）で精製し、2種の異性体を得た（2.95 g、39%のシス異性体、および1.23 g、16%のトランス異性体）。シス異性体：LCMS：RT 2.01、MH⁺ 323.1、¹H NMR（400 MHz, CHLOROFORM-d）δ 10.10（s, 1H），8.26（s, 1H），7.93（d, J = 8.78 Hz, 2H），7.78（d, J = 8.53 Hz, 1H），7.25 - 7.30（m, 1H），7.20（d, J = 2.01 Hz, 1H），4.76 - 4.86（m, 1H），2.28（d, J = 14.81 Hz, 2H），2.07 - 2.22（m, 1H），1.75 - 1.92（m, 4H），1.61 - 1.72（m, 2H）；トランス異性体：LCMS：RT 2.00分；MH⁺ 323.1；¹H NMR（400 MHz, CHLOROFORM-d）δ 10.10（s, 1H），8.26（s, 1H），7.86 - 7.97（m, 2H），7.79（d, J = 8.53 Hz, 1H），7.14 - 7.24（m, 2H），4.32 - 4.50（m, 1H），2.37（d, J = 5.77 Hz, 2H），2.12（d, J = 6.02 Hz, 3H），1.47 - 1.58（m, 4H）。

10

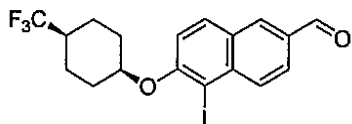
【0687】

工程3：5-ヨード-6-（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトアルデヒド

【0688】

20

【化163】



【0689】

塩化メチレン（60 mL）中の6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトアルデヒド（3.0 g、9.31 mmol）および塩化ジルコニウム（0.30 g、1.86 mmol）の混合物にN-ヨードスクシンイミド（2.51 g、11.2 mmol）を添加した。次いでこの反応液を室温で一晩攪拌した。LC-MSから完全な変換と望ましい生成物の形成が示された。チオ硫酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルで後処理し、有機抽出物を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物をメタノールから再結晶させ、表題の化合物を淡黄色の固体として得た（4.06 g、97%）。LCMS：RT：2.18分、MH⁺ 449.0；¹H NMR（400 MHz, CHLOROFORM-d）δ 10.15（s, 1H），8.20 - 8.31（m, 2H），7.92 - 8.02（m, 2H），7.24（d, J = 9.04 Hz, 1H），4.94（br. s., 1H），1.98 - 2.30（m, 5H），1.76 - 1.89（m, 2H），1.64（t, J = 14.06 Hz, 2H）。

30

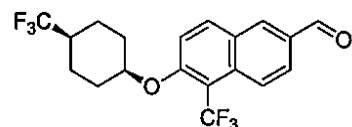
【0690】

工程4：5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトアルデヒド

40

【0691】

【化164】



【0692】

WO 2006/057869（参照によりその全体が開示に組み入れられる）でAicher、Thomas. D. らにより報告された手法に従って、N,N-ジメチルホルムアミド（40 mL）中の5-ヨード-6-（シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトアルデヒド（3.0 g、9.31 mmol）および塩化ジルコニウム（0.30 g、1.86 mmol）の混合物にN-ヨードスクシンイミド（2.51 g、11.2 mmol）を添加した。次いでこの反応液を室温で一晩攪拌した。LC-MSから完全な変換と望ましい生成物の形成が示された。チオ硫酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルで後処理し、有機抽出物を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。生成物をメタノールから再結晶させ、表題の化合物を淡黄色の固体として得た（4.06 g、97%）。

50

シルオキシ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド (4.0 g、8.9 mmol)、ヘキサメチルホスホルアミド (7.8 mL、44.6 mmol) の溶液を Ar で脱気した。これに、ヨウ化銅 (I) (3.06 g、16.1 mmol) およびメチルフルオロスルホニルジフルオロアセテート (5.8 mL、44.6 mmol) を添加し、この反応液をアルゴン雰囲気下で 85 °C で攪拌した。5 時間攪拌した後、LCMS から、出発原料が残っておらず望ましい生成物が形成されたことが示された。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した (5 回)。次いで有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。次いでメタノールから固体を結晶化し、生成物を白色の粉末として得た (1.88 g、54%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.07 (d, J = 13.55 Hz, 2H), 1.53 - 1.85 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 391.10.

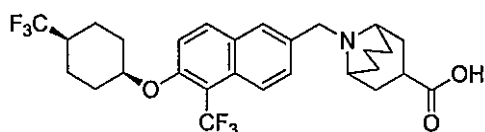
10

【0693】

工程 5: 9 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - カルボン酸

【0694】

【化165】



20

【0695】

1, 2 - ジクロロエタン (2.00 mL) 中の 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (アドバンスト・ケムブロックス (Advanced Chemblocks)、63 mg、0.29 mmol) およびトリエチルアミン (34 μL、0.24 mmol) の混合物を室温で 20 分攪拌した。次いで 5 - トリフルオロメチル - 6 - ((シス - 4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルオキシ) - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド (80.0 mg、0.20 mmol) を添加した。次いでこの反応液を 50 °C で 1 時間攪拌し、冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (70 mg、0.33 mmol) を添加し、この反応液を室温で一晩攪拌した。LCMS から、メチル 9 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - カルボキシレート の形成が示した (RT は 1.56 分; MH+ 558.3)。酢酸エチルおよびブラインで後処理し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。次いで粗生成物をテトラヒドロフラン (3.0 mL) に溶解させ、水 (2.0 mL、2.0 mmol) 中の 1.0 M 水酸化リチウムを添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。濃 HCl で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、粗生成物を HPLC で精製し、表題の化合物を白色の粉末として得た (49 mg、TFA 塩)。LCMS: RT 1.47 分; MH+ 544.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (br. s., 1H), 8.09 - 8.30 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.56 - 4.79 (m, 2H), 3.53 (d, J = 15.56 Hz, 2H), 3.13 - 3.32 (m, 1H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 1.85 - 2.28 (m, 8H), 1.50 - 1.82 (m, 8H)。

30

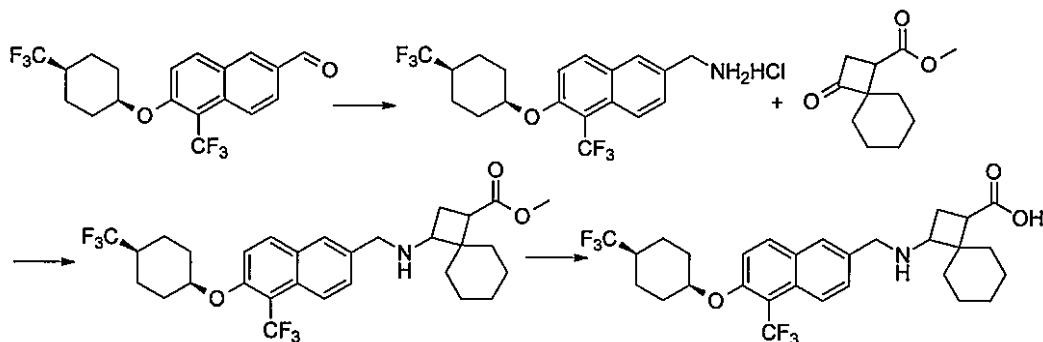
40

【0696】

実施例 85: 3 - (((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) アミノ) スピロ [3.5] ノナン - 1 - カルボン酸

【0697】

【化 1 6 6】



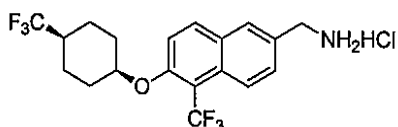
10

【0 6 9 8】

工程 1：(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メタンアミン塩酸塩

【0 6 9 9】

【化 1 6 7】



20

【0 7 0 0】

300 mL のエタノール中の 5-トリフルオロメチル-6-((シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-カルバルデヒド (5.6 g、14.3 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (1.5 g、21.5 mmol) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。この混合物に濃 HCl (3 mL) および Pd/C (10%、湿潤、1 g) を添加した。この混合物を、室温で、5 kgf/cm² の圧力で 8 時間水素化し、ろ過した。ろ液を濃縮して、残留物を得て、これを 20 mL の水で洗浄し、表題の化合物を淡黄色の固体として得た (5.0 g、収量：82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (br s, 3H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07-8.06 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 6H); ESI-MS (M-NH₂): 375.1。

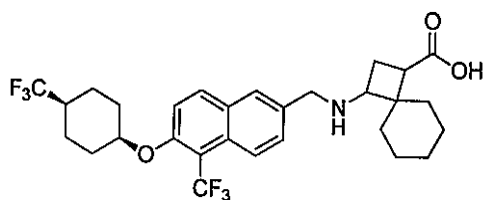
30

【0 7 0 1】

工程 2：3-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)スピロ[3.5]ノナン-1-カルボン酸

【0 7 0 2】

【化 1 6 8】



40

【0 7 0 3】

テトラヒドロフラン (2.0 mL) 中の (5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メタンアミン (80 mg、0.20 mmol) および 3-オキソスピロ[3.5]ノナン-1-カルボン酸メチルエステル (60 mg、0.31 mmol) の混合物に、酢酸 (0.02 mL、0.41 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (87 mg、0.

50

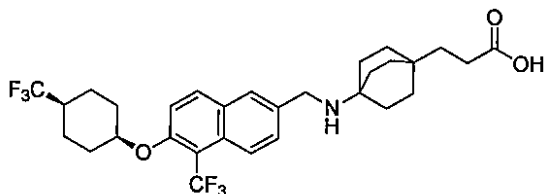
41 mmol) およびチタンテトライソプロポキシド (116 mg、0.41 mmol) を添加し、この反応液をマイクロ波で100℃で20分加熱した。LCMSから望ましいエステルであるメチル3-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)スピロ[3.5]ノナン-1-カルボキシレートが示された(RTは1.66分、MH+572.3)。酢酸エチルおよびブラインで後処理し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。次いで得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(1.0 mL)およびメタノール(1.0 mL)に溶解させ、水(1.0 mL、3.0 mmol)中の3.0 Mの水酸化ナトリウムで処置し、マイクロ波で100℃で10分加熱し、2 NのHClで酸性化し、有機相を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をHPLCで精製し、表題の化合物を白色の粉末として得た(15 mg)。LCMS: RT 1.57分; MH+558.3; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.88, 9.16 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.23 - 4.43 (m, 2H), 3.39 (t, J = 8.41 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 8.53 Hz, 1H), 2.06 - 2.46 (m, 6H), 1.15 - 1.91 (m, 15H)。

【0704】

実施例86: 3-(4-{[5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-アミノ}-ビシクロ[2.2.2]オクター-1-イル)-プロピオン酸

【0705】

【化169】



【0706】

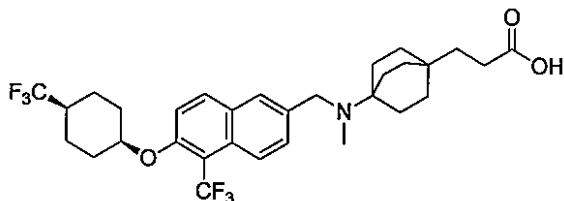
表題の化合物を実施例84に関して説明した手法に従ってメチル3-(4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパノアートおよび5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-カルバルデヒドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (br. s., 2H), 8.22 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 8.04 - 8.16 (m, 2H), 7.64 - 7.76 (m, 2H), 5.10 (br. s., 1H), 4.15 - 4.30 (m, 2H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.10 - 2.19 (m, 2H), 1.98 - 2.09 (m, 2H), 1.79 - 1.93 (m, 6H), 1.57 - 1.78 (m, 6H), 1.44 - 1.55 (m, 6H), 1.33 - 1.43 (m, 2H); ESI/MH+ 572.3。

【0707】

実施例87: 3-(4-(メチル(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)プロパン酸

【0708】

【化170】



【0709】

水(1.5 mL、2.0 mmol)およびメタノール(0.5 mL、10 mmol)

10

20

30

40

50

）中の 37%ホルムアルデヒド中の 3-（4- { [5-トリフルオロメチル-6-（4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ）-ナフタレン-2-イルメチル] -アミノ } -ビシクロ [2. 2. 2] オクタ-1-イル）-プロピオン酸（35.0 mg、0.06 mmol）および酢酸（0.1 mL、2 mmol）の混合物を 50℃で 1 時間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（26 mg、0.12 mmol）を添加した。次いでこの反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を HPLC で精製し、表題の化合物を白色の粉末として得た（24 mg）。LCMS：RT 1.52 分；MH+586.3；¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.24 - 8.32（m，1H），8.12 - 8.19（m，1H），8.05（d，J = 1.51 Hz，1H），7.54 - 7.69（m，2H），5.03（br. S.，1H），4.89（br. S.，1H），3.99（d，J = 13.05 Hz，1H），2.67（s，3H），1.95 - 2.38（m，11H），1.62 - 1.91（m，12H），1.49 - 1.59（m，2H）。

10

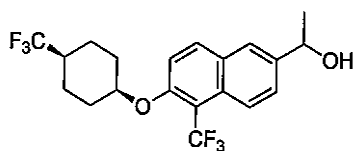
【0710】

実施例 88：9-1-（5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）エチル）-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

工程 1：1-（5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）-ナフタレン-2-イル）エタノール

【0711】

【化171】



20

【0712】

乾燥テトラヒドロフラン（50 mL）中の 5-トリフルオロメチル-6-（4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ）-ナフタレン-2-カルバルデヒド（3.0 g、7.7 mmol）の溶液に、-78℃、アルゴン下で、トルエン/THF（75/25 混合物）（8.2 mL、12 mmol）中の 1.4 M 臭化メチルマグネシウムを一滴ずつ添加した。-78℃で 1 時間攪拌した後、そのまま反応混合物を温めて、その少し後に飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をイスコ（0/100 から 60/40 の EtOAc/ヘプタンの勾配）で精製して、表題の生成物を無色の油として得た（2.1 g）。LC-MS：RT 1.97 分；ESI：389.0（M-OH）および 429.0（M+Na）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.17（d，J = 9.04 Hz，1H），7.98 - 8.05（m，1H），7.89（s，1H），7.57 - 7.65（m，2H），5.31（d，J = 4.02 Hz，1H），5.06（br. S.，1H），4.77 - 4.96（m，1H），2.42（br. S.，1H），2.00 - 2.10（m，2H），1.57 - 1.80（m，6H），1.39（d，J = 6.53 Hz，3H）。

30

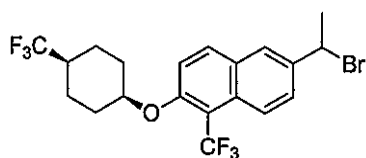
【0713】

工程 2：6-（1-ブロモエチル）-1-（トリフルオロメチル）-2-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン

40

【0714】

【化172】



【0715】

テトラヒドロフラン（20 mL）中の 1- [5-トリフルオロメチル-6-（4-トリ

50

フルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル]-エタノール (1.9 g、4.7 mmol) の溶液に塩化メチレン (4.7 mL、4.7 mmol) 中の 1.0 M 三臭化リンを添加した。この混合物を室温で 10 分撹拌した。この反応液を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。次いで有機層を乾燥させ、濃縮し、表題の生成物を無色の油として得て (2.1 g、LCMS に基づき約 30% の SM 含有)、これをそれ以上精製しないで次の工程に使用した。LCMS: RT 2.37 分; ESI: 389.0 (M-Br)。

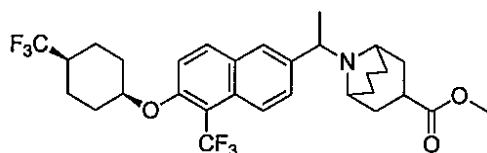
【0716】

工程 3: メチル 9-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボキシレート

10

【0717】

【化173】



【0718】

N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の炭酸カリウム (294 mg、2.13 mmol) および 9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (609 mg、2.77 mmol) の混合物に、DMF (5 mL) 中の 6-(1-ブromo-エチル)-1-トリフルオロメチル-2-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン (1.0 g、2.1 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。次いで有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をイスコ (EtOAc/ヘプタン、0/100 から 50/50 の勾配) で精製し、表題の生成物を白色の粉末として得た (555 mg)。LC-MS: RT 1.61 分、MH+572.1。

20

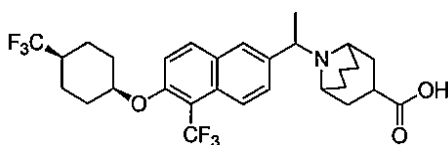
【0719】

工程 4: 9-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-オキシ)-ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

30

【0720】

【化174】



【0721】

メチル 9-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボキシレートを、テトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) に溶解させた。次いで 3.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL、6.0 mmol) を添加した。この反応液をマイクロ波で 100 °C で 10 分加熱した。次いで反応混合物を 2 N の HCl で中和した。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を HPLC で精製し、9-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-オキシ)-ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸を白色の粉末として得た。

40

50

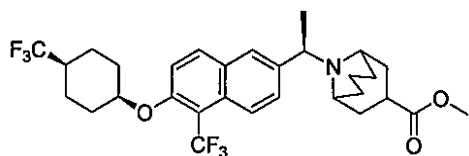
【0722】

実施例89：9-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

工程1：9-((R)-1-(5-トリフルオロメチル-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル)-エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル

【0723】

【化175】



10

【0724】

ラセミ体の9-{1-[5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル]-エチル}-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル(493mg、0.86mmol)をキラル分離(ロータス・セパレーションズ(Lotus Separations)による)に送った。その方法は以下の通り：IC(2×15cm)、25%メタノール(0.1%DEA)/CO₂、100bar;60ml/分、220nM;初期体積：1mL、20mg/mLメタノール。キラル分離後に2種の異性体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号1(161mg、HPLCに基づき純度>99%、ee>99%)を無作為にR-異性体と指定し、ピーク番号2(333mg、HPLCに基づき純度>99%、ee>99%)を無作為にS-異性体と指定した(この画分に存在する溶媒の残留物は後で次の工程からの回収率により確認された)。

20

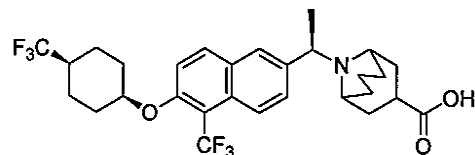
【0725】

工程2：9-((R)-1-(5-トリフルオロメチル-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル)-エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

30

【0726】

【化176】



【0727】

9-((R)-1-(5-トリフルオロメチル-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル)-エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル(161mg、0.282mmol、キラル中心を無作為にR-異性体と指定した)を、テトラヒドロフラン(2.0mL、25mmol)およびメタノール(0.5mL、10mmol)に溶解させた。次いで3.0Mの水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL、3.0mmol)を添加した。この反応液をマイクロ波で100℃で10分加熱した。次いで反応混合物を2NのHClで中和した。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をHPLCで精製し、表題の生成物を白色の粉末として得た(130mg、TFA塩)。LCMS：RT 1.51分;MH⁺558.0; ¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ 8.32(d,J=9.04Hz,1H),8.07-8.21(m,2H),7.79(d,J=9.29Hz,1H),7.61(d,J=9.29Hz,1H),4.97-5.27(m,2H),4.20(d,J=12.05Hz,1H),3.35-3.46(m,1H),3.09-3.22(m,1H

40

50

), 1.58 - 2.63 (m, 22H)。

【0728】

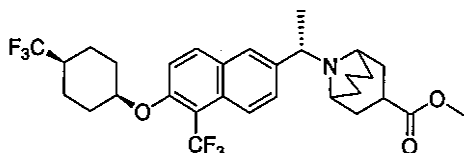
実施例90：9-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

工程1：9-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル

【0729】

【化177】

10



【0730】

ラセミ体の9-{1-[5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル]-エチル}-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル(493mg、0.86mmol)をキラル分離(ロータス・セパレーションズによる)に送った。その方法は以下の通り：IC(2×15cm)、25%メタノール(0.1%DEA)/CO₂、100bar；60ml/分、220nm；初期体積：1mL、20mg/mLメタノール。キラル分離後に2種の異性体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号1(161mg、HPLCに基づき純度>99%、ee>99%)を無作為にR-異性体と指定し、ピーク番号2(333mg、HPLCに基づき純度>99%、ee>99%)を無作為にS-異性体と指定した(この画分に存在する溶媒の残留物は後で次の工程からの回収率により確認された)。

20

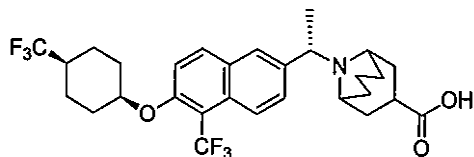
【0731】

工程2：9-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-オキシ)-ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

30

【0732】

【化178】



【0733】

9-{(S)-1-[5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル]エチル}-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル(333mg、0.582mmol、キラル中心を無作為にS-異性体と指定し、残留溶媒を有する可能性がある)を、テトラヒドロフラン(2.0mL)およびメタノール(1.0mL)に溶解させた。次いで3.0Mの水酸化ナトリウム水溶液(2.0mL、6.0mmol)を添加した。この反応液をマイクロ波で100℃で10分加熱した。次いで反応混合物を2NのHClで中和した。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をHPLCで精製し、望ましい生成物を白色の粉末として得た(152mg、TFA塩)。LCMS：RT 1.51分；MH⁺558.0；¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.97 - 5.28 (m, 2

40

50

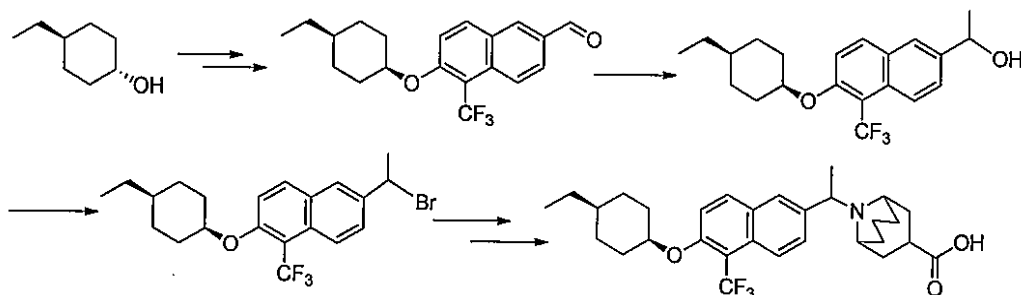
H), 4.20 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.33 - 3.46 (m, 1H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 1.58 - 2.63 (m, 22H)。

【0734】

実施例 91: 9-(1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0735】

【化179】



10

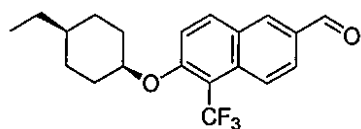
【0736】

工程 1: 6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアルデヒド

20

【0737】

【化180】



【0738】

表題の化合物を、5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドに関して説明された手法に従ってトランス-4-エチルシクロヘキサノールから調製した。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 10.13 (s, 1H), 8.23 - 8.39 (m, 2H), 8.09 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.86 (br. s, 1H), 2.02 - 2.18 (m, 2H), 1.54 - 1.71 (m, 4H), 1.39 - 1.53 (m, 2H), 1.22 - 1.38 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.15 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)⁺: 351.0。

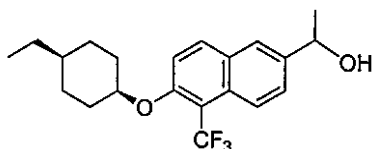
30

【0739】

工程 2: 1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エタノール

【0740】

【化181】



40

【0741】

乾燥テトラヒドロフラン (20 mL、200 mmol) 中の 6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-カルバルデヒド (0.90 g、2.56 mmol) の溶液に -78℃で (アセトン/ドライアイス槽) アルゴン下でトルエン/THF の 75/25 混合物 (2.7 mL、3.8 mmol) 中の 1.4 M の臭化メチルマグネシウムを一滴ずつ 10 分かけて添加した。 -78℃で 1 時間攪拌

50

した後、そのまま反応液を温め、その少し後に飽和塩化アンモニウムで反応を止め、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をイスコラムクロマトグラフィーで精製し（0/100から60/40のEtOAc/ヘプタン勾配）望ましい生成物を無色の油として得た（0.84g）。LC-MS：RT 2.23分；MH⁺は観察されず、349.1（M-OH）および389.0（M+Na）のみが観察された。

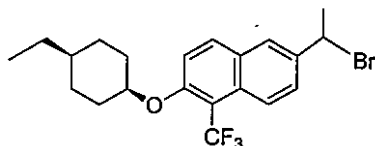
【0742】

工程3：6-（1-ブromoエチル）-2-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-1-（トリフルオロメチル）ナフタレン

【0743】

10

【化182】



【0744】

テトラヒドロフラン（5.0mL、62mmol）中の1-〔6-（シス-4-エチルシクロヘキシルオキシ）-5-トリフルオロメチルナフタレン-2-イル〕-エタノール（0.84g、1.1mmol）の溶液に塩化メチレン（1.15mL、1.15mmol）中の1.0Mの三臭化リンを添加した。この混合物を室温で5分攪拌した。この反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。次いで有機層を乾燥させ、濃縮し、表題の生成物を無色の油として得て（0.70g）、これをそれ以上精製しないで次の工程に使用した。LCMS：RT 2.62分；MH⁺は観察されなかった。349.0（M-Br）のみが観察された。

20

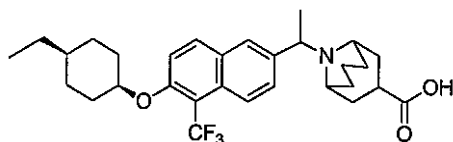
【0745】

工程4：9-（1-（6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）エチル）-9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-カルボン酸

【0746】

30

【化183】



【0747】

N,N-ジメチルホルムアミド（3.0mL、39mmol）中の炭酸カリウム（53.1mg、0.384mmol）および9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-カルボン酸メチルエステル（99.8mg、0.454mmol）の混合物にDMF（5mL）中の6-（1-ブromoエチル）-2-（4-エチルシクロヘキシルオキシ）-1-トリフルオロメチルナフタレン（0.15g、0.35mmol）の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルと飽和塩化ナトリウムとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をHPLCで精製し、メチル9-（1-（6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）エチル）-9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-カルボキシレート白色の粉末として得て（LC-MS：RT 1.78分、MH⁺532.1）、次いでこれをテトラヒドロフラン（2.0mL、25mmol）およびメタノール（1.0mL、25mmol）に溶解させた。3.0Mの水酸化ナトリウム水溶液（1.0mL、3.0mmol）を添加し、反応混合物をマ

40

50

マイクロ波で100℃で10分加熱した。酢酸エチルを添加し、この混合物を2NのHCl（水溶液）で中和した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。次いで粗生成物をHPLCで精製し、表題の生成物を白色の粉末として得た（52mg、TFA塩）。LC-MS：RT 1.67分、MH+518.1；¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.30（d，J = 9.04 Hz，1H），8.04 - 8.19（m，2H），7.77（d，J = 9.29 Hz，1H），7.58（d，J = 9.29 Hz，1H），5.00 - 5.28（m，1H），4.95（br. s.，1H），4.20（d，J = 12.05 Hz，1H），3.38（dd，J = 6.02，11.80 Hz，1H），3.17（d，J = 14.31 Hz，1H），2.29 - 2.62（m，3H），1.52 - 2.28（m，16H），1.23 - 1.51（m，5H），0.93（t，J = 7.15 Hz，3H）。

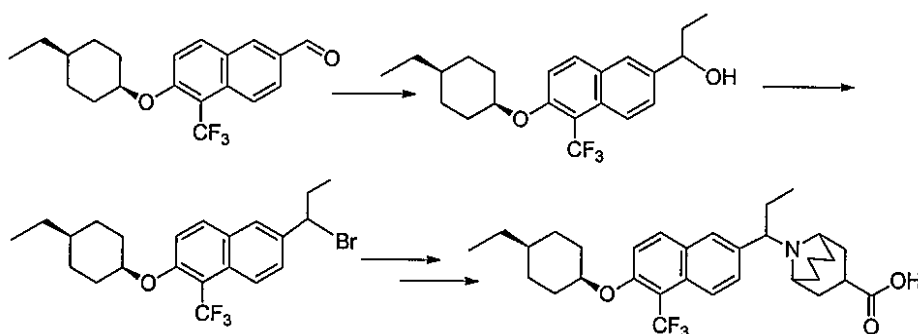
【0748】

10

実施例92：9-（1-（6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）プロピル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0749】

【化184】



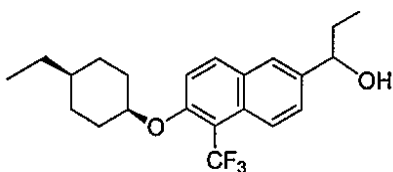
20

【0750】

工程1：1-（6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）-プロパン-1-オール

【0751】

【化185】



30

【0752】

乾燥テトラヒドロフラン（20mL、200mmol）中の6-（4-エチルシクロヘキシルオキシ）-5-トリフルオロメチルナフタレン-2-カルバルデヒド（1.0g、2.8mmol）の溶液に-78℃で（アセトン/ドライアイス槽）アルゴン下でエーテル（1.05mL、3.14mmol）中の3.0Mの臭化エチルマグネシウムを一滴ずつ添加した。-78℃で2時間攪拌した後、反応液をそのまま温めて、その少し後に飽和塩化アンモニウムで反応を止め、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をイソコラムクロマトグラフィーで精製し（0/100から60/40の酢酸エチル/ヘプタン勾配）、望ましい生成物を無色の油として得た（0.60g）。LC-MS：RT 2.37分；MH+は観察されず、363.0（M-OH）および403（M+Na）のみが観察された。

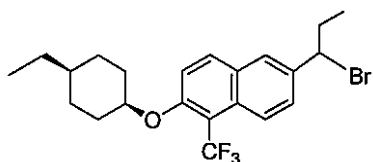
40

【0753】

工程2：6-（1-ブロモプロピル）-2-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-1-（トリフルオロメチル）ナフタレン

【0754】

【化 1 8 6】



【0 7 5 5】

表題の化合物を、化合物 6 - (1 - ブロモエチル) - 2 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 1 - (トリフルオロメチル) ナフタレンに関して説明された手法に従って調製した。この化合物をそれ以上精製しないで次の工程に使用した。

10

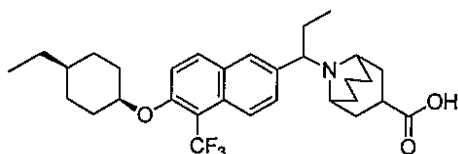
【0 7 5 6】

工程 3 : 9 - (1 - (6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1]

ノナン - 3 - カルボン酸

【0 7 5 7】

【化 1 8 7】



20

【0 7 5 8】

N, N - ジメチルホルムアミド (2. 0 mL、26 mmol) 中の炭酸カリウム (71. 7 mg、0. 52 mmol) および 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] - ノナン - 3 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (59. 5 mg、0. 27 mmol) の混合物に DMF (5 mL) 中の 6 - (1 - ブロモプロピル) - 2 - (4 - エチルシクロヘキシルオキシ) - 1 - トリフルオロメチルナフタレン (0. 10 g、0. 22 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS から望ましいエステルであるメチル 9 - (1 - (6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボキシレート

の形成が示された (RT は 1. 84 分、MH + 546. 1)。この混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を HPLC で精製し、望ましい中間体を無色の油として得て、次いでこれを、テトラヒドロフラン (1. 0 mL、12 mmol) およびメタノール (0. 5 mL、10 mmol) に溶解させ、3. 0 M の水酸化ナトリウム水溶液 (1. 0 mL、3. 0 mmol) で処置した。この反応液をマイクロ波で 100 °C で 10 分加熱した。反応液を冷却して、2 N の HCl で中和した。次いで有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を HPLC で精製し、表題の生成物を白色の粉末として得た (6 mg、TFA 塩)。LC-MS : RT 1.74 分、MH+532.1 ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.05 - 3.23 (m, 1H), 1.82 - 2.61 (m, 13H), 1.52 - 1.80 (m, 5H), 1.23 - 1.52 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。

30

40

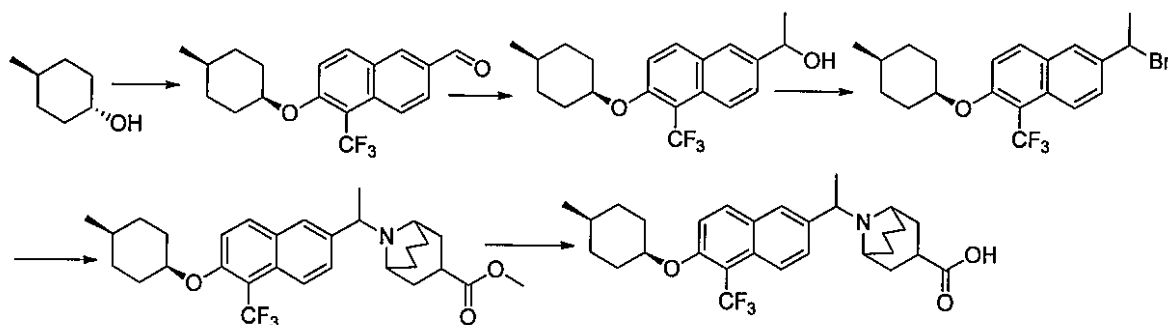
【0 7 5 9】

実施例 93 : 9 - (1 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【0 7 6 0】

50

【化 1 8 8】



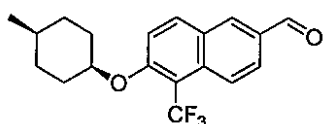
10

【0 7 6 1】

工程 1：6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアルデヒド

【0 7 6 2】

【化 1 8 9】



【0 7 6 3】

20

表題の化合物を、5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドに関して説明された手法に従ってトランス-4-メチルシクロヘキサ-1-オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.2 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 336.9。

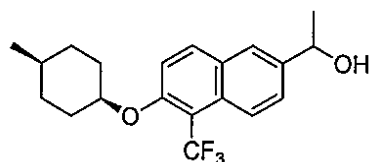
【0 7 6 4】

工程 2：1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エタノール

30

【0 7 6 5】

【化 1 9 0】



【0 7 6 6】

乾燥 THF (10 mL) 中の 6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアルデヒド (673 mg、2.00 mmol) の溶液に -78 °C で (アセトン/ドライアイス槽) N₂ 下で トルエン/THF (2.14 mL、3.00 mmol) 中の 1.4 M の MeMgBr 溶液を添加した。-78 °C で 40 分攪拌した後、氷冷した槽に切り替えて、0 °C で 30 分攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl で止めた、EtOAc で抽出した。有機相を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、アルコールを無色の油として得た (580 mg、収量 82%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.18 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.15 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.80 - 4.91 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 2H), 1.62 (t, J = 13.22 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 12.46 Hz, 3H), 1.22 - 1.53 (m, 5H), 0.90 (d, J = 6.04 Hz, 3H)。

40

50

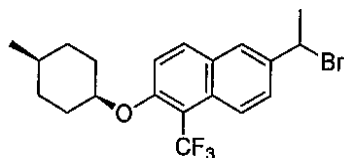
z, 3H) ; LCMS m/z 335.2 [M+H-H₂O]⁺。

【0767】

工程3：6-(1-ブromoエチル)-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレン

【0768】

【化191】



10

【0769】

THF中の1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エタノール(528mg、1.50mmol)の溶液に、N₂下で塩化メチレン中の1MのPBr₃を室温で添加した。反応混合物を室温で5分攪拌し、次いでEtOAcと水との間で分配した。有機相を乾燥させ、ろ過し、濃縮し、臭化物中間体を無色の油として得た。油状生成物をDMF(15mL)に溶解させて0.1M溶液にして、これをそのまま次の工程に直接使用した。

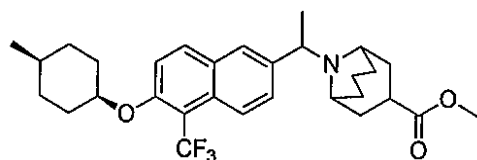
【0770】

工程4：メチル9-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート

20

【0771】

【化192】



【0772】

30

DMF(8mL、0.8mmol)中の0.1Mの6-(1-ブromoエチル)-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレンの溶液に、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル；HCl塩(228mg、1.04mmol)およびK₂CO₃(166mg、1.20mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcとブラインとの間で分配した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、望ましいエステルを無色の油として得た(235mg、収量57%)。LCMS m/z 518.3 [M+H]⁺。

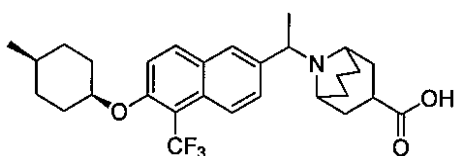
【0773】

工程5：9-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

40

【0774】

【化193】



【0775】

50

THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 中の上記エステル (235 mg、0.45 mmol) の溶液に、水 (0.3 mL、0.9 mmol) 中の 3 M の NaOH を添加した。反応混合物をマイクロ波での刺激で 100 °C で 10 分加熱した。1 N の HCl で中和し、HPLC (TFA 法) で精製し、凍結乾燥後に望ましい酸を白色の粉末として収集した (223 mg、収量 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. S., 1H), 4.18 (q, J = 6.19 Hz, 1H), 2.87 - 3.14 (m, 3H), 1.14 - 2.13 (m, 22H), 0.90 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 [M+H]⁺。

【0776】

10

実施例 94: 9-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー 1

ラセミ体の 9-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸を以下の方法により分取用 SFC で処理した: AS-H (2 × 15 cm); 15% エタノール (0.1% DEA) / CO₂、100 bar; 70 mL/分、220 nm; 注入体積: 0.5 mL、20 mg/mL エタノール。エナンチオマー 1: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.11 (br. S., 2H), 7.77 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00 - 5.28 (m, 1H), 4.94 (br. S., 1H), 4.18 (br. S., 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 3.06 - 3.23 (m, 1H), 1.82 - 2.64 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.69 (t, J = 13.30 Hz, 3H), 1.33 - 1.58 (m, 5H), 0.95 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 [M+H]⁺

20

実施例 95: 9-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー 2

ラセミ体の 9-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸を以下の方法により分取用 SFC で処理した: AS-H (2 × 15 cm); 15% エタノール (0.1% DEA) / CO₂、100 bar; 70 mL/分、220 nm; 注入体積: 0.5 mL、20 mg/mL エタノール。エナンチオマー 2: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.11 (br. S., 2H), 7.77 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00 - 5.27 (m, 1H), 4.94 (br. S., 1H), 4.18 (br. S., 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 3.06 - 3.22 (m, 1H), 1.82 - 2.65 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.62 - 1.74 (m, 3H), 1.32 - 1.59 (m, 5H), 0.95 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 [M+H]⁺

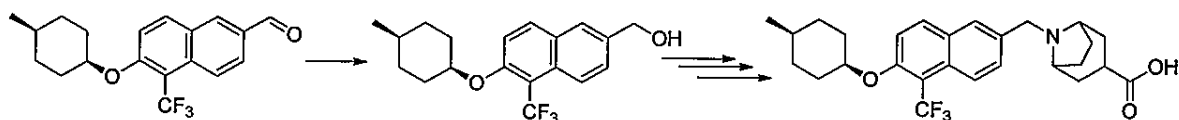
30

実施例 96: 8-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

40

【0777】

【化194】



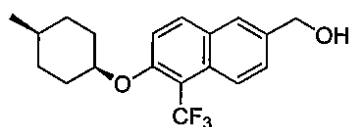
【0778】

工程 1: (6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メタノール

50

【0779】

【化195】



【0780】

メタノール（20 mL）中の6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）-2-ナフトアルデヒド（1.34 g、4.00 mmol）の混合物にNaBH₄（152 mg、4.02 mmol）を添加し、室温で30分攪拌し、LCMSで反応が完了したことを確認した。濃縮して溶媒の多くを除去し、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、望ましい生成物を白色の固体として得た。（1.34 g、収量99%）。¹H NMR（300 MHz, メタノール-d₄）δ 8.14（dd, J = 1.51, 9.06 Hz, 1H）, 8.04（d, J = 9.44 Hz, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.56（dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H）, 7.46（d, J = 9.06 Hz, 1H）, 4.88（br. s., 1H）, 4.76（s, 2H）, 1.99 - 2.13（m, 2H）, 1.61 - 1.78（m, 2H）, 1.43 - 1.58（m, 5H）, 0.97（d, J = 5.67 Hz, 3H）; LCMS m/z 321.1 [M+H-H₂O]⁺。

10

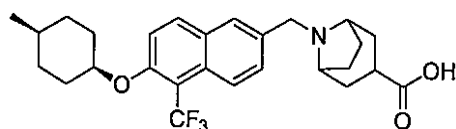
【0781】

工程2：8-（（6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）メチル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

20

【0782】

【化196】



【0783】

表題の化合物を実施例93の工程3～5で説明されている手法に従って（6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）メタノールおよびメチル8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートから合成した（3工程の総収量61%）。¹H NMR（300 MHz, メタノール-d₄）δ 8.29（d, J = 7.93 Hz, 1H）, 8.15（d, J = 9.44 Hz, 1H）, 8.08（s, 1H）, 7.72（dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H）, 7.60（d, J = 9.06 Hz, 1H）, 4.96（br. s., 1H）, 4.38（br. s., 2H）, 4.04（br. s., 2H）, 2.99（quin, J = 8.97 Hz, 1H）, 2.51（br. s., 2H）, 2.04 - 2.23（m, 8H）, 1.72（t, J = 13.03 Hz, 2H）, 1.39 - 1.59（m, 5H）, 0.97（d, J = 5.29 Hz, 3H）; LCMS m/z 476.2 [M+H]⁺。

30

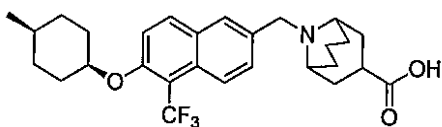
【0784】

実施例97：9-（（6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

40

【0785】

【化197】



【0786】

THF（0.6 mL）中の6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）-5-

50

(トリフルオロメチル) - 2 - ナフトアルデヒド (17 mg、0.050 mmol)、9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - カルボン酸メチルエステル; HCl 塩 (15 mg、0.068 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (17 mg、0.080 mmol) の混合物に酢酸 (5.7 μ L、0.10 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波での刺激で 100 °C で 20 分加熱した。上記の混合物に MeOH (0.4 mL) および 3 M の NaOH (0.20 mL、0.60 mmol) を添加し、マイクロ波での刺激で 100 °C で 10 分加熱した。LC-MS から加水分解が完了したことが示された。1 N の HCl で中和し、および HPLC (TFA 法) で精製し、凍結乾燥後に望ましい生成物を白色の粉末として得た (13 mg、43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 - 8.28 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.44 - 4.75 (m, 2H), 3.42 - 3.64 (m, 2H), 3.23 (td, *J* = 6.27, 12.55 Hz, 1H), 1.13 - 2.46 (m, 19H), 0.90 (d, *J* = 6.02 Hz, 3H); LCMS *m/z* 490.3 [M+H]⁺。

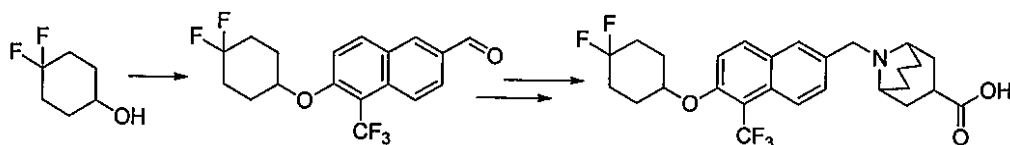
10

【0787】

実施例 98: 9 - ((6 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - カルボン酸

【0788】

【化198】



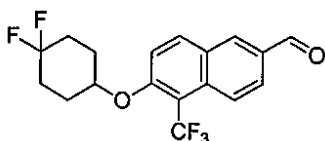
20

【0789】

工程 1: 6 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフトアルデヒド

【0790】

【化199】



30

【0791】

N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL、400 mmol) 中の 6 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) - 5 - ヨード - ナフタレン - 2 - カルバルデヒド (3.0 g、7.2 mmol)、ヘキサメチルホスホルアミド (6.02 mL、34.3 mmol) の溶液をアルゴンで脱気した。これに、ヨウ化銅 (I) (2.34 g、12.3 mmol) およびメチルフルオロスルホニルジフルオロアセテート (4.49 mL、34.3 mmol) を添加し、この反応液をアルゴン雰囲気下で 85 °C で攪拌した。3 時間攪拌した後、LCMS から、出発原料が残っていないことが示され、生成物の同一性が確認された (RT = 2.01 分、MH⁺ 359.10)。この反応液を EtOAc で希釈し、固体をろ過して除き、ろ液をブラインと水とで洗浄した。次いで有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をメタノールから再結晶させて、表題の生成物を白色の粉末として得た (1.95 g)。LCMS: RT 2.01 分; MH⁺ 359.1; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 10.15 (s, 1H), 8.28 - 8.40 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.04 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 2.11 - 2.37 (m, 4H), 1.93 - 2.08 (m, 4H)。

40

【0792】

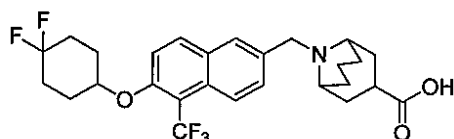
工程 2: 9 - ((6 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノ

50

ナン-3-カルボン酸

【0793】

【化200】



【0794】

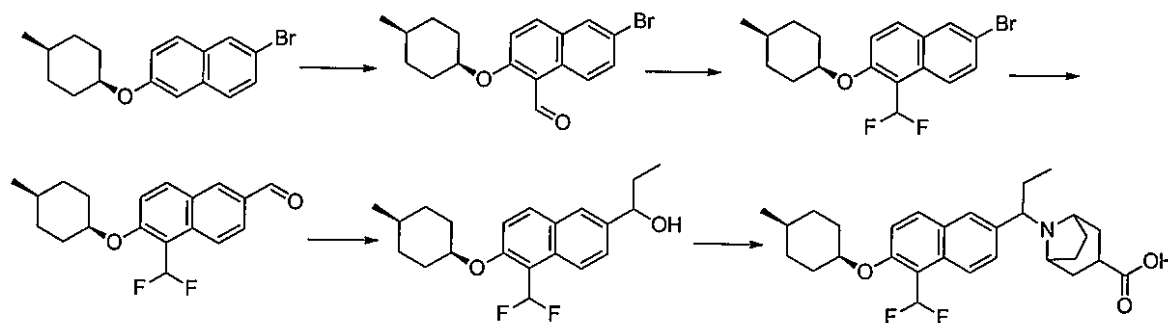
1, 2-ジクロロエタン (2 mL) 中の 9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (74 mg、0. 33 mmol) およびトリエチルアミン (0. 04 mL、0. 27 mmol) の混合物を室温で 20 分攪拌した。次いで 6-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシルオキシ)-5-トリフルオロメチルナフタレン-2-カルバルデヒド (80. 0 mg、0. 22 mmol) を添加した。次いでこの反応液を 50℃で 1 時間攪拌し、冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (76 mg、0. 36 mmol) を添加し、この反応液を室温で一晩攪拌した。LCMS から望ましいエステル中間体が見られた (RT は 1. 46 分; MH+ 526. 2)。酢酸エチルおよびブラインで後処理し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。次いで粗生成物をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、1. 0 M の水酸化リチウム水溶液 (2 mL) を添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。濃 HCl で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した。粗生成物を HPLC で精製し、望ましい生成物を白色の粉末として得た (49 mg、TFA 塩)。LCMS: RT 1.37 分; MH+512.2; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 1.25, 9.04 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.62 - 4.79 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 3.35 - 3.53 (m, 1H), 2.44 - 2.69 (m, 2H), 1.64 - 2.38 (m, 16H)。

【0795】

実施例 99: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

【0796】

【化201】

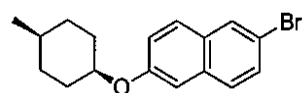


【0797】

工程 1: 2-ブロモ-6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン

【0798】

【化202】



【0799】

THF (300 mL) 中のトランス-4-メチルシクロヘキサ-1-オール (20. 50

5 g、179.6 mmol、1.2当量) および6-ブロモナフタレン-2-オール (33.1 g、149.8 mmol) の混合物に PPh_3 (62.8 g、239.5 mmol、1.6当量)、続いてDIAD (48.4 g、239.5 mmol、1.6当量) を一滴ずつ添加した。この混合物を室温で24時間攪拌し、濃縮した。残留物をEtOAc (300 mL) で希釈し、水 (100 mL) とブライン (100 mL) とで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1) で精製し、2-ブロモ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンを白色の固体として得た (35.5 g、収量: 75%)。

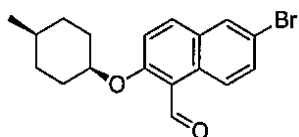
【0800】

10

工程2: 6-ブロモ-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -1-ナフトアルデヒド

【0801】

【化203】



【0802】

CH_2Cl_2 (350 mL) 中の2-ブロモ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン (35.5 g、111.6 mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 (700 mL) 中の TiCl_4 (31.5 g、167.5 mmol、1.5当量) およびジクロロ(メトキシ)メタン (14.0 g、122.8 mmol、1.1当量) の溶液を0℃で添加した。添加後、この混合物を室温で12時間攪拌した。1NのHCl (200 mL) を添加し、この混合物を CH_2Cl_2 (500 mL × 2) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、および濃縮し、6-ブロモ-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -1-ナフトアルデヒドを淡黄色の固体として得て (38.0 g、収量: 98%)、これをそれ以上精製しないで次の工程に使用した。

20

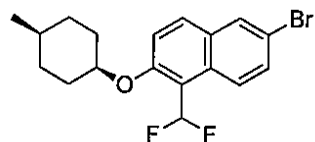
【0803】

工程3: 6-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン

30

【0804】

【化204】



【0805】

DCE (200 mL) 中の6-ブロモ-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) -1-ナフトアルデヒド (38.0 g、109.83 mmol) の溶液にDAST (106.1 g、658.98 mmol、6.0当量) を室温で添加した。この混合物を80℃で24時間攪拌し、冷却した。水 (300 mL) を添加し、この混合物を CH_2Cl_2 (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、ヘプタンで洗浄し、6-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレンを白色の固体として得た (38.0 g、収量: 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2

40

50

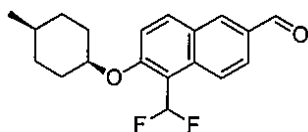
H), 1.63-1.54 (m, 5H), 1.35 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0806】

工程4: 5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0807】

【化205】



10

【0808】

THF (130 mL) 中の 6-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン (17 g, 46.19 mmol) の溶液に ⁿBuLi (33 mL, 1.6 M, 55.43 mmol, 1.2 当量) を -78 °C 一滴ずつ添加した。添加後、この混合物を -78 °C で 30 分撹拌した。この混合物に DMF (6.74 g, 92.38 mmol, 2.0 当量) を添加し、-78 °C で 2 時間撹拌し続け、反応を水 (200 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL × 2)、ブライン (200 mL × 2) で洗浄し、濃縮した。残留物を、ヘプタンで洗浄し、5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドを白色の固体として得た (12.5 g、収量: 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 5H) 1.37-1.33 (m, 2H) 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS (M+H)⁺: 319.1。

20

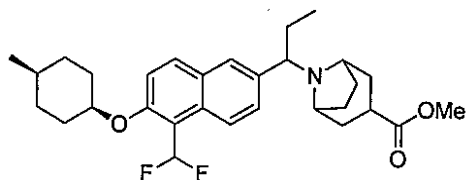
【0809】

工程5: メチル 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

30

【0810】

【化206】



【0811】

炭酸カリウム (62 mg, 0.45 mmol) および 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸メチルエステル HCl 塩 (80 mg, 0.39 mmol) の混合物に、DMF (3 mL, 0.3 mmol) 中の 6-(1-ブロモプロピル)-1-(ジフルオロメチル)-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレンの溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物をろ過し、HPLC (TFA 法) で精製し、凍結乾燥後に望ましいエステルを白色の粉末として収集した (81 mg、収量 44%)。LCMSm/z 500.1 [M+H]⁺。

40

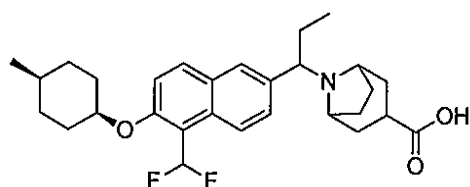
【0812】

工程6: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

50

【0813】

【化207】



【0814】

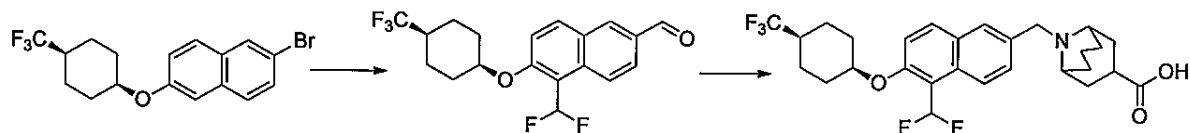
THF (0.6 mL) および MeOH (0.6 mL) 中の上記エステルに水 (0.20 mL、0.600 mmol) 中の 3 M の NaOH を添加した。反応混合物を 55 °C (ホットプレート) で 1 時間加熱した。2 N の HCl で中和し、MeOH で希釈し、HPLC (TFA 法) で精製し、凍結乾燥後に望ましい酸の TFA 塩を白色の粉末として収集した (67 mg、収量 84%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.45 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 - 7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51 - 4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.86 - 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.86 - 2.33 (m, 10H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.46 - 1.63 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.27 Hz, 3H), 0.79 (t, *J* = 7.28 Hz, 3H); LCMS *m/z* 486.1 [M+H]⁺。

【0815】

実施例 100: 9-((5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0816】

【化208】

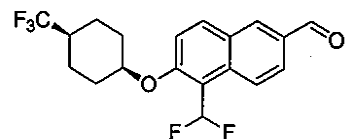


【0817】

工程 1: 5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0818】

【化209】



【0819】

表題の化合物を、化合物 5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒドに関して説明された方法を使用して 6-プロモナフタレン-2-オールおよびトランス-4-トリフルオロメチルシクロヘキサ-1-メシレートから調製した。ESI-MS (M+H)⁺: 373.2。

【0820】

工程 2: 9-((5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0821】

10

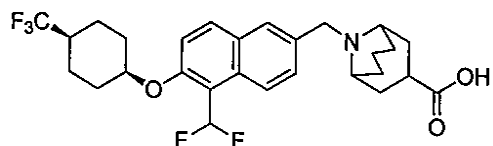
20

30

40

50

【化 2 1 0】



【0 8 2 2】

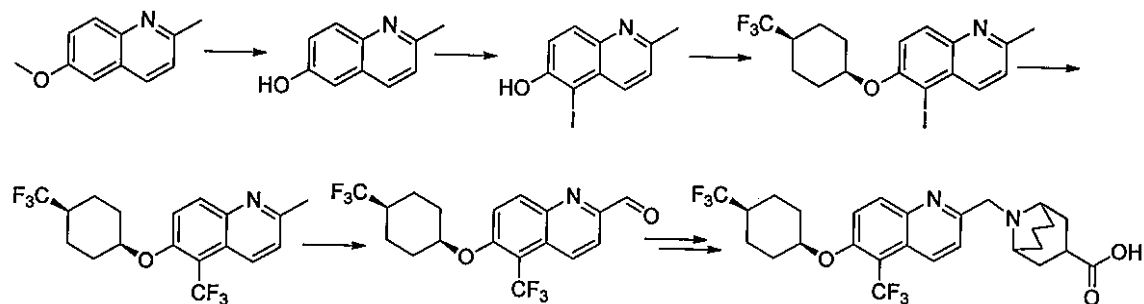
THF (3 mL) 中の 5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド (60 mg、0.161 mmol、1.0 当量)、メチル 9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボキシレート HCl 塩 (32 mg、0.177 mmol、1.1 当量) およびチタン (IV) イソプロポキシド (92 mg、0.323 mmol、2.0 当量) の混合物を 100℃ で 1 時間攪拌し、室温に冷却した。NaBH(OAc)₃ (68 mg、0.323 mmol、2.0 当量) を添加し、この混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、この混合物を CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (60 mL × 2) で洗浄し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製し (PE/EA = 6:1)、望ましいエステルであるメチル 9-((5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボキシレートを無色の固体として得た (30 mg、収量: 34%)。ESI-MS (M+H)⁺: 540.1。次いで上記のエステルを表題の化合物に変換した (収量: 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.54 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.21-1.93 (m, 8H), 1.76-1.56 (m, 8H)。ESI-MS (M+H)⁺: 526.3。

【0 8 2 3】

実施例 101: 9-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

【0 8 2 4】

【化 2 1 1】

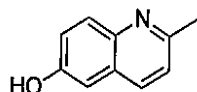


【0 8 2 5】

工程 1: 2-メチルキノリン-6-オール

【0 8 2 6】

【化 2 1 2】



【0 8 2 7】

ジクロロメタン 150 mL 中の 6-メトキシ-2-メチルキノリン (参考文献で説明さ

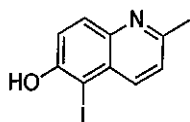
れている手法に従って調製した：参照によりその全体が開示に組み入れられる K i t a m u r a ら、J. Syn. Org. Chem. 2003 (15)、2415) (10 g、57.5 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (100 mL) 中の BBr₃ (43.1 g、172.5 mmol) の溶液を -78 °C で一滴ずつ添加した。この混合物をそのまま室温に温め、室温で 16 時間攪拌した。反応を慎重に 0 °C でメタノールで止め、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。この水性混合物を酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、ろ過し、濃縮し、表題の化合物を黄色の固体として得た (7.2 g)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.87-7.81 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 2.65 (s, 3H)。

【0828】

工程 2: 5-ヨード-2-メチルキノリン-6-オール

【0829】

【化 213】



【0830】

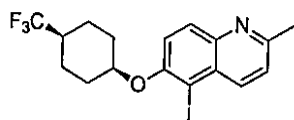
ジクロロメタン (200 mL) 中の 2-メチルキノリン-6-オール (4.1 g、27.3 mmol) の溶液に N-ヨードスクシンアミド (9.2 g、40.9 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (1.9 g、8.2 mmol) を添加した。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物の pH をアンモニアで 7.5 まで塩基性にし、100 mL の水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 8/1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (4.5 g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10.76 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。

【0831】

工程 3: 5-ヨード-2-メチル-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン

【0832】

【化 214】



【0833】

tert-ブタノール (100 mL) 中の 5-ヨード-2-メチルキノリン-6-オール (8.0 g、28 mmol)、トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシルメタンスルホネート (6.9 g、28 mmol、1.0 当量) および炭酸セシウム (9.2 g、28 mmol) の混合物を 90 °C で 6 時間加熱した。この混合物を冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 20/1) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (4.9 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 436.1。

【0834】

工程 4: 2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン

10

20

30

40

50

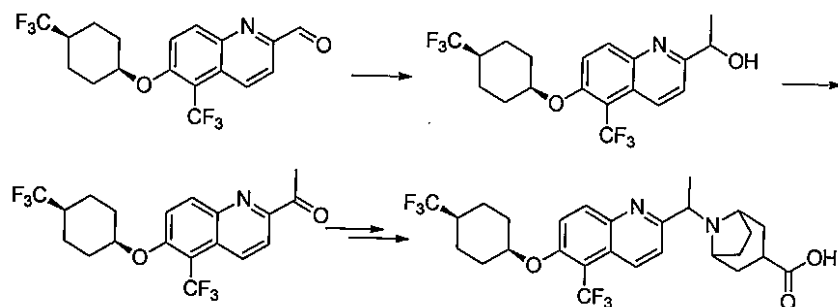
を添加した。次いでこの反応液を50℃で1時間攪拌し、冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(86.7mg、0.41mmol)を添加し、この反応液を室温で一晩攪拌した。LCMSから望ましい中間体が見られた(RTは1.50分; MH+559.3)。酢酸エチルおよびブラインで後処理し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。次いで粗生成物をテトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解させた。2.0mLの1.0Mの水酸化リチウム水溶液を添加した。この混合物を室温で3時間攪拌し、次いで濃HClで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、HPLCで精製し、望ましい生成物を白色の粉末として得た(35mg)。LCMS: RT 1.43分; MH+545.2; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.59 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.80 - 4.87 (m, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.26 - 3.41 (m, 1H), 1.56 - 2.49 (m, 19H)。

【0843】

実施例102: 8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【0844】

【化218】

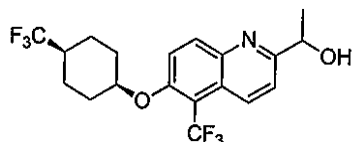


【0845】

工程1: 1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-キノリン-2-イル)エタノール

【0846】

【化219】



【0847】

乾燥テトラヒドロフラン(4.0mL、49mmol)中の5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-キノリン-2-カルバルデヒド(200.0mg、0.51mmol)の溶液に、-78℃でアルゴン下で、トルエン/THF(溶媒混合物、75/25)(0.5476mL、0.7667mmol)中の1.4M臭化メチルを一滴ずつ添加した。-78℃で2時間攪拌した後、そのまま反応液を温め、その少し後に飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をイスコ(0/100から100/0のEtOAc/ヘプタン勾配)で精製し、表題の生成物を無色の油として得た(133mg)。LC-MS: RT 1.53分; MH+408.0。

【0848】

工程2: 1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-オキシ)キノリン-2-イル)エタノン

10

20

30

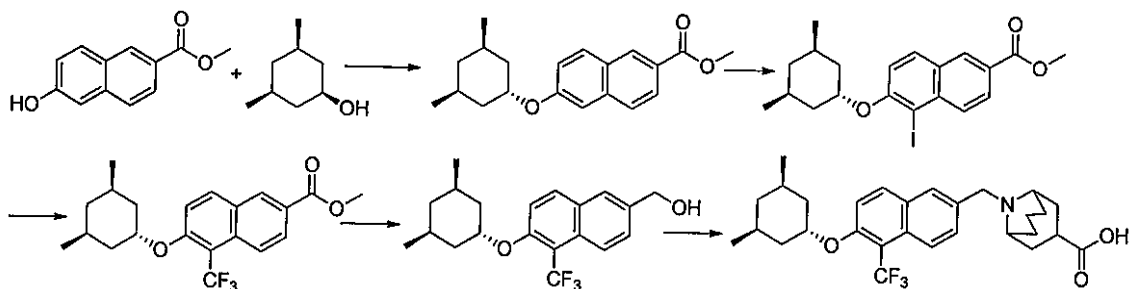
40

50

実施例 103: 9-((6-((trans,trans)-3,5-dimethylcyclohexyl)oxy)-5-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)methyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylic acid

【0855】

【化222】



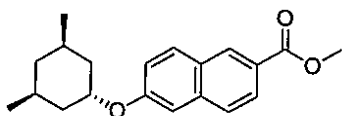
10

【0856】

工程 1: メチル 6-((trans,trans)-3,5-dimethylcyclohexyl)oxy)-2-naphthoate

【0857】

【化223】



20

【0858】

トルエン (20 mL、200 mmol) 中の 6-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル (1.00 g、4.94 mmol)、(シス,シス,シス)-3,5-ジメチルシクロヘキサノール (0.6341 g、4.945 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.354 g、8.977 mmol) の混合物を 20 分攪拌し、次いでアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.1 mL、5.4 mmol) を 0℃で一滴ずつ添加した。この混合物は透明になった。この溶液を還流しながら一晩攪拌した。濃縮後、シリカゲルを 0 から 20% のヘキサン中の EtOAc で溶出させることにより残留物を精製し、メチル 6-((trans,trans)-3,5-dimethylcyclohexyl)oxy)-2-naphthoate を白色の沈殿物として得た (247 mg、16%)。LCMS から、Rt = 2.39 分、m/z における M+H ピーク = 313.20 が示された。

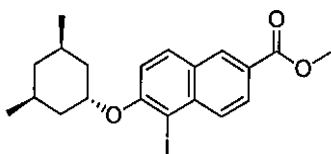
30

【0859】

工程 2: メチル 6-((trans,trans)-3,5-dimethylcyclohexyl)oxy)-5-ヨード-2-naphthoate

【0860】

【化224】



40

【0861】

塩化メチレン (5.07 mL、0.0791 mol) 中の メチル 6-((trans,trans)-3,5-dimethylcyclohexyl)oxy)-2-naphthoate (247 mg、0.000791 mol)、N-ヨードスクシンイミド (199 mg、0.000886 mol) および四塩化ジルコニウム (28 mg、0.00012 mol) の混合物をバイアル中で Ar 下で 2 時間加熱還流した。沈殿物をろ過して除き、残留物をシリカゲルカラムを 0 から 40% のヘキサン中の EtOAc で溶出させて精製し、メチル 6-((trans,trans)-3,5-dimethylcyclohexyl)oxy)-5-iodo-2-naphthoate を白色の沈殿物として得た (247 mg、16%)。LCMS から、Rt = 2.39 分、m/z における M+H ピーク = 313.20 が示された。

50

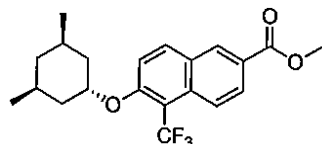
トランス、トランス) - 3, 5-ジメチルシクロヘキシル) オキシ) - 5-ヨード-2-ナフトエートを固体として得た (130 mg、38%)。LCMS: Rt=2.59分, m/z = 439.10 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 - 8.21 (m, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 4.31 - 4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.16 (d, J = 12.49 Hz, 2H), 1.13 - 1.76 (m, 8H), 0.91 - 1.03 (m, 6H), 0.57 - 0.75 (m, 1H)。

【0862】

工程3: メチル6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエート

【0863】

【化225】



【0864】

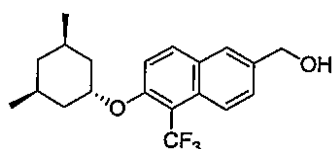
N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL、20 mmol) 中のメチル6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-ヨード-2-ナフトエート (130 mg、0.30 mmol)、ヘキサメチルホスホルアミド (0.26 mL、1.5 mmol) およびヨウ化銅 (I) (85 mg、0.44 mmol) の溶液にメチルフルオロスルホンジフルオロアセテート (0.19 mL、1.5 mmol) を添加した。この混合物を80℃で一晩加熱した。LCMSから望ましい生成物のピークが示され、Rt = 2.49分, m/z = 381.10であった ([M+1], 100%)。溶媒を蒸発させ、EA/HEでのC/Cにより生成物メチル6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエートを得た (106 mg、94%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.22 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 11.11 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.22 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 4.39 - 4.54 (m, 1H), 3.92 - 4.04 (m, 2H), 2.13 (d, J = 12.49 Hz, 1H), 1.06 - 1.75 (m, 7H), 0.96 (br. s., 6H), 0.54 - 0.75 (m, 1H)。

【0865】

工程4: (6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メタノール

【0866】

【化226】



【0867】

テトラヒドロフラン (4.2 mL、52 mmol) 中のメチル6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエート (103 mg、0.271 mmol) の混合物にテトラヒドロフラン (0.6769 mL、0.6769 mmol) 中の1.00Mのテトラヒドロアルミン酸リチウムを添加した。ガス発生が観察された。次いでこの反応液を室温で30分攪拌し、LCMSから完全な変換が示された。EtOAcを添加し、ロシエル塩を添加し、30分攪拌した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、高真空下で乾燥させ、望ましい生成物 (6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル)オキシ

10

20

30

40

50

)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メタノールを得た(84mg、88%)。LCMS: RT = 2.17分; m/z = 335.10、M-H₂O; ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.20 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.30 - 4.49 (m, 1H), 2.11 (d, J = 12.30 Hz, 2H), 1.47 - 1.78 (m, 4H), 1.06 - 1.24 (m, 2H), 0.98 (s, 6H), 0.77 - 0.92 (m, 1H), 0.54 - 0.74 (m, 1H)。

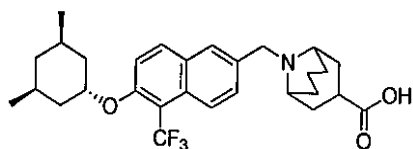
【0868】

工程5: 9-(6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸

10

【0869】

【化227】



【0870】

塩化メチレン(1.1mL、17mmol)中の[6-((トランス、トランス)-3, 5-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-5-トリフルオロメチルナフタレン-2-イル]-メタノール(84mg、0.24mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.12456mL、0.71512mmol)の溶液に塩化メタンスルホン(0.036900mL、0.47674mmol)を一滴ずつ添加した。白色の沈物が形成された。この溶液を室温で1時間攪拌した。LCMSから、出発原料が残っておらず、RT=2.52分まで完全に変換されたことが示された。この混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と水とで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。次いで粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(2.8mL、36mmol)に溶解させ、9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸メチルエステル; HCl塩(104.74mg、0.47674mmol)、続いて炭酸セシウム(233.00mg、0.71512mmol)を添加した。次いでこの反応液を80℃で1時間加熱した。LCMSから、出発原料が残っておらず、反応が完了したことが示された(RT=1.73分; m/z=518.3、MH⁺)。反応混合物を冷却して、EtOAcで希釈し、水で洗浄した(2回)。次いで有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をHPLCで精製し、溶媒を除去し、次いでエステルを、テトラヒドロフラン(1.1mL、14mmol)に溶解させ、水(1.6mL、1.6mmol)中の1.0Mの水酸化リチウムで室温で一晩処置した。濃HClで酸性化し、有機層を乾燥させ、濃縮した。次いで粗生成物をHPLCで精製し、表題の化合物を白色の粉末として得た(32mg、27%)。LCMS: RT = 1.65分; m/z = 504.3、MH⁺; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 2H), 7.75 (d, J = 10.98 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.65 - 4.81 (m, 2H), 4.45 - 4.65 (m, 1H), 3.67 (d, J = 16.38 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.48 - 2.72 (m, 2H), 2.01 - 2.38 (m, 8H), 1.92 (d, J = 10.29 Hz, 2H), 1.48 - 1.82 (m, 4H), 1.04 - 1.21 (m, 2H), 0.99 (s, 6H), 0.56 - 0.77 (m, 1H)。

20

30

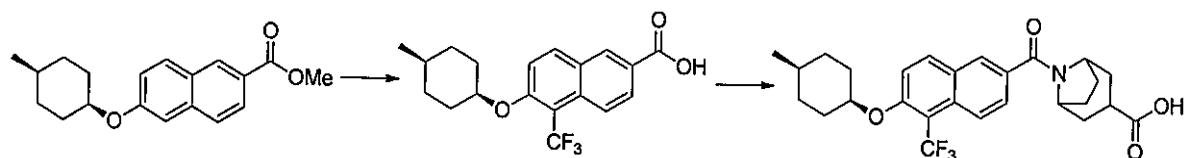
40

【0871】

実施例104: 8-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸

【0872】

【化 2 2 8】



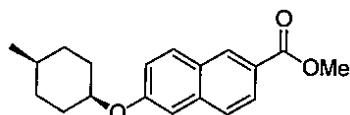
【0 8 7 3】

工程 1：メチル 6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－2－ナフトエー
ト

【0 8 7 4】

10

【化 2 2 9】



【0 8 7 5】

トルエン（16 mL）中のメチル 6－ヒドロキシ－2－ナフトエート（TCI、809 mg、4.00 mmol）、トランス－4－メチルシクロヘキサノール（913 mg、8.00 mmol）およびトリフェニルホスフィン（2.10 g、8.00 mmol）の懸濁液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル（1.68 mL、8.00 mmol）を室温で添加した。添加中に、懸濁液は透明な溶液になった。30 分後、LCMS から反応が完了したことが示された。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、望ましい生成物を白色の固体として得た（995 mg、収量 83%）。¹H NMR（300 MHz, メタノール-d₄）δ 8.51（s, 1H）, 7.97（dd, J = 1.51, 8.69 Hz, 1H）, 7.91（d, J = 8.69 Hz, 1H）, 7.80（d, J = 8.69 Hz, 1H）, 7.30（d, J = 2.27 Hz, 1H）, 7.24（dd, J = 2.46, 8.88 Hz, 1H）, 4.78（t, J = 3.21 Hz, 1H）, 3.96（s, 3H）, 2.09（dd, J = 3.59, 13.03 Hz, 2H）, 1.63 - 1.80（m, 2H）, 1.34 - 1.61（m, 5H）, 0.98（d, J = 5.67 Hz, 3H）; LCMS m/z 299.2 [M+H]⁺。

20

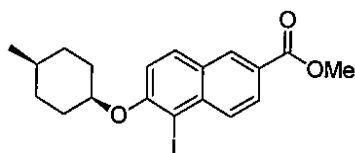
【0 8 7 6】

30

工程 2：メチル 5－ヨード－6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－2－ナフトエート

【0 8 7 7】

【化 2 3 0】



【0 8 7 8】

40

塩化メチレン（5 mL）中のメチル 6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－2－ナフトエート（285 mg、0.955 mmol）および塩化ジルコニウム（IV）（23 mg、0.1 mmol）の混合物に N－ヨードスクシンイミド（258 mg、1.15 mmol）を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで反応混合物を飽和 Na₂S₂O₃ でクエンチし EtOAc で抽出した。有機相を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、望ましい生成物をオフホワイト色の固体として得た（341 mg、収量 84%）。LCMS m/z 425.1 [M+H]⁺。

【0 8 7 9】

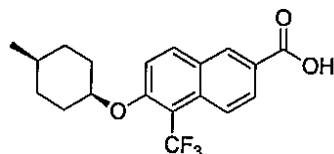
工程 3：6－（（シス－4－メチルシクロヘキシル）オキシ）－5－（トリフルオロメ

50

チル) - 2 - ナフトエ酸

【0880】

【化231】



【0881】

N₂ でフラッシングしたメチル 5 - ヨード - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトエート (212 mg、0.500 mmol) およびヨウ化銅 (I) (171 mg、0.899 mmol) の混合物に、DMF (2 mL)、続いてヘキサメチルホスホルアミド (439 μL、2.50 mmol) を添加した。これにメチルフルオロスルホニルジフルオロアセテート (328 μL、2.50 mmol) を添加し、この懸濁液を N₂ 雰囲気下で 85 °C で 1.5 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、固体をろ過して除いた。有機相をブラインで洗浄し (3 回)、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、未精製のメチルエステルを油として得た。LCMS m/z 367.1 [M+H]⁺。

10

【0882】

上記のエステルを、MeOH (2 mL) および THF (2 mL) に溶解させ、3 M の NaOH (0.5 mL、1.50 mmol) を添加した。この混合物をマイクロ波での刺激で 100 °C で 10 分加熱し、1 N の HCl で酸性化し、EtOAc で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮し、固体を得て、これを MeCN で粉砕し、望ましい酸をオフホワイト色の固体として得た (172 mg、98%)。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.17 - 8.29 (m, 2H), 8.06 - 8.14 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 1.95 - 2.14 (m, 2H), 1.64 - 1.81 (m, 2H), 1.38 - 1.61 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.29 Hz, 3H); LCMS m/z 353.1 [M+H]⁺。

20

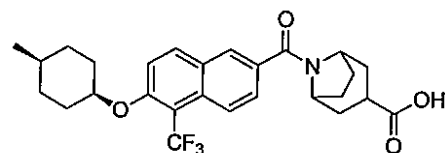
【0883】

工程 4: 8 - (6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフトイル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボン酸

30

【0884】

【化232】



【0885】

DMF (0.5 mL) 中の 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフトエ酸 (18 mg、0.051 mmol) およびメチル 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシレート; HCl 塩 (13 mg、0.063 mmol) の混合物に HATU (23 mg、0.060 mmol)、続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (45 μL) を添加した。この混合物を室温で 10 分攪拌した。上記の混合物に AcOH (5.8 μL、0.10 mmol) を添加し、室温で 10 分攪拌することにより反応を止めた。次いで 3 M の NaOH (0.2 mL、0.6 mmol) を添加し、マイクロ波での刺激で 100 °C で 5 分加熱した。これを 1 N の HCl で酸性化し、HPLC (TFA 法) で精製し、望ましい酸を白色の固体として得た (18 mg、収量 72%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.67 (dd, J

40

50

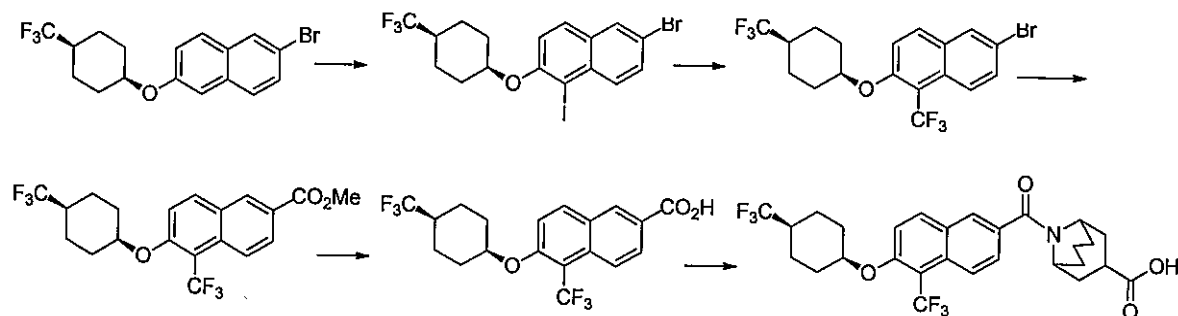
= 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. S., 1H), 4.87 (br. S., 1H), 4.24 (br. S., 1H), 2.93 - 3.09 (m, 1H), 1.80 - 2.26 (m, 10H), 1.65 - 1.77 (m, 2H), 1.41 - 1.61 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.52 Hz, 3H); LCMS m/z 490.2 [M+H]⁺。

【0886】

実施例105：9-（5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトイル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0887】

【化233】

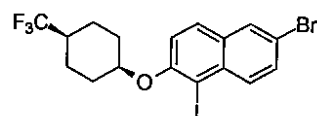


【0888】

工程1：6-ブロモ-1-ヨード-2-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン

【0889】

【化234】



【0890】

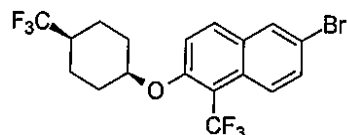
CH₃CN（50 mL）中の2-ブロモ-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン（3.00 g、8.04 mmol、1.0当量）およびNIS（1.99 g、8.85 mmol、1.1当量）の溶液にTFA（90 mg、0.80 mmol、0.1当量）を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧により除去し、残留物をEtOAc（100 mL）中に溶解させた。溶媒を水（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc = 9／1）で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た（3.6 g、収量：90%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.21-2.00 (m, 5H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H)。

【0891】

工程2：6-ブロモ-1-（トリフルオロメチル）-2-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン

【0892】

【化235】



10

20

30

40

50

【0893】

DMF (50 mL) 中の 6-ブロモ-1-ヨード-2-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン (3.00 g、6.04 mmol)、CuI (2.87 g、15.10 mmol、2.5 当量) および DIPEA (7.79 g、60.40 mmol、10.0 当量) の混合物に $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (11.59 g、60.40 mmol、10.0 当量) を添加した。この混合物を 85℃ で 16 時間攪拌し、冷却した。この混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) とブライン (200 mL) とで洗浄した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 9/1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (2.4 g、収量 91%)。

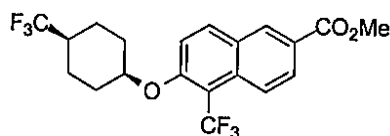
10

【0894】

工程 3: メチル 5-((トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエート

【0895】

【化 236】



20

【0896】

オートクレーブに MeOH (50 mL) 中の 6-ブロモ-1-((トリフルオロメチル)-2-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン (1.32 g、3.0 mmol) の溶液、続いて PdCl₂(dppf) (245 mg、0.3 mmol、0.1 当量) および TEA (1.26 mL、9.0 mmol、3.0 当量) を添加した。この混合物を CO 下で (15 atm) 100℃ で 4 時間攪拌した。この混合物を冷却し、濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 4/1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (750 mg、収量 62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 2H); ESI-MS (M+H)⁺: 421.1。

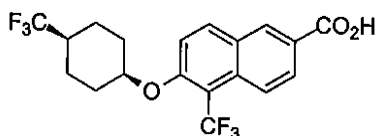
30

【0897】

工程 4: 5-((トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエ酸

【0898】

【化 237】



40

【0899】

MeOH (10 mL) 中の メチル 5-((トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエート (750 mg、1.78 mmol) の混合物に、NaOH (214 mg、5.36 mmol、3.0 当量) を添加した。この混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。次いでこの混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を 3 mL の水に懸濁し、1 N の HCl で pH を 6 に酸性化した。白色の固

50

体をろ過によって収集し、乾燥させ、表題の化合物を得た（660mg、収量90%）。
¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.57（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.20-8.18（m, 2H）, 8.10（dd, J = 1.6 Hz, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.55（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 5.02（s, 1H）, 2.30-2.21（m, 1H）, 2.19-2.15（m, 2H）, 1.81-1.70（m, 6H）; ESI-MS（M+H）⁺: 407.1。

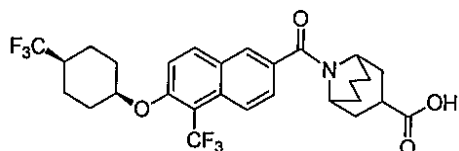
【0900】

工程5：9-（5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトイル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0901】

10

【化238】



【0902】

3mLのDMF中の5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトエ酸（120mg、0.30mmol）の溶液に、メチル9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート、HCl塩（60mg、0.33mmol、1.1当量）、HOBt（60mg、0.45mmol、1.5当量）、TEA（91mg、0.9mmol、3.0当量）およびEDCI（85mg、0.45mmol、1.5当量）を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。この溶液を水（10mL）で希釈し、酢酸エチル（10mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=50/1）で精製し、望ましいエステルを無色の油として得た（80mg、収量63%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.24（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.97（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.89（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.55（dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H）, 7.31（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 4.98（s, 1H）, 4.88-4.86（m, 1H）, 4.01-3.99（m, 1H）, 3.70（s, 3H）, 3.39-3.30（m, 1H）, 2.22-2.18（m, 2H）, 2.13-1.95（m, 6H）, 1.91-1.82（m, 8H）, 1.75-1.59（m, 3H）; ESI-MS（M+H）⁺: 572.2。

20

30

【0903】

MeOH/H₂O（5mL、1:1）中の上記エステル（80mg、0.14mmol）の溶液にLiOH（10mg、0.42mmol、3.0当量）を添加した。この混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧により除去し、残留物を水（1mL）に懸濁した。この混合物のpHを1NのHClで6に酸性化した。固体をろ過によって収集し、HPLC（MeCN/H₂O~0.05% TFA）で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た（26mg、収量33%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.25（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 8.17（d, J = 9.6 Hz, 1H）, 7.98（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.62-7.56（m, 2H）, 5.02（s, 1H）, 3.98-3.96（m, 1H）, 3.40-3.32（m, 1H）, 2.28-2.21（m, 1H）, 2.19-2.07（m, 6H）, 1.99-1.71（m, 13H）; ESI-MS（M+H）⁺: 558.2。

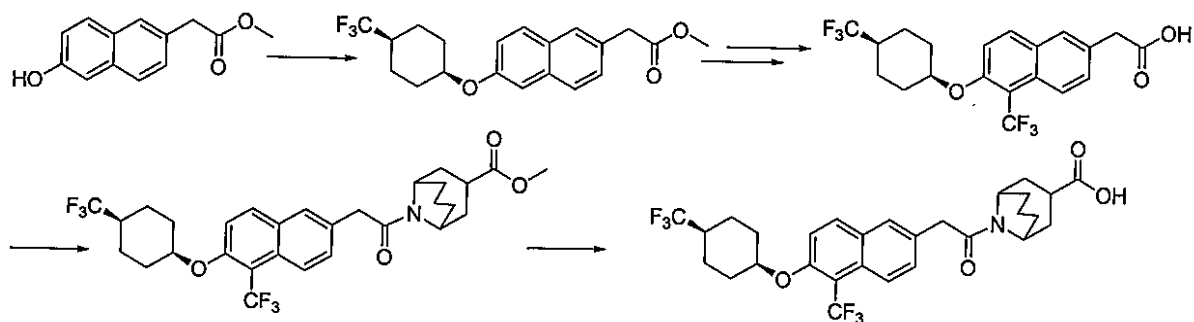
40

【0904】

実施例106：9-（2-（5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）アセチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0905】

【化 2 3 9】



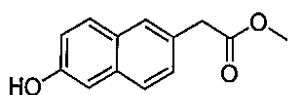
10

【0 9 0 6】

工程 1：メチル 2－（6－ヒドロキシナフタレン－2－イル）アセテート

【0 9 0 7】

【化 2 4 0】



【0 9 0 8】

20 mL の MeOH 中の 2－（6－ヒドロキシナフタレン－2－イル）酢酸（830 mg、4.1 mmol）の溶液に 4 滴の濃 H_2SO_4 を添加した。反応混合物を還流下で 16 時間加熱し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc = 4/1）で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た（710 mg、収量 80%）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.70（s, 1H），7.70（d, J = 8.8 Hz, 1H），7.64-7.62（m, 2H），7.28（dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H），7.09-7.05（m, 2H），3.77（s, 2H），3.62（s, 3H）；ESI-MS（ $M+H$ ） $^+$ ：216.9。

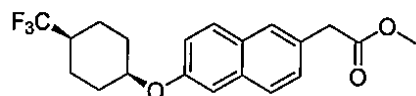
20

【0 9 0 9】

工程 2：メチル 2－（6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン－2－イル）アセテート

【0 9 1 0】

【化 2 4 1】



30

【0 9 1 1】

10 mL の $t-BuOH$ 中のメチル 2－（6－ヒドロキシナフタレン－2－イル）アセテート（710 mg、3.28 mmol）、トランス－4－（トリフルオロメチル）シクロヘキシルメタンスルホネート（1.2 g、4.93 mmol、1.5 当量）および CS_2CO_3 （1.6 g、4.93 mmol、1.5 当量）の混合物を 16 時間加熱還流し、冷却した。この混合物を 50 mL の水に注入し、EtOAc（30 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機を乾燥させ、濃縮し、暗褐色の固体（560 mg、収量 50%）を得たところ、ESI-MS（ $M+H$ ） $^+$ ：353.1 であった。次いで粗生成物を濃 H_2SO_4 を含むメタノール中で還流し、それに対応するメチルエステル酸を変換した。後処理し、シリカゲルカラムで精製し、表題の化合物を白色の固体として得た（535 mg、収量：91%）。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.71（d, J = 8.8 Hz, 1H），7.68-7.65（m, 2H），7.36（dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H），7.18-7.14（m, 2H），4.73-4.71（m, 1H），3.75（s, 2H），3.70（s, 3H），2.26-2.22（m, 2H），2.13-2.09（m, 1H），1.84-1.74（m, 4H），1.62-1.58（m, 2H）；ESI-MS（ $M+H$ ） $^+$ ：367.1。

40

【0 9 1 2】

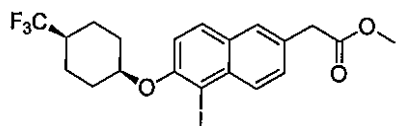
工程 3：メチル 2－（5－ヨード－6－（（シス－4－（トリフルオロメチル）シクロ

50

ヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル)) アセテート

【0913】

【化242】



【0914】

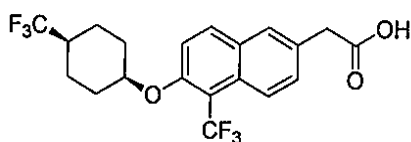
MeCN (5 mL) 中のメチル 2-(6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセテート (535 mg、1.46 mmol) の溶液にNIS (361 mg、1.60 mmol、1.1 当量)、続いてTFA (50 mg、0.44 mmol、0.3 当量) を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (500 g、収量: 70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 5H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H)。

【0915】

工程4: 2-(5-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)酢酸

【0916】

【化243】



【0917】

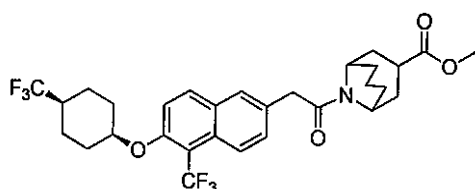
表題の化合物を、6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエ酸に関する手法に従ってメチル 2-(5-ヨード-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセテートから調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.18-1.24 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 421.1。

【0918】

工程5: メチル 9-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート

【0919】

【化244】



【0920】

10

20

30

40

50

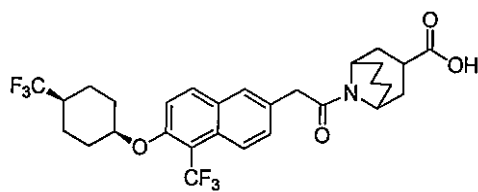
CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)酢酸 (200 mg、0.476 mmol、1.0 当量) およびメチル 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート、HCl 塩 (96 mg、0.524 mmol、1.1 当量) の溶液に HATU (362 mg、0.952 mmol、2.0 当量)、続いて TEA (96 mg、0.952 mmol、2.0 当量) を添加した。この混合物を室温で 5 時間攪拌し、20 mL の水で希釈した。この混合物を DCM (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 4:1) で精製し、表題の化合物を無色の油として得た (220 mg、収量: 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 16H); ESI-MS (M+H)⁺: 586.2。

【0921】

工程 6: 9-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0922】

【化 245】



【0923】

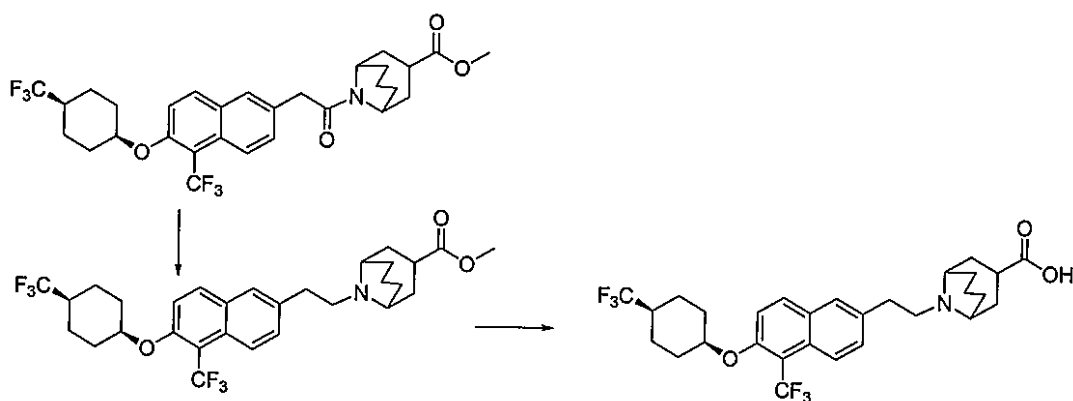
表題の化合物を実施例 104 に関する手法に従って白色の固体として調製した (15 mg、収量: 23%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.04-1.54 (m, 16H); ESI-MS (M+H)⁺: 572.3。

【0924】

実施例 107: 9-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0925】

【化 246】

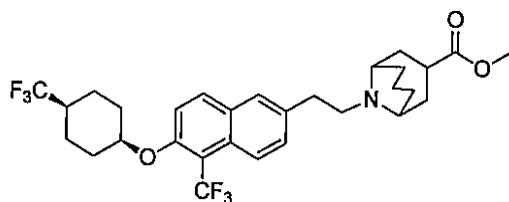


【0926】

工程 1 : メチル 9 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボキシレート

【 0 9 2 7 】

【 化 2 4 7 】



10

【 0 9 2 8 】

THF (5 m L) 中のメチル 9 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) アセチル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボキシレート (2 0 0 m g 、 0 . 3 4 2 m m o l 、 1 . 0 当量) および BH_3 / THF (3 . 4 m L 、 1 M 、 3 . 4 2 m m o l 、 1 0 . 0 当量) の混合物を 6 0 ° C で 6 時間攪拌し、3 0 m L の水で希釈した。この混合物を DCM (3 0 m L × 3) で抽出し、合わせた有機を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 4 : 1) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (6 0 m g 、 収量 : 3 1 %) 。 ESI-MS (M + H) ⁺ : 572.1。

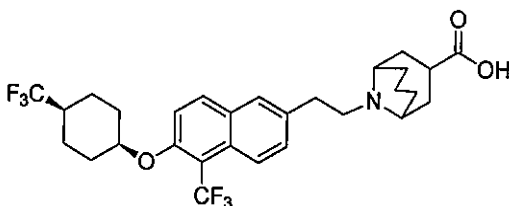
20

【 0 9 2 9 】

工程 2 : 9 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【 0 9 3 0 】

【 化 2 4 8 】



30

【 0 9 3 1 】

表題の化合物を実施例 1 0 4 に関する手法に従って白色の固体として調製した (4 0 m g 、 収量 : 6 9 %) 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.98 (s, 1H) , 3.81-3.78 (m, 2H) , 3.70-3.60 (m, 2H) , 3.46-3.36 (m, 1H) , 3.28-3.19 (m, 2H) , 2.38-2.24 (m, 6H) , 2.22-2.01 (m, 5H) , 1.90-1.70 (m, 8H) . ESI-MS (M + H) ⁺ : 558.1。

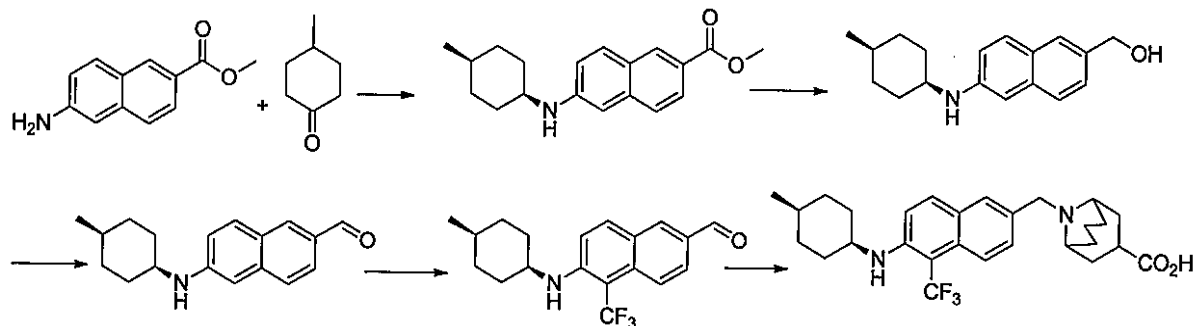
40

【 0 9 3 2 】

実施例 1 0 8 : 9 - ((6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【 0 9 3 3 】

【化 2 4 9】



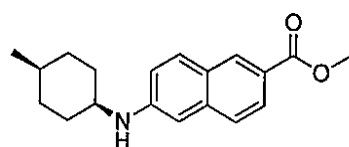
10

【0 9 3 4】

工程 1：メチル 6-((シス-4-(メチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート

【0 9 3 5】

【化 2 5 0】



20

【0 9 3 6】

DCE (20 mL) 中のメチル 6-アミノ-2-ナフトエート (1.2 g、6.0 mmol、1.0 当量) および 4-メチルシクロヘキサノン (900 mg、8.0 mmol、1.3 当量) の溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.6 g、12.0 mmol、2.0 当量) および HOAc (720 mg、12.0 mmol、2.0 当量) を添加した。この混合物を 80℃ で 16 時間攪拌し、冷却した。この混合物を DCM (30 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、未精製の生成物を得て、これを、 MeOH (5 mL $\times$ 3) で洗浄し、表題の化合物を黄色の固体として得た (712 mg、収量：40%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.6$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 298.2。

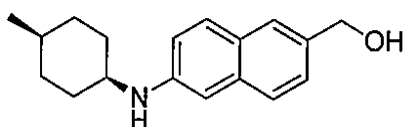
30

【0 9 3 7】

工程 2：(6-((シス-4-(メチル)シクロヘキシル)アミノ)ナフタレン-2-イル)メタノール

【0 9 3 8】

【化 2 5 1】



40

【0 9 3 9】

乾燥 THF (2 mL) 中のメチル 6-((シス-4-(メチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート (179 mg、0.6 mmol、1.0 当量) の溶液に LiAlH_4 (31 mg、0.8 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ でクエンチした。この混合物を水 (15 mL) で希釈し、 EtOAc (15 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、表題の化合物を黄色の油として得て、これをそれ以上精製しないで次の工程に使用した

50

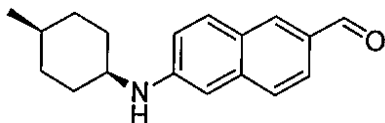
(130 mg、収量：80%)。ESI-MS (M+H)⁺: 270.2。

【0940】

工程3：6-((シス-4-(メチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトアルデヒド

【0941】

【化252】



10

【0942】

DCM (5 mL) 中の (6-((シス-4-(メチル)シクロヘキシル)アミノ)ナフタレン-2-イル)メタノール (134 mg、0.5 mmol、1.0 当量) および MnO₂ (440 mg、5.0 mmol、10.0 当量) の混合物を室温で16時間攪拌した。この混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、表題の化合物を黄色の油として得て、これをそれ以上精製しないで次の工程に使用した (81 mg、収量：60%)。ESI-MS (M+H)⁺: 268.2。

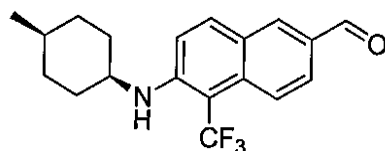
【0943】

工程4：6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトアルデヒド

20

【0944】

【化253】



【0945】

CAN (4 mL) 中の 6-((シス-4-(メチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトアルデヒド (400 mg、1.5 mmol、1.0 当量) および 1-トリフルオロメチル-1,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1,2-ベンズヨードオキサゾール (参考文献として、参照によりその全体が開示に組み入れられる M. S. Wiehn ら, J. Fluorine Chem. 131 (2010) P-951 を参照) (741 mg、2.25 mmol、1.5 当量) の混合物を封管中で 80 °C で 16 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、DCM (30 mL) と H₂O (30 mL) との間で分配した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 6/1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (200 mg、収量：60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 336.2。

30

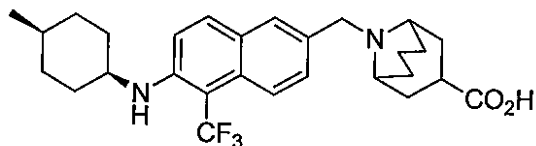
40

【0946】

工程5：9-((6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0947】

【化 2 5 4】



【0 9 4 8】

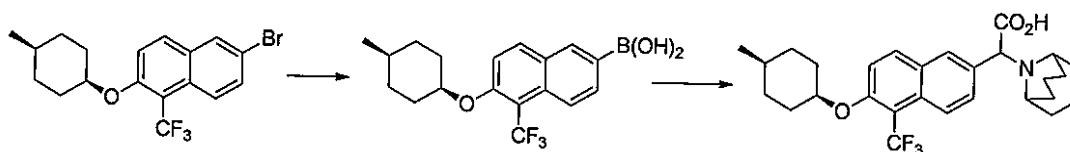
THF (0.7 mL) 中の 9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸メチルエステル HCl 塩 (26 mg、0.12 mmol) の混合物にトリエチルアミン (17 μ L、0.12 mmol) を添加し、室温で 15 分撹拌した。この混合物に、6- (シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ - 5- (トリフルオロメチル) - 2-ナフトアルデヒド (34 mg、0.10 mmol)、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (28 mg、0.13 mmol) および酢酸 (6.8 μ L、0.12 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波での刺激で 100 $^{\circ}$ C で 20 分加熱した。上記の混合物に水 (0.5 mL、2 mmol) および MeOH (0.8 mL) 中の 3 M の NaOH を添加した。反応混合物をマイクロ波での刺激で 100 $^{\circ}$ C で 10 分加熱し、これを 1 N の HCl で中和し、ろ過し、HPLC (TFA 法) で精製し、凍結乾燥後に望ましい酸を白色の粉末として収集した (35 mg、収量 58%)。 ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.83 - 8.11 (m, 3H), 7.60 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 4.50 - 4.73 (m, 2H), 3.92 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 2.47 - 2.65 (m, 2H), 1.99 - 2.38 (m, 6H), 1.45 - 1.96 (m, 9H), 1.12 - 1.36 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.42 Hz, 3H); LCMS m/z 489.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 9 4 9】

実施例 109: 2- (9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イル) - 2- (6- (シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) 酢酸

【0 9 5 0】

【化 2 5 5】

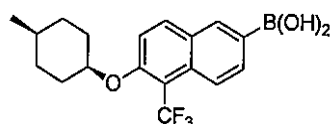


【0 9 5 1】

工程 1: (6- (シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) - 5- (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) ボロン酸

【0 9 5 2】

【化 2 5 6】



【0 9 5 3】

6-ブロモ-1- (トリフルオロメチル) - 2- (シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレンに関する手法に従って THF (4 mL) 中のトランス-4-メチルシクロヘキサノール (774 mg、2.00 mmol) から調製された 6-ブロモ-2- (シス-4-メチルシクロヘキシル) オキシ) - 1- (トリフルオロメチル) ナフタレンの溶液に、-78 $^{\circ}$ C で、ヘキサン (0.96 mL、2.4 mmol) 中の 2.5 M の n -ブチルリチウムを一滴ずつ N_2 下で添加した。反応混合物を -78 $^{\circ}$ C で 30 分撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル (0.69 mL、3.0 mmol) を添加し

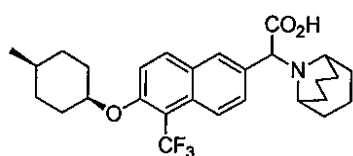
、 -78°C で1時間攪拌した。反応を1NのHClで止め、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにおいてEtOAc/MeOH/AcOH(100:10:1)で溶出させて精製し、望ましいボロン酸を白色の固体として得た(234mg、収量33%)。 ^1H NMR(300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.00 - 8.19 (m, 3H), 7.76 (dd, $J = 1.13, 8.69$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 4.89 (br, s, 1H), 1.91 - 2.15 (m, 2H), 1.59 - 1.79 (m, 2H), 1.38 - 1.57 (m, 5H), 0.96 (d, $J = 5.29$ Hz, 3H); LCMS m/z 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0954】

工程2: 2-(9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-2-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)酢酸

【0955】

【化257】



【0956】

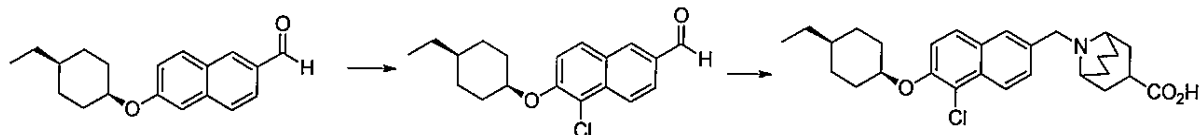
1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(2 mL)中のグリオキサール酸水和物(21mg、0.23mmol)および6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)ボロン酸(67mg、0.19mmol)の混合物に9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンHCl塩(46mg、0.28mmol)を添加した。上記の懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50 μL 、0.28mmol)を添加し、室温で2日間攪拌した。この混合物をHPLC(TFA法)で精製し、望凍結乾燥後にましい生成物を白色の粉末として収集した(3mg、収量3%)。 ^1H NMR(300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 - 8.28 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.44$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 3.38 - 4.03 (m, 2H), 1.23 - 2.35 (m, 21H), 0.95 (d, $J = 5.29$ Hz, 3H); LCMS m/z 490.1. 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0957】

実施例110: 9-(5-クロロ-6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【0958】

【化258】



【0959】

工程1: 5-クロロ-6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド

【0960】

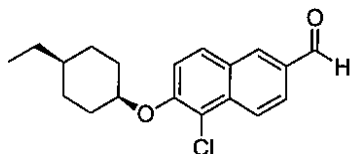
10

20

30

40

【化 2 5 9】



【0 9 6 1】

アセトニトリル (10 mL) 中の 6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド (1.41 g、5.00 mmol)、N-クロロスクシンイミド (801 mg、6.00 mmol) の溶液をマイクロ波での刺激で 100 °C で 20 分加熱した。この混合物を EtOAc とブラインとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、望ましいアルデヒドを薄黄色の固体として得た (1.84 g、収量 100%)。LCMS m/z 317.0 [M+H]⁺。

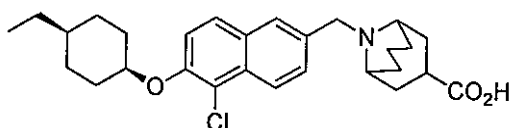
10

【0 9 6 2】

工程 2：9-((5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

【0 9 6 3】

【化 2 6 0】



20

【0 9 6 4】

THF (1 mL) 中の 9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸メチルエステル HCl 塩 (46 mg、0.21 mmol) および 5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド (56 mg、0.15 mmol) の混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (46 mg、0.22 mmol) を添加した。反応溶液をマイクロ波での刺激で 100 °C で 20 分加熱した。上記の混合物に水 (0.8 mL、2 mmol) および MeOH (0.8 mL) 中の 3 M の NaOH を添加し、マイクロ波での刺激で 100 °C で 10 分加熱した。これを 1 N の HCl で中和した。ろ過し、HPLC (TFA 法) で精製し、凍結乾燥後に望ましい生成物の TFA 塩を白色の粉末として収集した (47 mg、収量 53%)。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.44 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.89, 8.69 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.61 - 4.75 (m, 2H), 3.64 (br. s., 2H), 3.41 (t, J = 9.25 Hz, 1H), 2.56 (br. s., 2H), 1.42 - 2.39 (m, 16H), 1.17 - 1.40 (m, 3H), 0.93 (t, J = 6.99 Hz, 3H); LCMS m/z 470.0 [M+H]⁺。

30

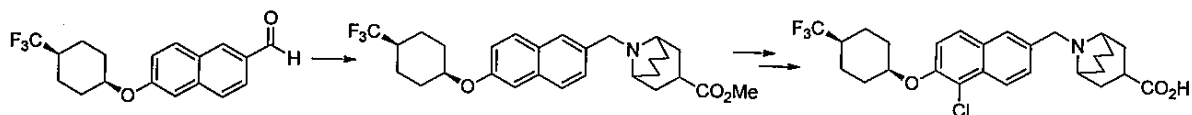
【0 9 6 5】

実施例 111：9-((5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

40

【0 9 6 6】

【化 2 6 1】



【0 9 6 7】

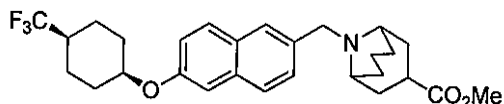
工程 1：メチル 9-((6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)

50

オキシ) ナフタレン-2-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3
-カルボキシレート

【0968】

【化262】



【0969】

THF (2 mL) 中の 6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトアルデヒド (161 mg、0.500 mmol) および 9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸メチルエステル HCl 塩 (132 mg、0.600 mmol) の混合物に、酢酸 (43 μ L、0.76 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (159 mg、0.750 mmol) を添加した。次いで反応混合物をマイクロ波での刺激で 100 °C で 20 分加熱した。これを EtOAc とブラインとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、望ましいエステルを無色の油として得た (215 mg、収量 88%)。LCMS m/z 490.1 [M+H]⁺。

10

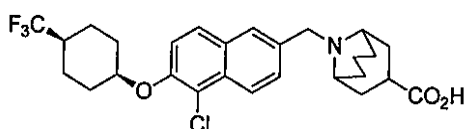
【0970】

工程 2: 9-((5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

20

【0971】

【化263】



【0972】

アセトニトリル (1 mL) 中のメチル 9-((6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボキシレート (98 mg、0.20 mmol)、N-クロロスクシンイミド (41 mg、0.31 mmol) の溶液をマイクロ波での刺激で 80 °C で 20 分加熱した。この混合物を HPLC (TFA 法) で精製し、エステル中間体を得た (53 mg、収量 42%)。LCMS m/z 524.0 [M+H]⁺。

30

【0973】

上記のエステルを、THF (0.6 mL) および MeOH (0.6 mL) に溶解させ、水 (0.2 mL、0.6 mmol) 中の 3 M の NaOH を添加し、50 °C (ホットプレート) で 1 時間加熱した。これを 1 N の HCl で中和し、HPLC (TFA 法) で精製し、凍結乾燥後に望ましい生成物を白色の粉末として得た (34 mg、収量 64%)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.93 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.61 - 4.78 (m, 2H), 3.65 (d, J = 15.56 Hz, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 2.58 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 2.02 - 2.38 (m, 9H), 1.64 - 2.01 (m, 8H); LCMS m/z 510.0 [M+H]⁺。

40

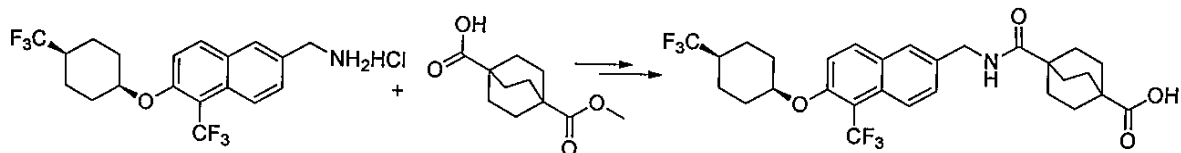
【0974】

実施例 112: 4-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)カルバモイル)ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸

【0975】

50

【化 2 6 4】



【0 9 7 6】

2 mL の DMF 中の (5-((トリフルオロメチル)-6-((シス-4-((トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (100 mg、0.25 mmol) の溶液に、4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸 (60 mg、0.28 mmol、1.1 当量)、HOBt (51 mg、0.38 mmol、1.5 当量)、TEA (76 mg、0.75 mmol、3.0 当量) および EDCI (73 mg、0.38 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この溶液を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50/1) で精製し、それに対応するメチルエステルを無色の油として得た (56 mg、収量: 37%)。ESI-MS (M+H)⁺: 586.2。

10

【0 9 7 7】

MeOH/H₂O (5 mL、1:1) 中の上記のエステル (56 mg、0.096 mmol) の溶液に、NaOH (12 mg、0.287 mmol、3.0 当量) を添加した。この混合物を 65 °C で一晩攪拌した。溶媒を減圧により除去し、残留物を水 (1 mL) に懸濁した。この混合物の pH を 1 N の HCl で 6 に酸性化した。得られた混合物を逆相 HPLC (MeCN/H₂O ~ 0.05% TFA) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (30 mg、収量: 55%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 18H); ESI-MS (M+H)⁺: 572.1。

20

【0 9 7 8】

実施例 113: N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-((トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-1-アミノインデン-6-カルボン酸

30

表題の化合物を実施例 105 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.4 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 566.2。

【0 9 7 9】

実施例 114: N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-((トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-6-アミノインドール-3-カルボン酸

40

表題の化合物を実施例 105 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 6H); ESI-MS (M+H)⁺: 565.1。

【0 9 8 0】

50

実施例 115: N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-2-アザビシクロ[1.2.3]オクタン-7-カルボン酸

表題の化合物を実施例 105 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.97-1.60 (m, 14H); ESI-MS (M+H)⁺: 544.1。

【0981】

実施例 116: N-(6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルカルボニル)-デカヒドロイソキノリン-5-カルボン酸

10

表題の化合物を実施例 105 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.02-1.48 (m, 13H), 1.45-1.30 (m, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 572.2。

【0982】

実施例 117: 2-(2-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[1.2.3]オクタン-7-カルボン酸

20

表題の化合物を実施例 106 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.90 (AB, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.00-1.61 (m, 14H). ESI-MS (M+H)⁺: 558.1。

【0983】

実施例 118: 2-(2-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[1.2.3]オクタン-7-カルボン酸

30

表題の化合物を実施例 106 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.53 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.78-7.51 (m, 3H), 5.05 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.13-1.56 (m, 15H); ESI-MS (M+H)⁺: 512.3。

【0984】

実施例 119: 4-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノメチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

40

表題の化合物を実施例 85 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 12H), 1.45-1.41 (m, 6H). ESI-MS (M+H)⁺: 558.2。

【0985】

実施例 120: 4-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

表題の化合物を実施例 85 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

50

d : 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 7.56 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H) , 7.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H) , 4.92 (s, 1H) , 4.30-4.28 (m, 2H) , 4.20 (s, 1H) , 2.35-2.09 (m, 5H) , 1.92-1.81 (m, 8H) , 1.79-1.61 (m, 6H) ; ESI-MS (M+H)⁺ : 559.9。

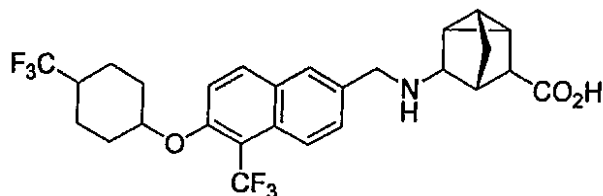
【0986】

実施例 121 : 7-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-トリシクロ[3.1.1.0]ヘプタン-5-カルボン酸

【0987】

【化265】

10



【0988】

表題の化合物を実施例 85 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.96 (s, 1H) , 7.59 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H) , 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.92 (s, 1H) , 4.34-4.31 (m, 2H) , 3.31-3.29 (m, 1H) , 2.91 (s, 0.5H) , 2.60 (s, 0.5H) , 2.55 (s, 0.5H) , 2.49 (s, 0.5H) , 2.21-2.02 (m, 3H) , 1.78-1.45 (m, 11H) . ESI-MS (M+H)⁺ : 528.1。

20

【0989】

実施例 122 : 8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例 88 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 4.93 (s, 1H) , 4.46-4.45 (m, 1H) , 4.33-4.28 (m, 1H) , 3.38-3.36 (m, 1H) , 2.90-2.83 (m, 1H) , 2.48-2.40 (m, 1H) , 2.22-2.02 (m, 7H) , 1.92-1.81 (m, 3H) , 1.73-1.61 (m, 9H) . ESI-MS (M+H)⁺ : 543.9。

30

【0990】

実施例 123 : 3-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)-7,7-ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-4-カルボン酸

表題の化合物を実施例 85 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.93 (s, 1H) , 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.91 (s, 1H) , 4.21-4.11 (m, 2H) , 2.33-2.30 (m, 1H) , 2.19-2.06 (m, 3H) , 1.84-1.60 (m, 8H) , 1.33-1.06 (m, 5H) , 0.97 (s, 6H) . ESI-MS (M+H)⁺ : 557.9。

40

【0991】

実施例 124 : 8-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例 93 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.31 Hz, 1H) , 8.13 (d, J = 9.06 Hz, 1H) , 8.03 (d, J = 1.89 Hz, 1H) , 7.72 (dd, J = 1.89, 9.06 Hz, 1H) , 7.60 (d, J = 9.44 Hz, 1H) , 4.96 (br. s. , 1H) , 4.57 (d, J = 6.42 Hz, 1H) , 4.41 (q, J = 6.67 Hz, 1

50

H), 3.49 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 2.88 - 3.06 (m, 1H), 2.48 - 2.61 (m, 1H), 1.90 - 2.40 (m, 9H), 1.84 (d, J = 6.42 Hz, 3H), 1.72 (t, J = 12.84 Hz, 2H), 1.37 - 1.61 (m, 5H), 0.97 (d, J = 5.29 Hz, 3H); LCMS m/z 490.3 [M+H]⁺.

【0992】

実施例125: 9-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例104に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.90 - 4.98 (m, 2H), 4.01 (br. s., 1H), 3.31 - 3.45 (m, 1H), 1.85 - 2.25 (m, 10H), 1.63 - 1.82 (m, 4H), 1.40 - 1.60 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.52 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 [M+H]⁺.

10

【0993】

実施例126: 9-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザ-7-オキサ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例97に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.08 - 8.19 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 2H), 3.75 - 4.08 (m, 1H), 3.70 - 3.85 (m, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 2H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 2.33 - 2.38 (m, 2H), 1.96 - 2.13 (m, 2H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.37 - 1.60 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 492.2 [M+H]⁺.

20

【0994】

実施例127: 8-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例93に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 2.84 - 3.03 (m, 1H), 2.35 - 2.65 (m, 2H), 2.01 - 2.32 (m, 8H), 1.87 - 1.99 (m, 2H), 1.70 (t, J = 13.05 Hz, 2H), 1.35 - 1.59 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 504.3 [M+H]⁺.

30

【0995】

実施例128: 9-(1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

40

表題の化合物を実施例93に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (br. s., 1H), 8.06 - 8.22 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.72 - 4.95 (m, 1H), 4.18 - 4.32 (m, 1H), 3.30 - 3.49 (m, 1H), 3.09 - 3.23 (m, 1H), 1.37 - 2.63 (m, 21H), 0.98 (d, J = 5.77 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 518.3 [M+H]⁺.

【0996】

実施例129: 9-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-7-ヒドロキシ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

50

表題の化合物を実施例 97 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.07 - 8.18 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.55 - 4.72 (m, 2H), 4.48 - 4.53 (m, 1H), 4.02 - 4.30 (m, 1H), 3.62 - 3.81 (m, 2H), 2.22 - 2.88 (m, 4H), 1.80 - 2.28 (m, 7H), 1.70 (t, J = 13.05 Hz, 2H), 1.36 - 1.59 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 506.3 [M+H]⁺。

【0997】

実施例 130: 8-(1-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー 1

10

表題の化合物を実施例 94 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 4.41 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.46 - 3.55 (m, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.66 (m, 1H), 2.12 - 2.41 (m, 4H), 1.91 - 2.10 (m, 5H), 1.84 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.72 (t, J = 13.05 Hz, 2H), 1.39 - 1.60 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 490.2 [M+H]⁺。

【0998】

実施例 131: 8-(1-(6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー 2

20

表題の化合物を実施例 95 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.47 - 4.61 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.43 - 3.52 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.09, 11.73 Hz, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.38 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.36 - 1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.77 Hz, 3H); LCMS m/z 490.3 [M+H]⁺。

30

【0999】

実施例 132: 9-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例 99 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.41, 15.69 Hz, 2H), 7.40 - 7.79 (m, 3H), 4.99 - 5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11 - 4.27 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 1.82 - 2.63 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.71 (t, J = 13.43 Hz, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.32 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]⁺。

40

【1000】

実施例 133: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例 99 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 - 7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Hz, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.36 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.42

50

(m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 472.1 [M+H]⁺。

【1001】

実施例134: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例99に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.41 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98 - 8.13 (m, 2H), 7.42 - 7.77 (m, 3H), 4.87 - 4.92 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.89 - 3.08 (m, 1H), 2.42 - 2.63 (m, 2H), 1.96 - 2.23 (m, 8H), 1.71 (t, J = 13.43 Hz, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.23 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H); LCMS m/z 458.1 [M+H]⁺。

10

【1002】

実施例135: 9-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 8.00 - 8.14 (m, 2H), 7.41 - 7.78 (m, 3H), 4.87 - 4.94 (m, 1H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.20 - 4.31 (m, 1H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 3.07 - 3.21 (m, 1H), 1.80 - 2.63 (m, 13H), 1.48 - 1.78 (m, 6H), 1.24 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 500.1 [M+H]⁺。

20

【1003】

実施例136: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1

表題の化合物を実施例133に記載の方法に従って調製し、キラルクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 - 7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Hz, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.36 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 472.1 [M+H]⁺。

30

【1004】

実施例137: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー2

表題の化合物を実施例133に記載の方法に従って調製し、キラルクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 - 7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Hz, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.36 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Hz, 3H); LCMS m/z 472.1 [M+H]⁺。

40

【1005】

実施例138: 9-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー1

表題の化合物を実施例132に記載の方法に従って調製し、キラルクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.07

50

(dd, $J = 9.41, 15.69$ Hz, 2H), 7.40 - 7.79 (m, 3H), 4.99 - 5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11 - 4.27 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 1.82 - 2.63 (m, 11H), 1.78 (d, $J = 6.53$ Hz, 3H), 1.71 (t, $J = 13.43$ Hz, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.32 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.02$ Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]⁺.

【1006】

実施例139: 9-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸、エナンチオマー2

表題の化合物を実施例132に記載の方法に従って調製し、キラルクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.43 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 9.41, 15.69$ Hz, 2H), 7.40 - 7.79 (m, 3H), 4.99 - 5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11 - 4.27 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 1.82 - 2.63 (m, 11H), 1.78 (d, $J = 6.53$ Hz, 3H), 1.71 (t, $J = 13.43$ Hz, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.32 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.02$ Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]⁺.

【1007】

実施例140: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1

表題の化合物を実施例99に記載の方法に従って調製し、キラルクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.45 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 - 7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51 - 4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 3.26, 11.55$ Hz, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.86 - 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.86 - 2.33 (m, 10H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.46 - 1.63 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]⁺.

【1008】

実施例141: 8-(1-(5-(ジフルオロメチル)-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー2

表題の化合物を実施例99に記載の方法に従って調製し、キラルクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.45 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 - 7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51 - 4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 3.26, 11.55$ Hz, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.86 - 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.86 - 2.33 (m, 10H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.46 - 1.63 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H); LCMS m/z 486.1 [M+H]⁺.

【1009】

実施例142: 9-((6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例83に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.97 - 8.07 (m, 1H), 7.80 - 7.93 (m, 2H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 4.88 - 4.94 (m, 1H), 4.59 - 4.74 (m, 2H), 3.55 - 3.74 (m, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 2.47 - 2.71 (m, 2H), 1.99 - 2.37 (m, 9H), 1.56 - 1.95 (m, 8H); LCMS m/z 476.1 [M+H]⁺.

【1010】

実施例 1 4 3 : メチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - (7 R , 9 a R) - オクタヒドロ - 1 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - カルボン酸

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H) , 7.89 - 8.02 (m, 2H) , 7.52 (dd, J = 1.7 6, 9.04 Hz, 1H) , 7.35 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 4.88 (br. s. , 1H) , 4.16 - 4.3 9 (m, 2H) , 3.75 (s, 3H) , 3.65 (d, J = 11.80 Hz, 1H) , 3.36 - 3.55 (m, 2H) , 3.07 - 3.32 (m, 5H) , 2.68 - 2.84 (m, 2H) , 2.35 (d, J = 12.30 Hz, 1H) , 2. 05 - 2.28 (m, 3H) , 1.52 - 1.97 (m, 9H) ; LCMS m/z 573.3 [M+H]⁺。

【 1 0 1 1 】

10

実施例 1 4 4 : 3 - (4 - { [5 - トリフルオロメチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルオキシ) - ナフタレン - 2 - イルメチル] - アミノ } - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクター 1 - イル) - カルボン酸

表題の化合物を実施例 8 6 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (br. s. , 1H) , 8.84 (br. s. , 1H) , 8.22 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 8.06 - 8.16 (m, 2H) , 7.65 - 7.76 (m, 2H) , 5.10 (br. s. , 1H) , 4.23 (br . s. , 2H) , 2.39 - 2.47 (m, 1H) , 2.04 (d, J = 12.80 Hz, 2H) , 1.88 (s, 12H) , 1.53 - 1.78 (m, 7H) ; LCMS m/z 544.2 [M+H]⁺。

【 1 0 1 2 】

実施例 1 4 5 : 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - (7 R , 9 a R) - オクタヒドロ - 1 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - カルボン酸

20

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H) , 7.89 - 8.02 (m, 2H) , 7.52 (d, J = 8.78 Hz, 1H) , 7.35 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 4.89 (br. s. , 1H) , 4.18 - 4.41 (m, 2H) , 3.22 - 3.74 (m, 6H) , 2.87 (br. s. , 1H) , 2.67 (s, 1H) , 2.03 - 2.37 (m, 5H) , 1.55 - 1.96 (m, 10H) ; LCMS m/z 559.3 [M+H]⁺。

【 1 0 1 3 】

実施例 1 4 6 : 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - カルボン酸

30

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (dd, J = 2.89, 9.41 Hz, 1H) , 8.02 - 8.18 (m, 2H) , 7.61 - 7.79 (m, 2H) , 5.11 (br. s. , 1H) , 4.45 (d, J = 5.52 Hz, 1H) , 4.27 - 4.39 (m, 2H) , 3.89 - 4.24 (m, 2H) , 3.13 (br. s. , 1H) , 2.74 - 3.00 (m, 1H) , 2.27 - 2. 46 (m, 4H) , 1.97 - 2.11 (m, 2H) , 1.81 - 1.91 (m, 1H) , 1.54 - 1.80 (m, 6H) ; LCMS m/z 516.2 [M+H]⁺。

【 1 0 1 4 】

実施例 1 4 7 : N - ((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 3 - アミノ - インダン - 5 - カルボン酸

40

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (br. s. , 2H) , 8.30 (s, 1H) , 8.22 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 8.08 - 8.16 (m, 2H) , 7.96 (dd, J = 1.13, 7.91 Hz, 1H) , 7.77 (dd, J = 1.76, 9.04 Hz , 1H) , 7.69 (d, J = 9.54 Hz, 1H) , 7.49 (d, J = 8.03 Hz, 1H) , 5.11 (br. s . , 1H) , 4.94 (br. s. , 1H) , 4.30 - 4.55 (m, 2H) , 3.13 - 3.29 (m, 1H) , 2 . 90 - 3.08 (m, 1H) , 2.55 - 2.70 (m, 1H) , 2.30 - 2.45 (m, 2H) , 2.04 (d, J = 12.80 Hz, 2H) , 1.54 - 1.81 (m, 6H) ; LCMS m/z 552.2 [M+H]⁺。

【 1 0 1 5 】

実施例 1 4 8 : 3 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス - 4 - (トリフル

50

オロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0]ヘキサセン-6-カルボン酸

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 - 9.97 (m, 1H), 8.22 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.29 Hz, 2H), 5.12 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 2H), 3.58 (br. s., 4H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 2.21 (br. s., 2H), 1.89 - 2.11 (m, 3H), 1.52 - 1.81 (m, 6H); LCMS m/z 502.2 [M+H]⁺。

【1016】

実施例 1 4 9 : 2-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-2-アザスピロ [3. 2]ヘキサセン-5-カルボン酸

10

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 2H), 4.04 - 4.52 (m, 4H), 2.08 - 2.37 (m, 3H), 1.99 (dd, J = 5.77, 9.04 Hz, 1H), 1.65 - 1.90 (m, 6H), 1.41 (dd, J = 5.52, 9.04 Hz, 1H), 1.23 - 1.35 (m, 1H); LCMS m/z 502.2 [M+H]⁺。

【1017】

実施例 1 5 0 : N-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-デカヒドロイソキノリン-8-カルボン酸

20

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 - 7.71 (m, 2H), 5.03 (br. s., 1H), 4.40 - 4.59 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 3.09 - 3.28 (m, 2H), 2.52 - 2.74 (m, 2H), 2.28 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.05 Hz, 2H), 1.89 - 2.10 (m, 3H), 1.69 - 1.88 (m, 10H), 1.35 - 1.55 (m, 3H); LCMS m/z 558.2 [M+H]⁺。

【1018】

実施例 1 5 1 : 3-((6-((シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-3-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-9-カルボン酸

30

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.05 - 8.12 (m, 1H), 7.71 (ddd, J = 1.63, 9.10, 13.62 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.48 (d, J = 14.31 Hz, 2H), 3.37 - 3.69 (m, 4H), 2.50 - 2.80 (m, 3H), 2.11 - 2.38 (m, 3H), 1.61 - 2.05 (m, 12H); LCMS m/z 544.2 [M+H]⁺。

【1019】

実施例 1 5 2 : N-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-4-アミノビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボン酸

40

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.40 (s, 2H), 2.14 - 2.36 (m, 5H), 1.96 - 2.13 (m, 6H), 1.86 - 1.95 (m, 2H), 1.68 - 1.86 (m, 6H); LCMS m/z 530.2 [M+H]⁺。

【1020】

実施例 1 5 3 : N-(5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-1-アミノアダマンタン-3-カルボン酸

50

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 - 8.31 (m, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 1H), 8.03 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.37 (s, 2H), 2.39 (br. s., 2H), 2.27 (td, J = 7.69, 11.23 Hz, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 4H), 1.96 - 2.11 (m, 6H), 1.65 - 1.94 (m, 10H); LCMS m/z 570.3 [M+H]⁺。

【1021】

実施例 154: 3-(5-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-3-アザビシクロ [3.3.0] オクタン-7-カルボン酸

10

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.53 - 7.72 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 2.76 Hz, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.37 - 3.59 (m, 1H), 2.73 - 3.25 (m, 5H), 2.08 - 2.38 (m, 4H), 1.55 - 2.05 (m, 9H); LCMS m/z 530.2 [M+H]⁺。

【1022】

実施例 155: 2-((5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-((9S, 9aR)-オクタヒドロ-1H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-9-イル)メタノール

20

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.58 - 7.69 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 3.65 - 4.03 (m, 3H), 3.37 - 3.64 (m, 3H), 3.06 - 3.22 (m, 3H), 2.91 - 3.05 (m, 1H), 2.52 - 2.89 (m, 1H), 2.07 - 2.45 (m, 4H), 1.64 - 2.04 (m, 11H); LCMS m/z 545.3 [M+H]⁺。

【1023】

実施例 156: 8-((6-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸

30

表題の化合物を実施例 9 8 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 - 8.33 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (br. s., 2H), 2.89 - 3.06 (m, 1H), 2.43 - 2.60 (m, 2H), 1.87 - 2.29 (m, 14H); LCMS m/z 545.3 [M+H]⁺。

【1024】

実施例 157: 2-(5-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-2-アザ-6-オキサスピロ [3.4] オクタン-7-カルボン酸

40

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.46 - 4.62 (m, 3H), 3.98 - 4.44 (m, 6H), 2.58 - 2.70 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 5.15, 13.43 Hz, 1H), 2.07 - 2.36 (m, 3H), 1.65 - 1.90 (m, 6H); LCMS m/z 532.2 [M+H]⁺。

【1025】

実施例 158: (1R, 5S, 7r)-3-((2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-1-(トリフルオロメチル)ナフタレン-6-イル)メチル)-3-アザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン-7-カルボン酸

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 - 8.10 (m, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s.,

50

, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 - 3.74 (m, 3H), 2.87 - 3.26 (m, 2H), 2.03 - 2.53 (m, 7H), 1.68 - 1.96 (m, 10H); LCMS m/z 544.2 [M+H]⁺.

【1026】

実施例159: N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-3-(アゼチジン-3-イル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.39 - 4.63 (m, 2H), 3.93 - 4.30 (m, 4H), 2.52 - 2.79 (m, 1H), 2.08 - 2.37 (m, 4H), 1.52 - 2.06 (m, 11H), 1.13 - 1.50 (m, 2H), 0.98 (q, J = 12.30 Hz, 1H), 0.75 - 0.90 (m, 1H); LCMS m/z 558.3 [M+H]⁺.

10

【1027】

実施例160: 8-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例101に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.67 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (br. s., 2H), 3.05 (tt, J = 5.80, 12.14 Hz, 1H), 2.08 - 2.55 (m, 11H), 1.68 - 1.89 (m, 6H); LCMS m/z 531.2 [M+H]⁺.

20

【1028】

実施例161: 2-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-2-アザ-5-オキサスピロ[5.4]デカン-8-カルボン酸

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 1.63-2.39 (m, 14 H) 2.87-3.08 (m, 1 H) 3.21 (br. s., 2 H) 3.34-3.47 (m, 1 H) 3.80-3.98 (m, 2 H) 4.51 (s, 2 H) 5.03 (br. s., 1 H) 7.61 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=9.04、1.76 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.16 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=8.53 Hz, 1 H); LCMS m/z 560.2 [M+H]⁺.

30

【1029】

実施例162: N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-8-アミノビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー1

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.76、9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.47 (s, 2H), 2.81 (tt, J = 6.24、11.95 Hz, 1H), 2.49 (br. s., 2H), 2.10-2.35 (m, 3H), 1.63-1.97 (m, 15H); LCMS m/z 544.2 [M+H]⁺.

40

【1030】

実施例163: N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-8-アミノビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー2

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.76、9.04 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 2.54-2.76 (m, 3H), 2.10-2.37 (m, 3H), 1.59-2.06 (m, 15H); LCMS m/z 544.2 [M+H]⁺.

【1031】

実施例164: N-(5-トリフルオロメチル-6-(シス-4-トリフルオロメチル

50

ーシクロヘキシルオキシ)ーナフタレンー2ーイルメチル)ー1ーアミノー3, 5ージメチルアダマンタン

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.88、9.16 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.34 (s, 2H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H), 1.62-1.95 (m, 13H), 1.39-1.55 (m, 4H), 1.23-1.36 (m, 2H), 0.95-1.04 (m, 6H); LCMS m/z 554.3 [M+H]⁺。

【1032】

実施例165: 7ー(5ートリフルオロメチルー6ー(シスー4ートリフルオロメチルーシクロヘキシルオキシ)ーナフタレンー2ーイルメチル)ー7ーアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンー2ーカルボン酸

10

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.01、9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.39-4.60 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.34-3.91 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 2.12-2.37 (m, 4H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.68-1.89 (m, 7H); LCMS m/z 516.2 [M+H]⁺。

【1033】

20

実施例166: Nー(5ートリフルオロメチルー6ー(シスー4ートリフルオロメチルーシクロヘキシルオキシ)ーナフタレンー2ーイルメチル)ー9ーアミノビシクロ [3. 3. 1] ノナンー3ーカルボン酸

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.01、9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.45 (s, 2H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.04-2.38 (m, 9H), 1.59-1.90 (m, 10H), 1.36-1.56 (m, 2H); LCMS m/z 558.3 [M+H]⁺。

【1034】

実施例167: 9ー(5ートリフルオロメチルー6ー(シスー4ートリフルオロメチルーシクロヘキシルオキシ)ーナフタレンー2ーイルメチル)ー9ーアザー7ーオキサビシクロ [3. 3. 1] ノナンー3ーカルボン酸

30

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.10-8.21 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 1.76、9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 2H), 4.10 (br. s., 2H), 3.70-3.86 (m, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 2.04-2.88 (m, 8H), 1.58-1.90 (m, 7H); LCMS m/z 558.3 [M+H]⁺。

【1035】

実施例168: 9ー(5ートリフルオロメチルー6ー(シスー4ートリフルオロメチルーシクロヘキシルオキシ)ーナフタレンー2ーイルメチル)ー9ーアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン

40

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.10-8.19 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 2.01、9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.71 (s, 2H), 3.53 (br. s., 2H), 2.47-2.63 (m, 2H), 1.96-2.37 (m, 9H), 1.62-1.95 (m, 10H); LCMS m/z 500.2 [M+H]⁺。

【1036】

実施例169: 9ー(5ートリフルオロメチルー6ー(シスー4ートリフルオロメチルーシクロヘキシルオキシ)ーナフタレンー2ーイルメチル)ー7ーヒドロキシー9ーアザビシクロ [3. 3. 1] ノナンー3ーカルボン酸

50

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.08-8.21 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 1.51、9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.41-4.73 (m, 3H), 3.98-4.34 (m, 1H), 3.69 (br. s., 2H), 2.79 (d, J = 15.81 Hz, 1H), 2.50 (br. s., 1H), 1.65-2.37 (m, 15H); LCMS m/z 560.2 [M+H]⁺。

【1037】

実施例 170: 9-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル)-7-オキソ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 8.13-8.21 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 2.01、9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.36 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 2.60-2.77 (m, 3H), 2.08-2.46 (m, 7H), 1.65-1.91 (m, 6H); LCMS m/z 558.0 [M+H]⁺。

【1038】

実施例 171: 9-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルメチル)-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例 9 7 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.08-8.16 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.58-4.77 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 3.35-3.51 (m, 1H), 2.57 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 1.98-2.40 (m, 8H), 1.90 (dd, J = 5.65、14.43 Hz, 1H), 1.52-1.79 (m, 5H), 1.22-1.51 (m, 5H), 0.85-0.99 (m, 3H); LCMS m/z 504.1 [M+H]⁺。

【1039】

実施例 172: 8-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イルメチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例 9 7 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.02-8.18 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.76、9.04 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.88-3.06 (m, 1H), 2.42-2.60 (m, 2H), 1.96-2.25 (m, 8H), 1.20-1.77 (m, 9H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); LCMS m/z 490.1 [M+H]⁺。

【1040】

実施例 173: 8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー 1

表題の化合物を実施例 8 8 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.38、9.16 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 2.88-3.05 (m, 1H), 2.47-2.62 (m, 1H), 2.08-2.41 (m, 7H), 1.65-2.06 (m, 12H); LCMS m/z 544.0 [M+H]⁺。

【1041】

実施例 174: 8-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸、エナンチオマー 2

表題の化合物を実施例 8 8 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.01-8.20 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 1.76、9.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.50-4.61 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 4.40 (q, $J = 6.53$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H), 2.95 (tt, $J = 6.09$ 、 11.73 Hz, 1H), 2.47-2.62 (m, 1H), 2.07-2.44 (m, 7H), 1.64-2.05 (m, 12H); LCMS m/z 544.0 $[M+H]^+$ 。

【1042】

実施例175: 9-(1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例93に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.30 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 8.04-8.19 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 5.00-5.28 (m, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.20 (d, $J = 12.05$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 6.02$ 、 11.80 Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 14.31$ Hz, 1H), 2.29-2.62 (m, 3H), 1.52-2.28 (m, 16H), 1.23-1.51 (m, 5H), 0.93 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H); LCMS m/z 518.1 $[M+H]^+$ 。

10

【1043】

実施例176: 8-(1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例93に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.25$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.76$ 、 9.04 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.29 (q, $J = 6.53$ Hz, 1H), 3.29-3.43 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 1H), 2.36-2.52 (m, 1H), 1.77-2.31 (m, 9H), 1.66-1.75 (m, 3H), 1.43-1.65 (m, 4H), 1.13-1.42 (m, 5H), 0.83 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H); LCMS m/z 504.1 $[M+H]^+$ 。

20

【1044】

実施例177: 9-(1-(6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例88に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.34 (d, $J = 7.53$ Hz, 1H), 8.04-8.22 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.93 (dd, $J = 3.39$ 、 11.42 Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.05$ Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 1H), 1.54-2.63 (m, 21H), 0.75 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H); LCMS m/z 572.1 $[M+H]^+$ 。

30

【1045】

実施例178: 8-(1-(6-(シス-4-トリフルオロメチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例88に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.34 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.58 (d, $J = 6.02$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 2.89$ 、 11.42 Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 2.76$ Hz, 1H), 2.86-3.03 (m, 1H), 1.65-2.62 (m, 19H), 0.78 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H); LCMS m/z 558.0 $[M+H]^+$ 。

40

【1046】

実施例179: 9-(1-(6-(シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例92に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.32 (d, $J = 7.53$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.29$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 4.89-5.01 (m, 2H), 4.24 (br. s.,

50

1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 1H), 1.82-2.61 (m, 13H), 1.52-1.80 (m, 5H), 1.23-1.52 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 532.1 [M+H]⁺.

【1047】

実施例180: 8-(1-(6-(4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例92に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 7.98-8.09 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 1.63, 9.16 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 1.86-2.63 (m, 12H), 1.54-1.76 (m, 4H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H); LCMS m/z 518.1 [M+H]⁺.

10

【1048】

実施例181: 8-(5-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26-8.32 (m, 1H), 8.12-8.21 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 2.01, 9.04 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 1.62-2.75 (m, 19H); LCMS m/z 544.2 [M+H]⁺.

20

【1049】

実施例182: 9-(1-(6-(4-(4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-クロロナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例94に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.91 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.69 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 5.00-5.31 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 1.43-2.67 (m, 21H), 1.20-1.42 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.18 Hz, 3H); LCMS m/z 484.1 [M+H]⁺.

30

【1050】

実施例183: 9-(5-(5-クロロ-6-(4-(4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例110に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 4.87-4.91 (m, 1H), 4.59-4.77 (m, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.48 - 2.75 (m, 2H), 1.80-2.36 (m, 9H), 1.42-1.78 (m, 8H), 0.97 (d, J = 4.91 Hz, 3H); LCMS m/z 456.0 [M+H]⁺.

40

【1051】

実施例184: 8-(1-(5-(5-クロロ-6-(4-(4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

表題の化合物を実施例110に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.51, 9.04 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s.

50

. , 1H) , 4.54 (d, J = 6.27 Hz, 1H) , 4.40 (q, J = 6.53 Hz, 1H) , 3.38-3.53 (m, 1H) , 2.95 (tt, J = 5.93, 11.76 Hz, 1H) , 2.46-2.63 (m, 1H) , 1.75-2.37 (m, 12H) , 1.45-1.73 (m, 6H) , 1.23-1.39 (m, 3H) , 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H) ; LCMS m/z 470.0 [M+H]⁺.

【1052】

実施例 185 : 8 - ((5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) メチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸

表題の化合物を実施例 110 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 8.78 Hz, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 7.90 (d, J = 9.04 Hz, 1H) , 7.70 (dd, J = 1.51, 8.78 Hz, 1H) , 7.52 (d, J = 9.04 Hz, 1H) , 4.88 (br. s. , 1H) , 4.36 (s, 2H) , 4.02 (br. s. , 2H) , 2.97 (t, J = 6.02 Hz, 1H) , 2.42-2.63 (m, 2H) , 1.97-2.24 (m, 8H) , 1.43-1.73 (m, 6H) , 1.20-1.39 (m, 3H) , 0.93 (t, J = 7.28 Hz, 3H) ; LCMS m/z 456.1 [M+H]⁺.

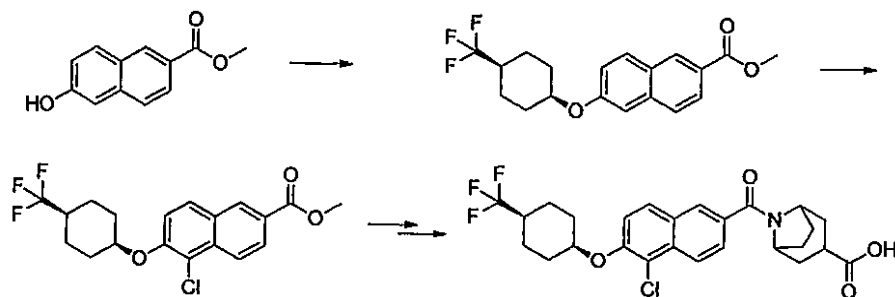
【1053】

実施例 186 :

8 - ((5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトイル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【1054】

【化266】

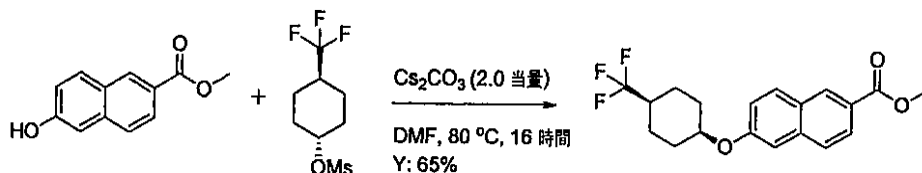


【1055】

工程 1 : メチル 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトエート

【1056】

【化267】



【1057】

DMF (150 mL) 中のメチル 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエート (14.0 g、70.0 mmol、1.0 当量)、シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシルメタンスルホネート (21.0 g、84.0 mmol、1.2 当量) および Cs₂CO₃ (45.0 g、140.0 mmol、2.0 当量) の混合物を 80 °C で 16 時間加熱し、冷却した。この混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、H₂O (300 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、未精製の生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶出液として石油エーテル) で精製したメチル 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトエートを黄色の固体として得た (13.0 g、収量 : 65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.52 (s, 1H) , 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.22 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H) , 7.16 (s, 1H) , 4.76 (s,

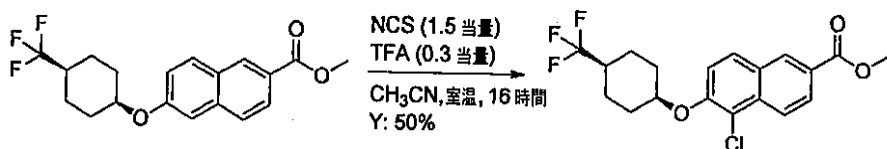
1H), 3.96 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 2H)。LCMS m/z 353.1 [M+H]⁺。

【1058】

工程2：メチル5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエート

【1059】

【化268】



10

【1060】

MeCN (10 mL) 中のメチル6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエート (1.75 g、5.0 mmol、1.0 当量) および NCS (1.05 g、7.5 mmol、1.5 当量) の混合物に TFA (170 mg、1.5 mmol、0.3 当量) を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、Na₂SO₃ 水溶液 (50 mL) でクエンチした。この混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、未精製の生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 50:1) で精製し、メチル5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエートを黄色の固体として得た (900 mg、収量: 50%)。LCMS m/z 387.1 [M+H]⁺。

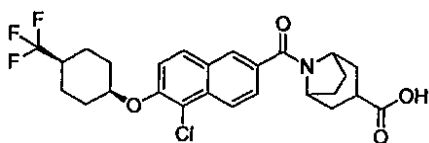
20

【1061】

工程3：8-((5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1062】

【化269】



30

【1063】

表題の化合物を実施例105に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ: 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 6H), 1.88-1.55 (m, 11H)。LCMS m/z 510.1 [M+H]⁺。

40

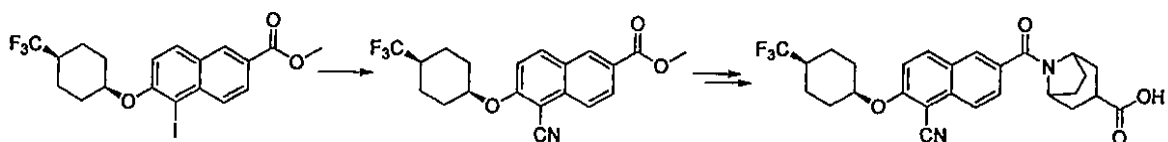
【1064】

実施例187:

8-((1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1065】

【化270】



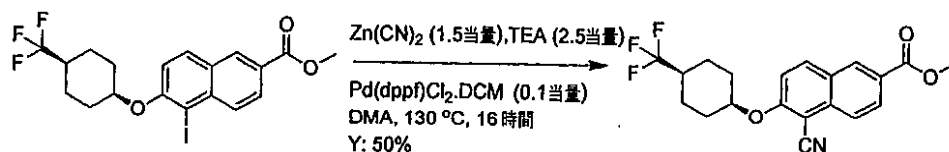
50

【1066】

工程1：メチル5-シアノ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエート

【1067】

【化271】



10

【1068】

DMA (15 mL) 中のメチル5-ヨード-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエート (2.4 g、5.0 mmol、1.0 当量)、Zn(CN)₂ (870 mg、7.5 mmol、1.5 当量) および TEA (1.3 g、12.5 mmol、2.5 当量) の混合物を N₂ で 3 回パージし、次いで Pd(dppf)Cl₂·DCM (410 mg、0.5 mmol、0.1 当量) を添加した。この混合物を 130 °C で 16 時間攪拌し、冷却した。この混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、H₂O (100 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、未精製の生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10 : 1) で精製し、メチル5-シアノ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエートを黄色の固体として得た (900 mg、収量 : 50%)。LCMS m/z 378.1 [M+H]⁺。

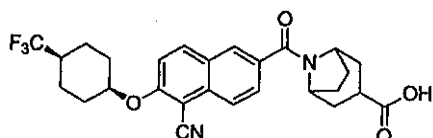
20

【1069】

工程2：8-((1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1070】

【化272】



30

【1071】

表題の化合物を実施例105に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.32-1.83 (m, 18H)。LCMS m/z 501.2 [M+H]⁺。

【1072】

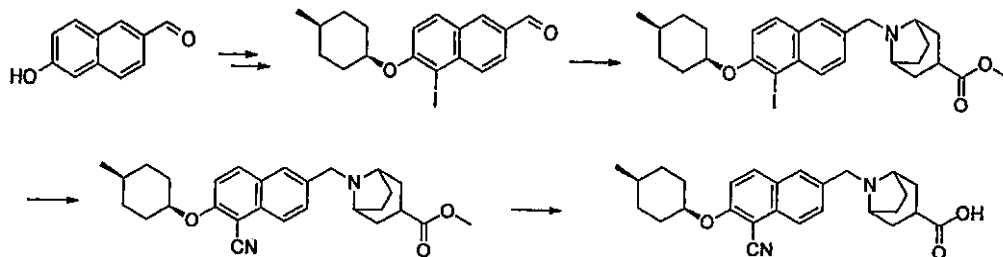
実施例188：

8-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1073】

40

【化 2 7 3】



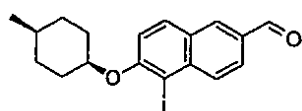
【1 0 7 4】

10

工程 1：5-ヨード-6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトアルデヒド

【1 0 7 5】

【化 2 7 4】



【1 0 7 6】

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。LCMS m/z 395.1 $[M+H]^+$ 。

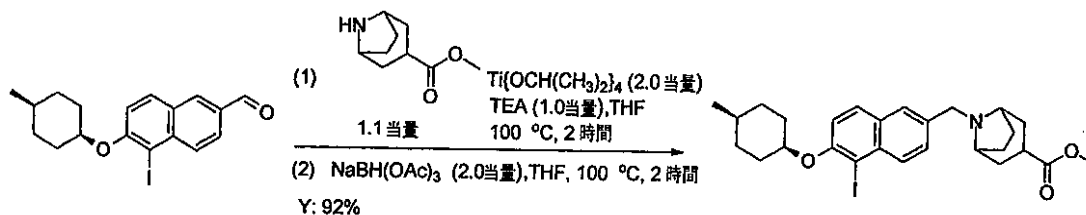
20

【1 0 7 7】

工程 2：メチル 8-（（5-ヨード-6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート

【1 0 7 8】

【化 2 7 5】



30

【1 0 7 9】

THF (2 mL) 中の 5-ヨード-6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトアルデヒド (130 mg、0.33 mmol、1.0 当量)、TEA (50 mg、0.50 mmol、1.5 当量) およびメチル 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (62 mg、0.36 mmol、1.1 当量) の混合物に $Ti(OiPr)_4$ (188 mg、0.66 mmol、2.0 当量) を添加した。この混合物を 100 °C で 2 時間攪拌し、冷却した。 $NaBH(OAc)_3$ (140 mg、0.66 mmol、2.0 当量) を添加し、この混合物を 100 °C でさらに 2 時間攪拌した。この混合物を水 (10 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を逆相 HPLC (MeCN/H₂O $\sim$ 0.05% TFA) で精製し、メチル 8-（（5-ヨード-6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た (130 mg、収量：92%)。LCMS m/z 548.2 $[M+H]^+$ 。

40

【1 0 8 0】

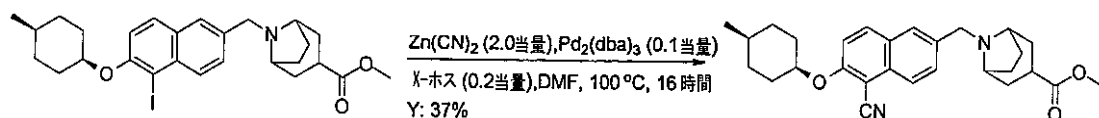
工程 3：メチル 8-（（5-シアノ-6-（（シス-4-メチルシクロヘキシル）オキシ）

50

シ) ナフタレン-2-イル) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート

【1081】

【化276】



【1082】

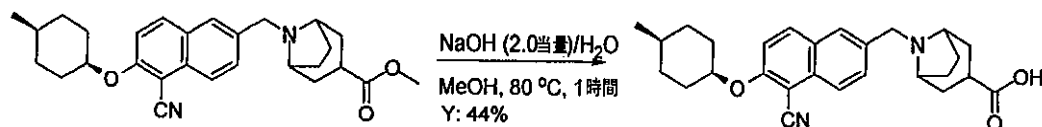
DMF (3 mL) 中のメチル 8-((5-ヨード-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (130 mg、0.24 mmol、1.0 当量)、Zn(CN)₂ (55 mg、0.48 mmol、2.0 当量) および X-phos (23 mg、0.048 mmol、0.2 当量) の混合物に Pd₂(dba)₃ (22 mg、0.024 mmol、0.1 当量) を添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下で 100 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、この混合物をろ過し、ろ液を逆相 HPLC (MeCN/H₂O ~ 0.05% TFA) で精製し、メチル 8-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレートを黄色の固体として得た (40 mg、収量: 37%)。LCMS m/z 447.3 [M+H]⁺。

【1083】

工程 4: 8-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

【1084】

【化277】



【1085】

MeOH (3 mL) 中のメチル 8-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (40 mg、0.09 mmol、1.0 当量) の溶液に、NaOH (7 mg、0.18 mmol、2.0 当量) および H₂O (0.5 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。次いでこの反応液を室温に冷却し、pH を 1 N の HCl で 6 に酸性化した。この混合物を逆相 HPLC (MeCN/H₂O ~ 0.05% TFA) で直接精製し、8-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸を白色の固体として得た (17 mg、収量: 44%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 433.3 [M+H]⁺。

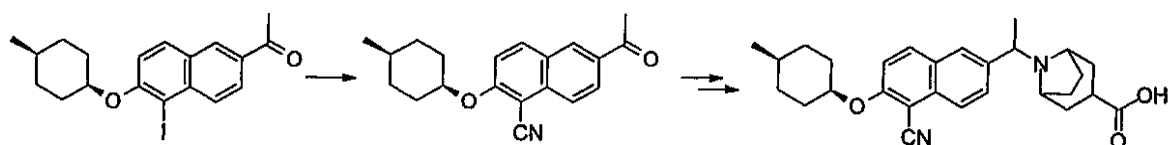
【1086】

実施例 189:

8-((1-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

【1087】

【化 278】

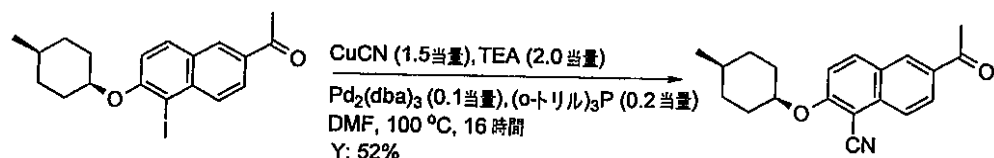


【1088】

工程 1：6-アセチル-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-1-ナフトニトリル

【1089】

【化 279】



【1090】

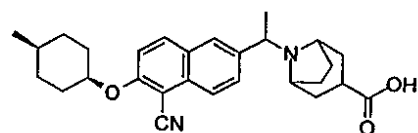
DMF (4 mL) 中の 1-(5-ヨード-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エタノン (690 mg、1.69 mmol、1.0 当量)、CuCN (226 mg、2.54 mmol、1.5 当量)、TEA (342 mg、3.38 mmol、2.0 当量) および (o-トリル)₃P (103 mg、0.34 mmol、0.2 当量) の混合物に Pd₂(dba)₃ (155 mg、0.17 mmol、0.1 当量) を添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下で 100 °C で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、この混合物を EtOAc で希釈した (30 mL) および H₂O (15 mL × 3) で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10:1) で精製し、6-アセチル-2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-1-ナフトニトリルを黄色の固体として得た (270 mg、収量: 52%)。LCMS m/z 308.2 [M+H]⁺。

【1091】

工程 2：8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1092】

【化 280】



【1093】

表題の化合物を実施例 102 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ: 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.86-1.71 (m, 6H), 1.58-1.54 (m, 5H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 447.3 [M+H]⁺。

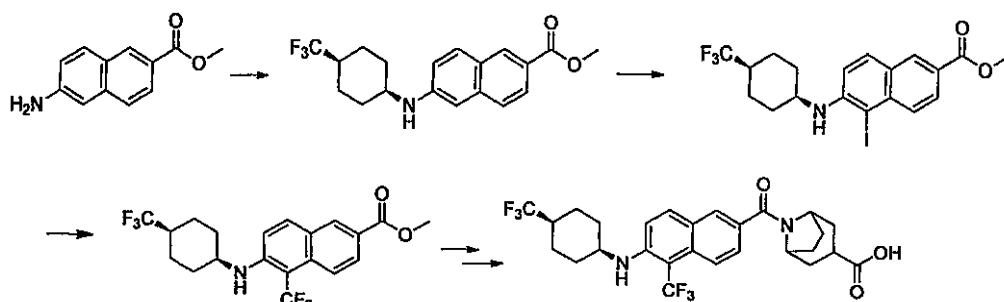
【1094】

実施例 190:

8-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1095】

【化281】



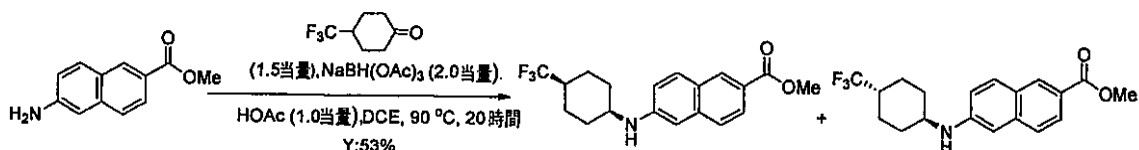
10

【1096】

工程1：メチル5-シアノ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトエート

【1097】

【化282】



20

【1098】

DCE (50 mL) 中のメチル6-アミノ-2-ナフトエート (2.5 g、12.4 mmol、1.0 当量)、4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノン (3.1 g、18.6 mmol、1.5 当量) および HOAc (744 mg、12.4 mmol、1.0 当量) の溶液に NaBH(OAc)₃ (5.2 g、25.0 mmol、2.0 当量) を一部ずつ添加した。この混合物を 90 °C で 20 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、この混合物を DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5 : 1) で精製し、メチル6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート (1.1 g、収量 26%) およびメチル6-((トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート (1.2 g、収量 27%) を黄色の固体として得た。

30

【1099】

シス異性体：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 2.35-2.05 (m, 3H), 1.83-1.65 (m, 6H)。LCMS m/z 352.1 [M+H]⁺。

【1100】

トランス異性体：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H), 2.28-1.18 (m, 2H)。LCMS m/z 352.1 [M+H]⁺。

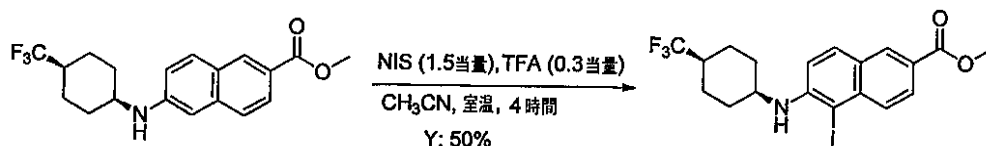
40

【1101】

工程2：メチル5-ヨード-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート

【1102】

【化 2 8 3】



【1 1 0 3】

CH_3CN (20 mL) 中のメチル 6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート (1.0 g、2.8 mmol、1.0 当量)、TFA (97 mg、0.8 mmol、0.3 当量)、NIS (0.95 g、4.2 mmol、1.5 当量) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物を濃縮して、残留物を得て、これをシリカでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5:1) で精製し、メチル 5-ヨード-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエートを黄色の固体として得た (679 mg、収量 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.6$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 4H)。LCMS m/z 478.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

10

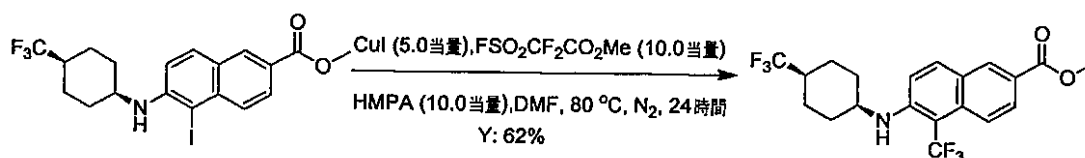
【1 1 0 4】

工程 3: メチル 5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート

20

【1 1 0 5】

【化 2 8 4】



【1 1 0 6】

DMF (10 mL) 中のメチル 5-ヨード-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエート (679 mg、1.4 mmol、1.0 当量)、 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (2.7 g、14.0 mmol、10.0 当量)、CuI (1.3 g、7.0 mmol、5.0 当量) および HMPA (2.5 g、14.0 mmol、10.0 当量) の混合物を N_2 下で 80 °C で 24 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、残留物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5:1) で精製し、メチル 5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトエートを黄色の固体として得た (369 mg、収量 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 4H)。LCMS m/z 420.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

30

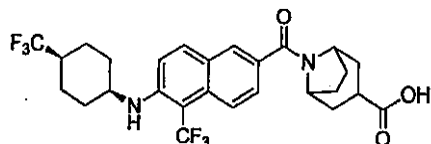
40

【1 1 0 7】

工程 4: 8-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1 1 0 8】

【化 2 8 5】



【1 1 0 9】

表題の化合物を実施例 1 0 5 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ : 7.71-8.03 (m, 3H) , 7.46 (dd, J = 1.76、9.04 Hz, 1H) , 7.21 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 4.65-4.72 (m, 1H) , 4.16 (br. s. , 1H) , 3.95 (br. s. , 1H) , 2.79-2.97 (m, 1H) , 2.11-2.30 (m, 1H) , 1.62-2.08 (m, 14H) , 1.36-1.58 (m, 2H)) 。 LCMS m/z 543.2 [M+H]⁺。

10

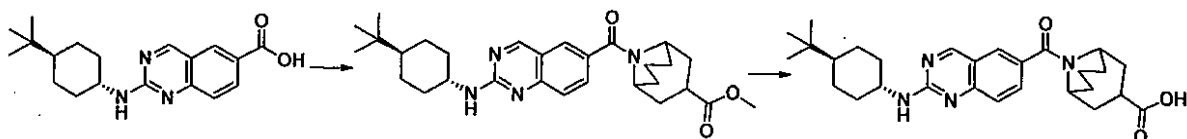
【1 1 1 0】

実施例 1 9 1 :

9-(2-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1 1 1 1】

【化 2 8 6】



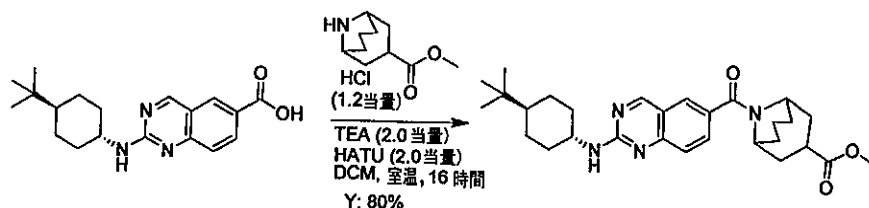
20

【1 1 1 2】

工程 1 : メチル 9-(2-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート

【1 1 1 3】

【化 2 8 7】



30

【1 1 1 4】

DCM (20 mL) 中の 2-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボン酸 (70 mg、0.21 mmol、1.0 当量)、メチル 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート HCl (56 mg、0.25 mmol、1.2 当量) および HATU (162 mg、0.42 mmol、2.0 当量) の混合物に TEA (43 mg、0.42 mmol、2.0 当量) を添加した。この反応液を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を、H₂O (2×20 mL) で洗浄し、濃縮した。残留物をシリカゲルでの TLC で精製し、メチル 9-(2-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレートを淡黄色の固体として得た (80 mg、収量 80%)。LCMS m/z 493.3 [M+H]⁺。

40

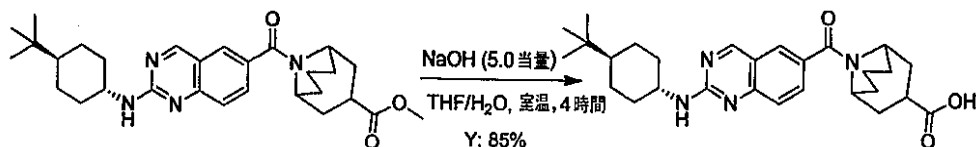
【1 1 1 5】

工程 2 : 9-(2-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1 1 1 6】

50

【化 2 8 8】



【1 1 1 7】

THF/H₂O (5 mL, 4 : 1) 中のメチル 9- (2- ((トランス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボキシレート (80 mg, 0. 16 mmol, 1. 0 当量) の溶液に NaOH (33 mg, 0. 81 mmol, 5. 0 当量) を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。THF を除去し、残留物の pH を 1 N の HCl で 6 に酸性化した。この混合物を逆相 HPLC (MeCN/水 = 5 % ~ 95 %) で直接精製し、9- (2- ((トランス-4- (tert-ブチル) シクロヘキシル) アミノ) キナゾリン-6-カルボニル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸を白色の固体として得た (65 mg, 収量 85 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 9.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 10H), 1.77-1.60 (m, 5H), 1.42-1.10 (m, 4H), 0.92 (s, 9H); LCMS m/z 479.2 [M+H]⁺。

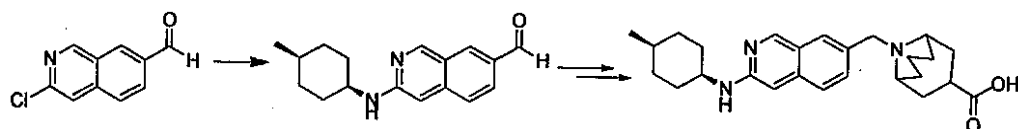
【1 1 1 8】

実施例 192 :

9- ((3- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-イル) メチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

【1 1 1 9】

【化 2 8 9】

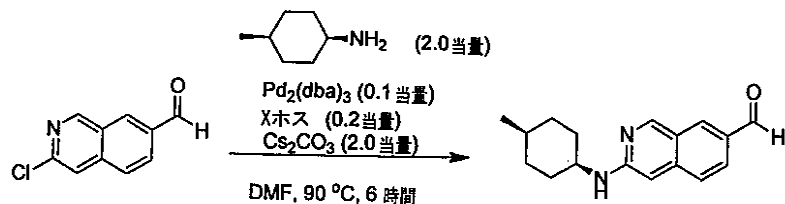


【1 1 2 0】

工程 1 : 3- ((シス-4-メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン-7-カルバルデヒド

【1 1 2 1】

【化 2 9 0】



【1 1 2 2】

DMF (10 mL) 中の 3-クロロイソキノリン-7-カルバルデヒド (1. 0 g, 5. 23 mmol, 1. 0 当量)、シス-4-メチルシクロヘキサンアミン (1. 2 g, 10. 46 mmol, 2. 0 当量)、Pd₂(dba)₃ (480 mg, 0. 52 mmol, 0. 1 当量)、Xphos (430 mg, 1. 04 mmol, 0. 2 当量) および Cs₂CO₃ (3. 4 g, 10. 46 mmol, 2. 0 当量) の混合物を N₂ 雰囲気下で 90 °C で 6 時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DC

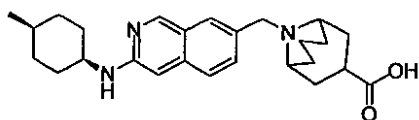
M/メタノール=20:1)で精製し、3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルバルデヒドを黄色の固体として得た(715mg、収量:51%)。ESI-MS m/z 352.1 $[M+H]^+$ 。

【1123】

工程2: 9-((3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1124】

【化291】



10

【1125】

表題の化合物を実施例84に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.96 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.68-4.62 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.31-2.05 (m, 6H), 1.90-1.34 (m, 9H), 1.03-1.01 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ESI-MS $(M+H)^+$: 422.2。

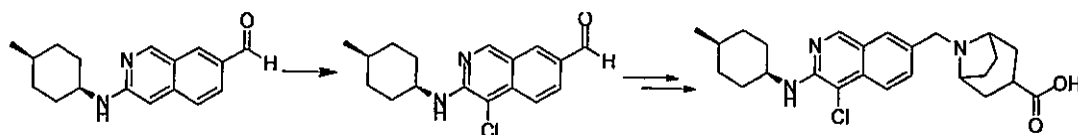
【1126】

実施例193:

8-((4-クロロ-3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1127】

【化292】

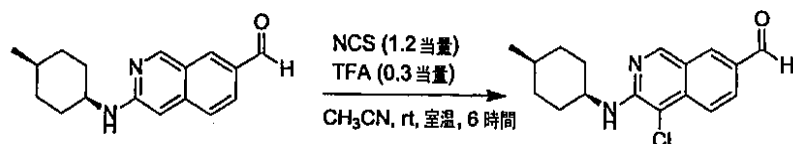


【1128】

工程1: 4-クロロ-3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルバルデヒド

【1129】

【化293】



【1130】

CH_3CN (10 mL) 中の3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルバルデヒド(400mg、1.49mmol、1.0当量)およびNCS(238mg、1.79mmol、1.2当量)の混合物にTFA(58mg、0.45mmol、0.3当量)を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=20:1)で精製し、4-クロロ-3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルバルデヒドを黄色の固体として得た(324mg、収量72%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 303.3。

【1131】

工程2: 8-((4-クロロ-3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カル

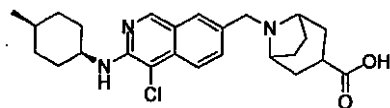
40

50

ボン酸

【 1 1 3 2 】

【 化 2 9 4 】



【 1 1 3 3 】

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.91 (s, 1H) , 8.05 (s, 1H) , 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 4.32 (s, 2H) , 4.34-4.30 (m, 1H) , 4.06-4.03 (m, 2H) , 3.01-2.96 (m, 1H) , 2.54-2.51 (m, 2H) , 2.17-2.03 (m, 6H) , 1.87-1.66 (m, 7H) , 1.40-1.32 (m, 2H) , 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 442.2。

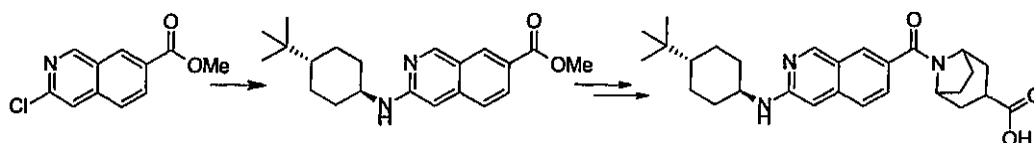
【 1 1 3 4 】

実施例 1 9 4 :

8 - (3 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル) シクロヘキシル) アミノ) イソキノリン - 7 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【 1 1 3 5 】

【 化 2 9 5 】

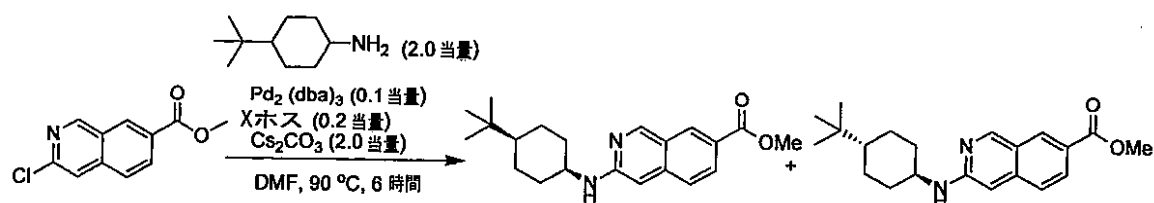


【 1 1 3 6 】

工程 1 : メチル 3 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル) シクロヘキシル) アミノ) イソキノリン - 7 - カルボキシレート

【 1 1 3 7 】

【 化 2 9 6 】



【 1 1 3 8 】

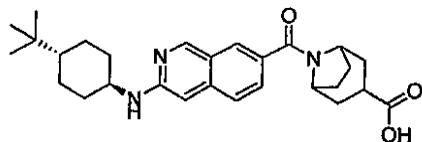
表題の化合物の調製を、実施例 1 9 3 ; 工程 1 と同様にして行い、トランス異性体を黄色の固体として得た (3 5 0 m g 、 収量 : 3 5 %) 、それと共にシス異性体を得た (3 0 0 m g 、 収量 3 3 %) 。 ESI-MS (M+H)⁺ : 341.2。

【 1 1 3 9 】

工程 2 : 8 - (3 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル) シクロヘキシル) アミノ) イソキノリン - 7 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【 1 1 4 0 】

【 化 2 9 7 】



10

20

30

40

50

【1141】

表題の化合物を実施例105に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.22-1.88 (m, 12H), 1.43-1.25 (m, 4H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 464.3。

【1142】

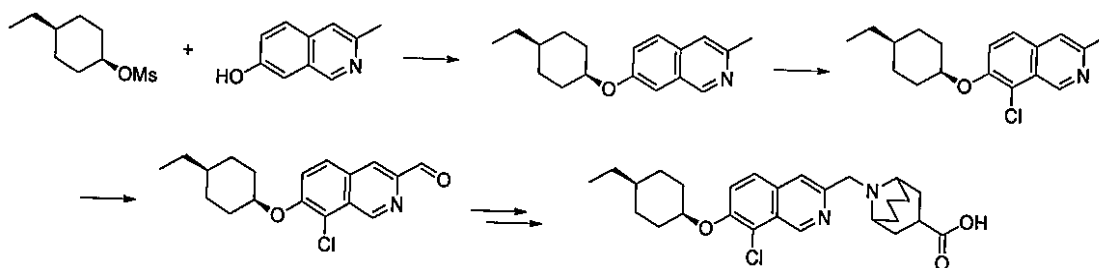
実施例195:

9-((8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

10

【1143】

【化298】



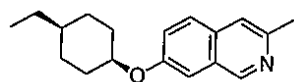
20

【1144】

工程1: 7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-3-メチルイソキノリン

【1145】

【化299】



【1146】

$t\text{-BuOH}$ (200 mL) 中の3-メチルイソキノリン-7-オール (5.0 g、31.4 mmol)、(1*r*, 4*r*)-4-エチルシクロヘキシルメタンスルホネート (7.1 g、31.4 mmol) および Cs_2CO_3 (10.3 g、31.4 mmol) の混合物を 90°C で6時間攪拌した。次いでこの反応液を冷却した。この混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 20/1$) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (5.7 g、収量: 40%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 270.2。

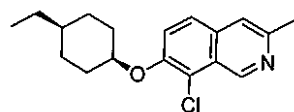
30

【1147】

工程2: 8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-3-メチルイソキノリン

【1148】

【化300】



【1149】

アセトニトリル (10 mL) 中の7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-3-メチルイソキノリン (800 mg、2.97 mmol) の溶液に NCSCl (475 mg、3.57 mmol)、続いて TFA (101 mg、0.89 mmol) を添加した。この反応液を室温で16時間攪拌した。次いでこの混合物を水 (50 mL) で希釈し、E

50

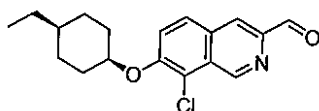
t O A c (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c = 20 / 1) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (800 mg、収量 : 89%)。ESI-MS (M+H)⁺ : 304.1。

【1150】

工程3 : 8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-カルバルデヒド

【1151】

【化301】



10

【1152】

酸化ジフェニル (5 mL) 中の 8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-3-メチルイソキノリン (800 mg、2.64 mmol) および SeO₂ (586 mg、5.28 mmol) の混合物を 180 °C で 6 時間攪拌し、冷却した。この混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c = 100% ~ 95%) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (418 g、収量 : 50%)。ESI-MS (M+H)⁺ : 318.2。

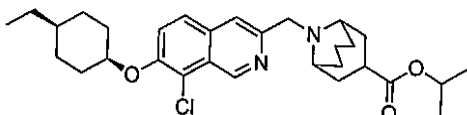
20

【1153】

工程4 : イソプロピル 9-((8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート

【1154】

【化302】



30

【1155】

THF (3 mL) 中の 8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-カルバルデヒド (100 mg、0.315 mmol)、メチル 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート塩酸塩 (83 mg、0.378 mmol) およびチタン(IV)イソプロポキシド (179 mg、0.63 mmol) の混合物を封管中で 80 °C で 2 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、NaBH(OAc)₃ (134 mg、0.630 mmol) を添加した。この反応液を 80 °C で 1 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、この混合物を CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 60 mL) で洗浄し、分離し、次いで Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c = 5 : 1) で精製し、表題の化合物を無色の油として得た (93 mg、収量 : 58%)。ESI-MS (M+H)⁺ : 513.3。

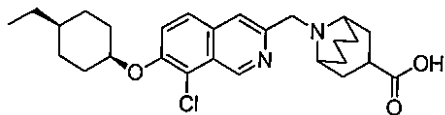
40

【1156】

工程5 : 9-((8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1157】

【化 3 0 3】



【1 1 5 8】

10 mL の MeOH 中のイソプロピル 9-((8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート (100 mg、0.195 mmol) の溶液に H₂O (5 mL) 中の NaOH (23 mg、0.58 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 65℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 (10 mL) を添加した。この混合物の pH を 1 N の HCl で 6 に酸性化した。固体をろ過によって収集し、HPLC (MeCN/H₂O ~ 0.05% TFA) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (64 mg、収量: 70%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 4H), 2.19-2.04 (m, 5H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.81-1.49 (m, 7H), 1.38-1.33 (m, 3H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS (M+H)⁺: 471.2。

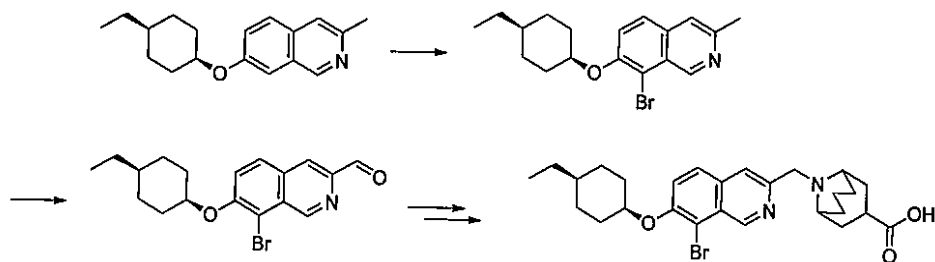
【1 1 5 9】

実施例 196:

9-((8-ブromo-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1 1 6 0】

【化 3 0 4】

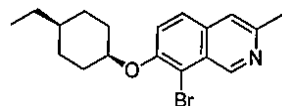


【1 1 6 1】

工程 1: 8-ブromo-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-3-メチルイソキノリン

【1 1 6 2】

【化 3 0 5】



【1 1 6 3】

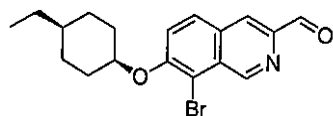
AcOH (20 mL) 中の 7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-3-メチルイソキノリン (1.0 g、3.72 mmol) の溶液に臭素 (1.2 g、7.44 mmol、2.0 当量) を室温で添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、この混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 100 mL)、NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (1.1 g、収量: 85%)。ESI-MS (M+H)⁺: 348.1。

【1164】

工程1：8-ブロモ-7-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）イソキノリン-3-カルバルデヒド

【1165】

【化306】



【1166】

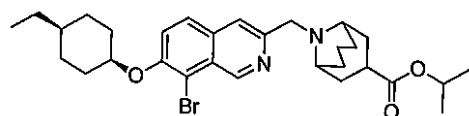
表題の化合物を実施例196に記載の方法に従って調製し、黄色の固体を得た（400 mg、収量：67%）。ESI-MS (M+H)⁺: 362.2。

【1167】

工程2：イソプロピル9-（（8-ブロモ-7-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）イソキノリン-3-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート

【1168】

【化307】



【1169】

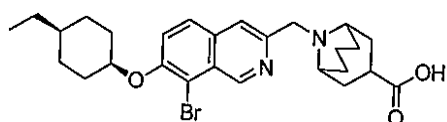
表題の化合物を実施例196に記載の方法に従って調製し、黄色の固体を得た（109 mg、収量：60%）。ESI-MS (M+H)⁺: 557.2。

【1170】

工程3：9-（（8-ブロモ-7-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）イソキノリン-3-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1171】

【化308】



【1172】

表題の化合物を実施例196に記載の方法に従って調製し、黄色の固体を得た（80 mg、収量：70%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9.50 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 5H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.71-1.43 (m, 7H), 1.26-1.18 (m, 3H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS (M+H)⁺: 515.2。

【1173】

実施例197：

9-（（8-（トリフルオロメチル）-7-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）イソキノリン-3-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1174】

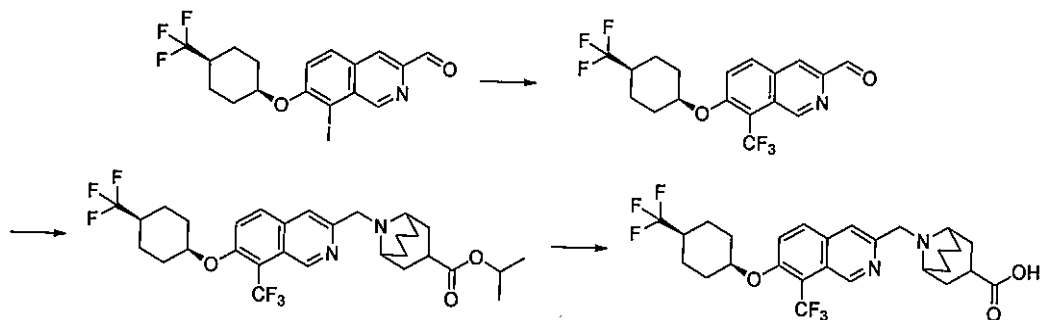
10

20

30

40

【化 3 0 9】



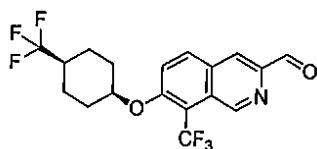
10

【1 1 7 5】

工程 1：8-(トリフルオロメチル)-7-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-カルバルデヒド

【1 1 7 6】

【化 3 1 0】



20

【1 1 7 7】

DMF (5 mL) 中の 8-ヨード-7-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-カルバルデヒド (500 mg、1.11 mmol)、HMPA (1.99 g、11.13 mmol)、CuI (527 mg、2.27 mmol) および $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ (2.11 g、11.13 mmol) の混合物を封管中で 90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20 : 1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (130 mg、収量 : 30%)。ESI-MS (M+H)⁺ : 392.1。

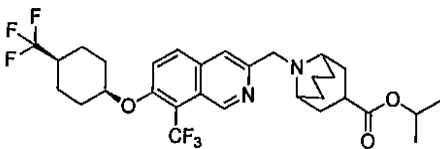
【1 1 7 8】

工程 2：イソプロピル 9-((8-(トリフルオロメチル)-7-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート

30

【1 1 7 9】

【化 3 1 1】



【1 1 8 0】

表題の化合物を実施例 196 に記載の方法に従って調製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (80 mg、収量 : 60%)。ESI-MS (M+H)⁺ : 587.3。

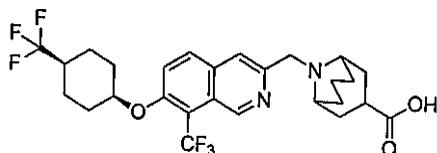
40

【1 1 8 1】

工程 3：9-((8-(トリフルオロメチル)-7-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1 1 8 2】

【化 3 1 2】



【1 1 8 3】

表題の化合物を実施例 1 9 6 に記載の方法に従って調製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (5 8 m g、収量：7 0 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 9.65 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.52-1.90 (m, 12H), 1.87-1.75 (m, 7H)。ESI-MS (M+H)⁺: 545.1。

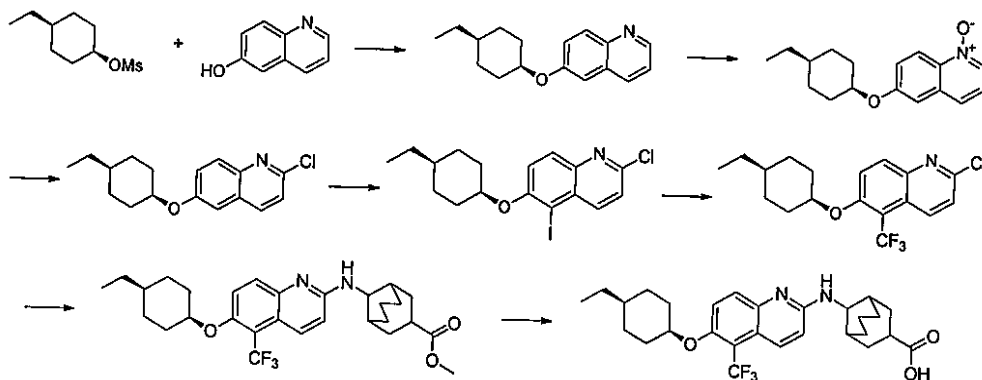
【1 1 8 4】

実施例 1 9 8 :

9 - ((6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) キノリン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【1 1 8 5】

【化 3 1 3】

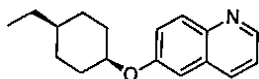


【1 1 8 6】

工程 1 : 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン

【1 1 8 7】

【化 3 1 4】



【1 1 8 8】

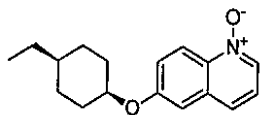
t-BuOH (1 5 0 m L) 中のキノリン-6-オール (9 . 5 g、6 5 . 5 m m o l) およびシス-4-エチルシクロヘキシルメタンスルホネート (1 4 . 8 g、7 2 . 0 m m o l) の溶液に Cs₂CO₃ (2 1 . 3 g、6 5 . 5 m m o l) を添加した。この混合物を 9 0 °C で 1 0 時間攪拌した。この混合物を冷却し、水 (2 0 0 m L) で希釈し、EtOAc (3 0 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 1 5 / 1) で精製し、表題の化合物を白色の固体として得た (1 2 . 0 g、収量：7 2 %)。ESI-MS (M+H)⁺: 256.2。

【1 1 8 9】

工程 2 : 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン 1 - 酸化物

【1 1 9 0】

【化 3 1 5】



【1 1 9 1】

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン (2.0 g、7.84 mmol) の溶液に m-CPBA (2.7 g、15.68 mmol) 一部ずつ添加した。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。Na₂SO₃ (50 mL) 水溶液を添加し、この混合物を室温で 30 分攪拌した。この混合物を分離し、水性物質を CH₂Cl₂ (50 mL) で抽出した。合わせた有機を水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。未精製の生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM/メタノール=20/1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (1.8 g、収量：83%)。ESI-MS (M+H)⁺: 272.1。

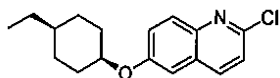
10

【1 1 9 2】

工程 3：2-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン

【1 1 9 3】

【化 3 1 6】



20

【1 1 9 4】

POCl₃ (50 mL) 中の 6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン 1-酸化物 (9.0 g、33 mmol) の混合物を 100 °C で 16 時間加熱し、冷却した。この混合物を慎重に氷水 (200 mL) 上に注いだ。水性物質を NaOH で中和し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 100:1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (6.0 g、収量：63%)。ESI-MS (M+H)⁺: 290.1。また異性体 4-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリンも黄色の固体として単離した (2.9 g、収量：30%)。

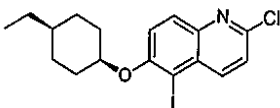
30

【1 1 9 5】

工程 4：2-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) -5-ヨードキノリン

【1 1 9 6】

【化 3 1 7】



40

【1 1 9 7】

アセトニトリル (2 mL) 中の 2-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ) キノリン (100 mg、0.35 mmol) の溶液に NIS (93 mg、0.42 mmol)、続いて TFA (8 mg、0.07 mmol) を添加した。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1) で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た (130 mg、収量：92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 2.07-2.06 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.2

50

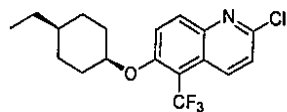
Hz, 3H)。ESI-MS (M+H)⁺: 416.1。

【1198】

工程5: 2-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン

【1199】

【化318】



10

【1200】

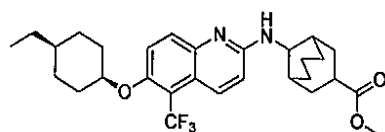
表題の化合物を実施例198に記載の方法に従って調製し、表題の化合物を黄色の固体として得た(70mg、収量: 63%)。ESI-MS (M+H)⁺: 358.1。

【1201】

工程6: メチル9-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)アミノ)ビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート

【1202】

【化319】



20

【1203】

DMF (2mL) 中の2-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン (70mg、0.2mmol)、メチル9-アミノビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート (58mg、0.3mmol)、Cs₂CO₃ (130mg、0.4mmol)、S-ホス(S-phos) (16mg、0.04mmol) およびPd₂(dba)₃ (18mg、0.02mmol) の混合物をN₂ 雰囲気下で100℃で16時間攪拌した。水(20mL)を添加し、この混合物をEtOAc (20mL×3)で抽出した。有機相を乾燥させ、濃縮した。残留物を逆相HPLC (MeOH/H₂O~0.05% TFA)で精製し、表題の化合物を黄色の固体として得た(30mg、収量30%)。ESI-MS (M+H)⁺: 519.2。

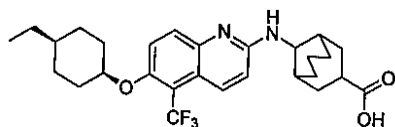
30

【1204】

工程7: 9-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)アミノ)ビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1205】

【化320】



40

【1206】

MeOH (1mL) 中のメチル9-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)アミノ)ビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボキシレート (30mg、0.06mmol) の溶液に、NaOH (7mg、0.17mmol) およびH₂O (0.5mL) を添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌した。次いでこの反応液を室温に冷却し、pHを1NのHClで6に酸性化した。この混合物を逆相HPLC (MeOH/H₂O)で直接精製し、表題の化合

50

物を白色の固体として得た（15 mg、収量：52%）。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD、シスおよびトランス異性体の混合物） δ ：8.05-8.02（m, 1H），7.69-7.65（m, 1H），7.35-7.31（m, 1H），6.90-6.80（m, 1H），4.66（s, 1H），4.21-4.17（m, 0.5H），3.70-3.69（m, 0.5H），2.88-2.74（m, 1H），2.29-1.91（m, 6H），1.78-1.19（m, 17H），0.82（t, J = 6.8 Hz, 3H）。ESI-MS（M+H）⁺：505.2。

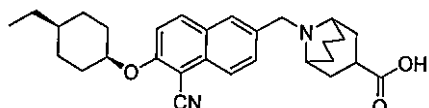
【1207】

実施例199：

9-（（5-シアノ-6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1208】

【化321】



【1209】

表題の化合物を実施例188に記載の方法に従って調製した。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） δ ：8.17（d, J = 9.6 Hz, 1H），8.08（s, 1H），8.04（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.83（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.53（d, J = 9.2 Hz, 1H），5.00（s, 1H），4.45（s, 2H），3.33-3.30（m, 2H），3.07-3.05（m, 1H），2.39-2.21（m, 4H），2.09-2.07（m, 3H），1.95-1.91（m, 2H），1.74-1.52（m, 9H），1.37-1.30（m, 3H），0.95（t, J = 6.8 Hz, 3H）。LCMS m/z 461.2 [M+H]⁺。

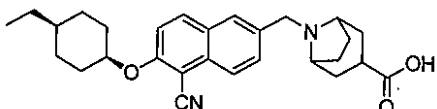
【1210】

実施例200：

8-（（5-シアノ-6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1211】

【化322】



【1212】

表題の化合物を実施例188に記載の方法に従って調製した。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） δ ：8.21（d, J = 9.6 Hz, 1H），8.12（s, 1H），8.09（d, J = 8.8 Hz, 1H），7.82（dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H），7.57（d, J = 9.2 Hz, 1H），5.03（s, 1H），4.33（s, 2H），3.90-3.88（m, 2H），2.72-2.65（m, 1H），2.44-2.41（m, 2H），2.09-1.95（m, 8H），1.72-1.33（m, 6H），1.37-1.33（m, 3H），0.95（t, J = 6.8 Hz, 3H）。LCMS m/z 447.2 [M+H]⁺。

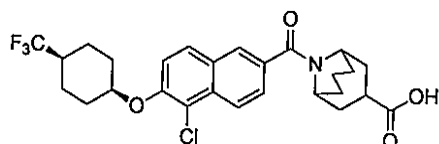
【1213】

実施例201：

9-（（5-クロロ-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1214】

【化323】



10

20

30

40

50

【1215】

表題の化合物を実施例186に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.20-1.77 (m, 14H), 1.67-1.58 (m, 6H)。LCMS m/z 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1216】

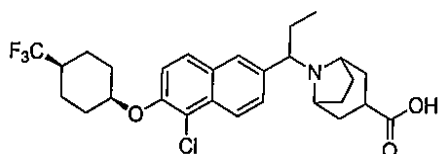
実施例202:

8-(1-(5-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

10

【1217】

【化324】



【1218】

表題の化合物を実施例92に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.39-1.68 (m, 19H), 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS m/z 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

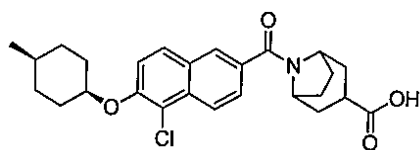
【1219】

実施例203:

8-(5-クロロ-6-(4-(4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1220】

【化325】



30

【1221】

表題の化合物を実施例186に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.2$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.04-1.74 (m, 11H), 1.60-1.44 (m, 7H), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z 456.1. 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

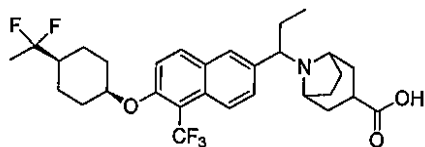
【1222】

実施例204:

8-(1-(6-(4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1223】

【化 3 2 6】



【1 2 2 4】

表題の化合物を実施例 9 2 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 8.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H) , 8.06 (s, 1H) , 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H) , 5.02 (s, 1H) , 4.40-3.99 (m, 2H) , 3.69-3.45 (m, 1H) , 2.78-2.75 (m, 1H) , 2.46-2.39 (m, 2H) , 2.32-1.91 (m, 11H) , 1.74-1.67 (m, 6H) , 1.56 (t, J = 18.8 Hz, 3H) , 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。 L 10
CMS m/z 554.3 [M+H]⁺。

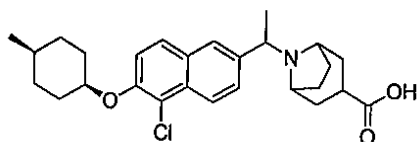
【1 2 2 5】

実施例 2 0 5 :

8 - (1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - カルボン酸

【1 2 2 6】

【化 3 2 7】



【1 2 2 7】

表題の化合物を実施例 9 3 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 8.02 (s, 1H) , 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H) , 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.87 (s, 1H) , 4.46-4.42 (m, 1H) , 4.34-4.30 (m, 1H) , 3.53-3.49 (m, 1H) , 2.71-2.63 (m, 1H) , 2.41-2.37 (m, 1H) , 2.27-1.79 (m, 12H) , 1.69-1.53 (m, 7H) , 0.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H) 。 L 30
CMS m/z 456.2 [M+H]⁺。

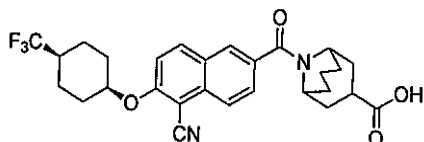
【1 2 2 8】

実施例 2 0 6 :

9 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトイル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【1 2 2 9】

【化 3 2 8】



【1 2 3 0】

表題の化合物を実施例 1 8 7 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 7.75-7.71 (m, 2H) , 5.15 (s, 1H) , 4.76-4.72 (m, 1H) , 3.85-3.81 (m, 1H) , 3.20-3.15 (m, 1H) , 2.46-2.42 (m, 1H) , 2.09-1.96 (m, 4H) , 1.92-1.59 (m, 14H) 。 LCMS m/z 515.2 [M+H]⁺。

【1 2 3 1】

実施例 2 0 7 :

20

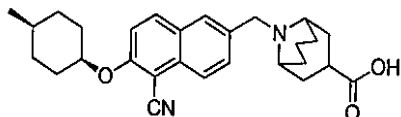
40

50

9-((5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1 2 3 2】

【化 3 2 9】



【1 2 3 3】

表題の化合物を実施例 1 8 8 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 4H), 2.14-2.04 (m, 5H), 1.84-1.71 (m, 5H), 1.59-1.56 (m, 5H), 0.98 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 447.2 [M+H]⁺。

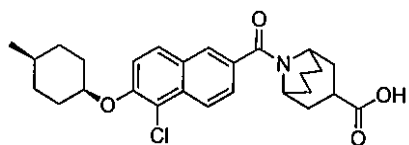
【1 2 3 4】

実施例 2 0 8 :

9-((5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1 2 3 5】

【化 3 3 0】



【1 2 3 6】

表題の化合物を実施例 1 8 6 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.06-1.40 (m, 19H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。LCMS m/z 470.2 [M+H]⁺。

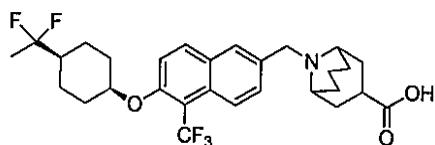
【1 2 3 7】

実施例 2 0 9 :

9-((6-((シス-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1 2 3 8】

【化 3 3 1】



【1 2 3 9】

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.35-1.98 (m, 10H), 1.90-1.56 (m, 9H), 1.45 (t, J = 18.8 Hz, 3H); LCMS m/z 540.2 [M+H]⁺。

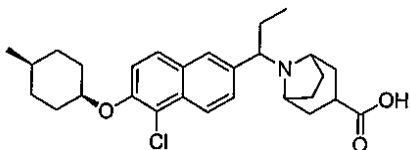
【1240】

実施例210:

8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1241】

【化332】



10

【1242】

表題の化合物を実施例92に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.44-1.81 (m, 11H), 1.70-1.54 (m, 7H), 0.99-0.96 (m, 3H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS m/z 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

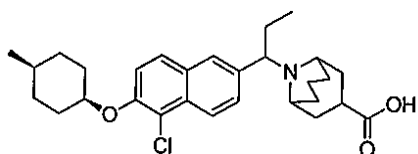
【1243】

実施例211:

9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1244】

【化333】



20

【1245】

表題の化合物を実施例92に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.43-1.53 (m, 21H), 0.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 0.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS m/z 484.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

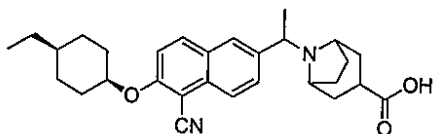
【1246】

実施例212:

8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1247】

【化334】



40

【1248】

表題の化合物を実施例189に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.85 (dd, $J = 2.0$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20

50

(m, 2H) , 2.10-1.49 (m, 16H) , 1.37-1.33 (m, 3H) , 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H) 。 L
CMS m/z 461.3 [M+H]⁺。

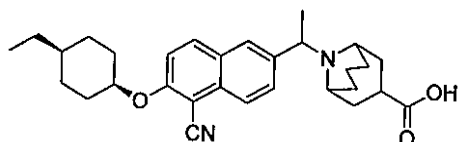
【 1 2 4 9 】

実施例 2 1 3 :

9 - (1 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
ン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【 1 2 5 0 】

【 化 3 3 5 】



10

【 1 2 5 1 】

表題の化合物を実施例 1 8 9 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
) δ : 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 8.16 (s, 1H) , 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.89
(d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 5.03-5.00 (m, 2H) , 3.72-3.70
(m, 2H) , 3.05-3.03 (m, 1H) , 2.48-2.00 (m, 8H) , 1.77-1.51 (m, 12H) , 1.37-1.3
0 (m, 4H) , 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 475.3 [M+H]⁺。

【 1 2 5 2 】

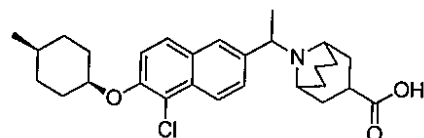
20

実施例 2 1 4 :

9 - (1 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレ
ン - 2 - イル) エチル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【 1 2 5 3 】

【 化 3 3 6 】



30

【 1 2 5 4 】

表題の化合物を実施例 9 3 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
δ : 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 8.02 (s, 1H) , 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.73 (d
, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 5.02-4.96 (m, 1H) , 4.81-4.77 (m,
2H) , 3.55-3.50 (m, 1H) , 3.01-2.96 (m, 1H) , 2.43-2.35 (m, 1H) , 2.24-1.92 (m,
8H) , 1.74-1.44 (m, 13H) , 0.88 (d, J = 5.6 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 470.2 [M+H]⁺。

【 1 2 5 5 】

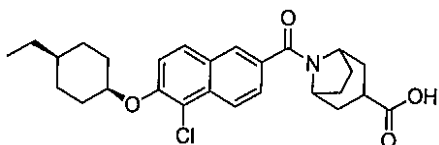
実施例 2 1 5 :

8 - (5 - クロロ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトイ
ル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

40

【 1 2 5 6 】

【 化 3 3 7 】



【 1 2 5 7 】

表題の化合物を実施例 1 8 6 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
) δ : 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 8.00 (s, 1H) , 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.64

50

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.16-1.82 (m, 10H), 1.65-1.25 (m, 9H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。LCMS m/z 470.2 $[M+H]^+$ 。

【1258】

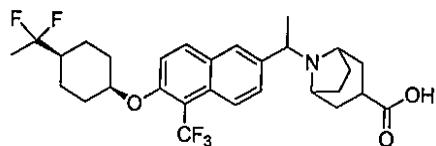
実施例216:

8-(1-(6-(シス-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1259】

【化338】

10



【1260】

表題の化合物を実施例88に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 6H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.76-1.67 (m, 6H), 1.56 (t, $J = 19.2$ Hz, 3H)。LCMS m/z 540.3 $[M+H]^+$ 。

20

【1261】

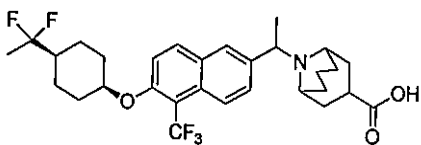
実施例217:

9-(1-(6-(シス-4-(1,1-ジフルオロエチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1262】

【化339】

30



【1263】

表題の化合物を実施例88に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.53-1.92 (m, 12H), 1.80-1.70 (m, 10H), 1.61 (t, $J = 18.8$ Hz, 3H)。LCMS m/z 554.3 $[M+H]^+$ 。

40

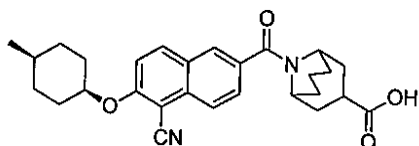
【1264】

実施例218:

9-(5-シアノ-6-(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1265】

【化 3 4 0】



【1 2 6 6】

表題の化合物を実施例 1 8 7 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 7.72-7.69 (m, 2H) , 5.07 (s, 1H) , 4.75-4.72 (m, 1H) , 3.84-3.80 (m, 1H) , 3.26-3.18 (m, 1H) , 2.02-1.38 (m, 19H) , 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 461.2 [M+H]⁺。

10

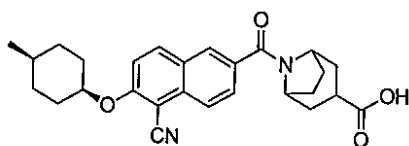
【1 2 6 7】

実施例 2 1 9 :

8 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) オキシ) - 2 - ナフトイル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【1 2 6 8】

【化 3 4 1】



BIO-34182

20

【1 2 6 9】

表題の化合物を実施例 1 8 7 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 8.10-8.08 (m, 2H) , 7.77 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H) , 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 5.03-5.02 (m, 1H) , 4.86-4.83 (m, 1H) , 4.22-4.18 (m, 1H) , 3.01-2.98 (m, 1H) , 2.12-1.71 (m, 12H) , 1.60-1.55 (m, 5H) , 0.99 (d, J = 4.4 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 447.2 [M+H]⁺。

30

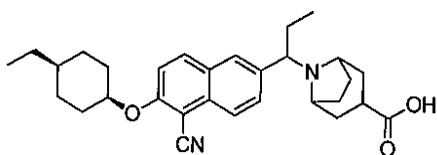
【1 2 7 0】

実施例 2 2 0 :

8 - (1 - (5 - シアノ - 6 - ((シス - 4 - エチルシクロヘキシル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) プロピル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【1 2 7 1】

【化 3 4 2】



40

【1 2 7 2】

表題の化合物を実施例 1 8 9 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.98-7.93 (m, 2H) , 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H) , 4.99 (s, 1H) , 3.91-3.87 (m, 1H) , 3.38-3.34 (m, 1H) , 3.20-3.15 (m, 1H) , 2.60-2.55 (m, 1H) , 2.10-1.99 (m, 7H) , 1.74-1.31 (m, 14H) , 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H) , 0.66 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 475.2 [M+H]⁺。

【1 2 7 3】

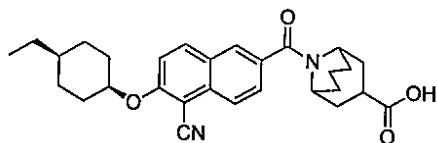
実施例 2 2 1 :

50

9-（5-シアノ-6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトイル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1274】

【化343】



【1275】

表題の化合物を実施例187に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 10H), 1.72-1.52 (m, 8H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 475.2 [M+H]⁺。

10

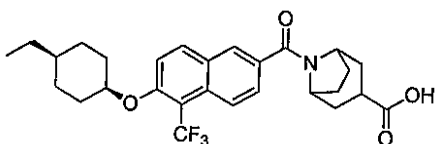
【1276】

実施例222:

8-（6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-5-（トリフルオロメチル）-2-ナフトイル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1277】

【化344】



【1278】

表題の化合物を実施例104に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 1H), 1.97-1.51 (m, 14H), 1.33-1.23 (m, 5H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 504.2 [M+H]⁺。

30

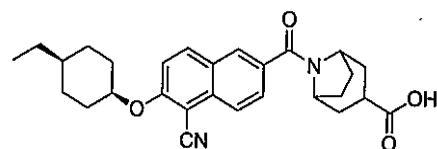
【1279】

実施例223:

8-（5-シアノ-6-（（シス-4-エチルシクロヘキシル）オキシ）-2-ナフトイル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1280】

【化345】



40

【1281】

表題の化合物を実施例187に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.11-1.52 (m, 16H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.2 [M+H]⁺。

【1282】

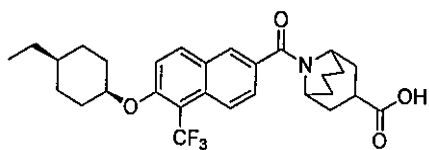
50

実施例 224 :

9-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1283】

【化346】



10

【1284】

表題の化合物を実施例 104 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H) , 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.84 (s, 1H) , 7.47 (dd, J = 2.0 Hz, 9.2 Hz, 1H) , 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.80 (s, 1H) , 3.82-3.78 (m, 1H) , 3.13-3.06 (m, 1H) , 2.06-1.73 (m, 10H) , 1.59-1.15 (m, 12H) , 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 518.2 [M+H]⁺。

【1285】

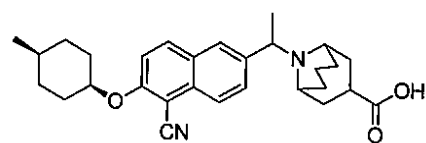
実施例 225 :

9-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

20

【1286】

【化347】



【1287】

表題の化合物を実施例 189 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H) , 8.16 (s, 1H) , 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.89 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H) , 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H) , 5.04-5.01 (m, 2H) , 3.75-3.68 (m, 2H) , 3.07-3.02 (m, 1H) , 2.48-1.95 (m, 9H) , 1.56-1.72 (m, 8H) , 1.58-1.54 (m, 5H) , 0.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 461.2 [M+H]⁺。

30

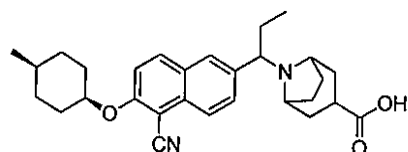
【1288】

実施例 226 :

8-(1-(5-シアノ-6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1289】

【化348】



40

【1290】

表題の化合物を実施例 92 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 5.03 (s, 1H) , 4.63-4.47 (m, 1H) , 4.23-4.11 (m, 1H) , 3.51-3.39 (m, 1H) , 2.99-2.91 (m, 1H) , 2.53-2.40 (m, 2H) , 2.31-1.90 (m, 10H) , 1.77-1.68 (m, 2H) , 1.57-1.48 (m, 5H) , 0.98 (d, J = 5.6

50

Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS m/z 461.2 [M+H]⁺。

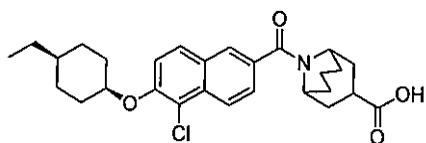
【1291】

実施例227:

9-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-2-ナフトイル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1292】

【化349】



10

【1293】

表題の化合物を実施例186に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.90-4.386 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.20-1.85 (m, 10H), 1.74-1.54 (m, 8H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.2 [M+H]⁺。

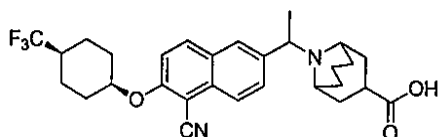
【1294】

実施例228:

9-(1-(5-シアノ-6-((1s, 4s)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1295】

【化350】



30

【1296】

表題の化合物を実施例189に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.25-8.17 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.56-2.15 (m, 10H), 2.07-1.65 (m, 12H)。LCMS m/z 515.2 [M+H]⁺。

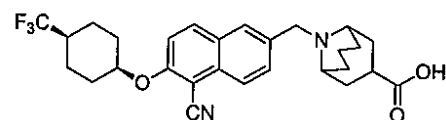
【1297】

実施例229:

9-((5-シアノ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1298】

【化351】



【1299】

表題の化合物を実施例188に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ: 8.03-8.30 (m, 3H), 7.86 (dd, J = 1.89、8.69 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 5.08 (br. s, 1H), 4.67 - 4.78 (m, 2H), 3.65 (br. s, 2H),

50

3.37-3.51 (m, 1H) , 1.64-2.75 (m, 19H) 。 LCMS m/z 501.1 [M+H]⁺。

【1300】

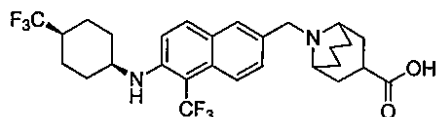
実施例230：

9-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]

ノナン-3-カルボン酸

【1301】

【化352】



10

【1302】

表題の化合物を実施例108に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.70-8.01 (m, 3H) , 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H) , 7.23 (d, J = 9.54 Hz, 1H) , 4.42-4.64 (m, 2H) , 3.95 (br. s, 1H) , 3.48-3.64 (m, 2H) , 3.26-3.36 (m, 1H) , 2.36-2.61 (m, 2H) , 1.86-2.31 (m, 9H) , 1.56-1.85 (m, 6H) , 1.38-1.55 (m, 2H) 。 LCMS m/z 543.3 [M+H]⁺。

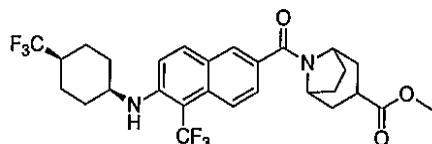
【1303】

実施例231：

メチル8-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)-2-ナフトイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

【1304】

【化353】



30

【1305】

表題の化合物を実施例190に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.87-8.11 (m, 3H) , 7.58 (d, J = 9.04 Hz, 1H) , 7.33 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 4.65-4.75 (m, 1H) , 4.28 (br. s, 1H) , 4.07 (br. s, 1H) , 3.70 (s, 3H) , 2.94-3.12 (m, 1H) , 2.28 - 2.39 (m, 1H) , 1.73-2.20 (m, 14H) , 1.49-1.71 (m, 2H) 。 LCMS m/z 557.0 [M+H]⁺。

【1306】

実施例232：

8-((r)-1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]

オクタン-3-カルボン酸

および

実施例233：

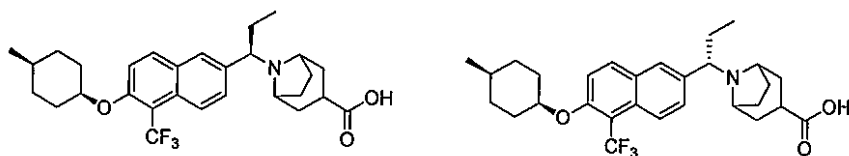
8-((s)-1-(6-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]

オクタン-3-カルボン酸

【1307】

40

【化 3 5 4】



【1 3 0 8】

8-(1-(6-((1S,4S)-4-methylcyclohexyl)oxy)-2-(trifluoromethyl)naphthalen-2-yl)propyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid (350 mg) を以下の SFC 分離に投入し、141 mg のピーク-1 (化学的純度 > 99%, ee > 99%) および 141 mg のピーク-2 (化学的純度 > 99%, ee > 99%) を得た。IC (2 × 15 cm); 30% メタノール (0.1% NPA) / CO₂、100 bar; 70 mL/分、220 nm; 注入体積: 0.5 mL、18 mg/mL メタノール。

10

【1 3 0 9】

ピーク-1 を実施例 233 と指定した: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 1.87-2.68 (m, 12H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.33-1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.52 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 504.1 [M+H]⁺

20

ピーク-2 を実施例 234 と指定した: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 3.01, 11.55 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 1.87-2.68 (m, 12H), 1.70 (t, J = 13.18 Hz, 2H), 1.33-1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.52 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 504.1 [M+H]⁺。

【1 3 1 0】

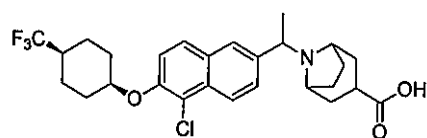
実施例 234:

8-(1-(5-クロロ-6-((1S,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

30

【1 3 1 1】

【化 3 5 5】



【1 3 1 2】

表題の化合物を実施例 88 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.85-3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.08-2.36 (m, 7H), 1.65-2.05 (m, 12H)。LCMS m/z 510.0 [M+H]⁺。

40

【1 3 1 3】

実施例 235:

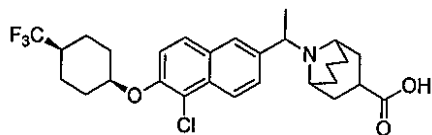
9-(1-(5-クロロ-6-((1S,4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3

50

ーカルボン酸

【1314】

【化356】



【1315】

表題の化合物を実施例88に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.85-7.97 (m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02-5.29 (m, 1H), 4.94 (br. s, 1H), 4.09-4.31 (m, 1H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 1.57-2.65 (m, 22H)。LCMS m/z 524.0 [M+H]⁺。

10

【1316】

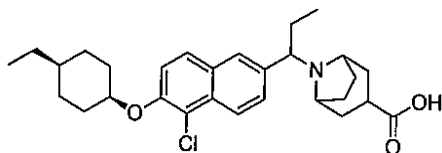
実施例236:

8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1317】

【化357】

20



【1318】

表題の化合物を実施例92に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.38, 8.91 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88 (br. s, 1H), 4.57 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 2.83-3.03 (m, 1H), 1.85-2.66 (m, 12H), 1.43-1.78 (m, 6H), 1.13-1.40 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 [M+H]⁺。

30

【1319】

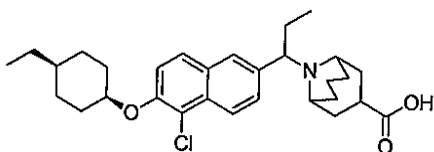
実施例237:

9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1320】

【化358】

40



【1321】

表題の化合物を実施例92に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.07 (br. s, 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.80-2.64 (m, 13H), 1.41-1.79 (m, 7H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H)

50

), 0.75 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 498.0 [M+H]⁺。

【1322】

実施例238:

9-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

および

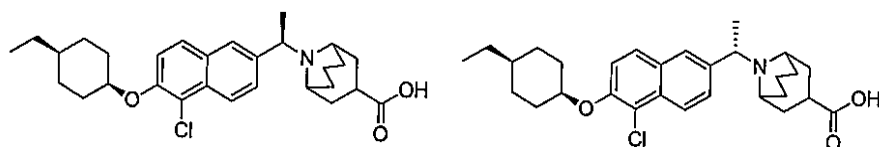
実施例239:

9-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

10

【1323】

【化359】



【1324】

9-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸(217mg)を以下のSFC分離に投入し、42mgのピーク-1(化学的純度>99%、ee>99%)および46mgのピーク-2(化学的純度>99%、ee>99%)を得た。レジス・テクノロジー(Regis Technologies)製のウェルク(Whelk)0-1(3×25cm);アセトニトリル:メタノール(3:1)(1%イソプロピルアミン)/CO₂、100bar;80mL/分、220nm;注入体積:0.5mL、18mg/mLメタノール。

20

【1325】

ピーク-1を実施例239と指定した:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33(d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.83-7.93(m, 1H), 7.78(d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.53(d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.00-5.29(m, 1H), 4.88(br. s., 1H), 4.11-4.28(m, 1H), 3.28-3.42(m, 1H), 3.07-3.20(m, 1H), 1.40-2.65(m, 21H), 1.21-1.41(m, 3H), 0.93(t, J = 7.15 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 [M+H]⁺

30

ピーク-2を実施例240と指定した:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33(d, J = 9.04 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.83-7.93(m, 1H), 7.78(d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.53(d, J = 9.04 Hz, 1H), 5.00-5.29(m, 1H), 4.88(br. s., 1H), 4.11-4.28(m, 1H), 3.28-3.42(m, 1H), 3.07-3.20(m, 1H), 1.40-2.65(m, 21H), 1.21-1.41(m, 3H), 0.93(t, J = 7.15 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 [M+H]⁺。

40

【1326】

実施例240:

9-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

および

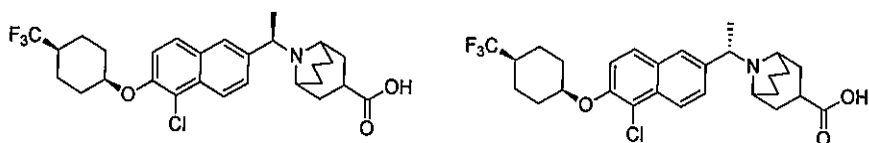
実施例241:

9-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

50

【1327】

【化360】



【1328】

9-((1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸(285mg)を以下のSFC分離に投入し、115mgのピーク-1(化学的純度>99%、ee>99%)および122mgのピーク-2(化学的純度>99%、ee>99%)を得た。レジス・テクノロジー製のウェルク0-1(3×25cm);イソプロパノール:メタノール(1:1)(1%イソプロピルアミン)/CO₂、100bar;80mL/分、220nm;注入体積:0.5mL、18mg/mLメタノール:ジクロロメタン(8:2)。

10

【1329】

ピーク-1を実施例241と指定した:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34(d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.85-7.97(m, 1H), 7.74-7.83(m, 1H), 7.55(d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02-5.29(m, 1H), 4.94(br. s., 1H), 4.09-4.31(m, 1H), 3.33-3.45(m, 1H), 3.03-3.20(m, 1H), 1.57-2.65(m, 22H)。LCMS m/z 524.0 [M+H]⁺

20

ピーク-2を実施例242と指定した:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34(d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.85-7.97(m, 1H), 7.74-7.83(m, 1H), 7.55(d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.02-5.29(m, 1H), 4.94(br. s., 1H), 4.09-4.31(m, 1H), 3.33-3.45(m, 1H), 3.03-3.20(m, 1H), 1.57-2.65(m, 22H)。LCMS m/z 524.0 [M+H]⁺。

【1330】

実施例242:

8-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸
および

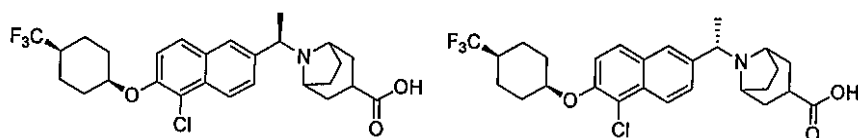
30

実施例243:

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1331】

【化361】



40

【1332】

8-((1-(5-クロロ-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸(300mg)を以下のSFC分離に投入し、118mgのピーク-1(化学的純度>99%、ee>99%)および118mgのピーク-2(化学的純度>99%、ee>99%)を得た。IC(2.1×25cm);メタノール(1%イソプロピルアミン)/CO₂、100bar;80mL/分、220nm;注入体積:0.5mL

50

、18 mg/mL メタノール。

【1333】

ピーク-1 を実施例 243 と指定した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.85-3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.08-2.36 (m, 7H), 1.65-2.05 (m, 12H) LCMS m/z 510.0 [M+H]⁺

ピーク-2 を実施例 244 と指定した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.85-3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.08-2.36 (m, 7H), 1.65-2.05 (m, 12H) LCMS m/z 510.0 [M+H]⁺。

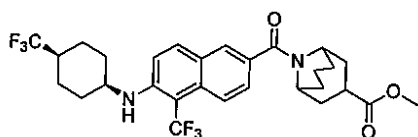
【1334】

実施例 244：

メチル 9- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボキシレート

【1335】

【化362】



【1336】

表題の化合物を実施例 190 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88-8.04 (m, 2H), 7.83 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.76、9.04 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.04 (br. s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36-3.51 (m, 1H), 2.20-2.41 (m, 1H), 1.42-2.17 (m, 18H)。LCMS m/z 571.0 [M+H]⁺。

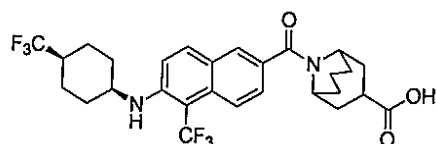
【1337】

実施例 245：

9- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸

【1338】

【化363】



【1339】

表題の化合物を実施例 190 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.90-8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.51、9.04 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.04 (br. s, 2H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.22-2.45 (m, 1H), 1.45-2.17 (m, 18H)。LCMS m/z 557.0 [M+H]⁺。

【1340】

実施例 246：

8- ((R) -1- (5-クロロ-6- ((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ)

10

20

30

40

50

ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

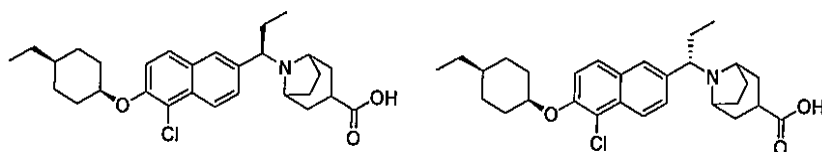
および

実施例 247:

8-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1341】

【化364】



10

【1342】

8-(1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸(312mg)を以下のSFC分離に投入し、118mgのピーク-1(化学的純度>99%、ee>99%)および120mgのピーク-2(化学的純度>99%、ee>98%)を得た。IC(2×25cm);50%メタノール(0.1%DEA)/CO₂、100bar;70mL/分、220nm;注入体積:0.8mL、15.6mg/mLメタノール。

20

【1343】

ピーク-1を実施例247と指定した:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35(d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.88(d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 1.38, 8.91 Hz, 1H), 7.54(d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88(br. s., 1H), 4.57(d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.09(dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.35-3.44(m, 1H), 2.83-3.03(m, 1H), 1.85-2.66(m, 12H), 1.43-1.78(m, 6H), 1.13-1.40(m, 3H), 0.93(t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78(t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 [M+H]⁺

ピーク-2を実施例248と指定した:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35(d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.88(d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 1.38, 8.91 Hz, 1H), 7.54(d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.88(br. s., 1H), 4.57(d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.09(dd, J = 3.26, 11.55 Hz, 1H), 3.35-3.44(m, 1H), 2.83-3.03(m, 1H), 1.85-2.66(m, 12H), 1.43-1.78(m, 6H), 1.13-1.40(m, 3H), 0.93(t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78(t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 484.1 [M+H]⁺。

30

【1344】

実施例 248:

9-((R)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

および

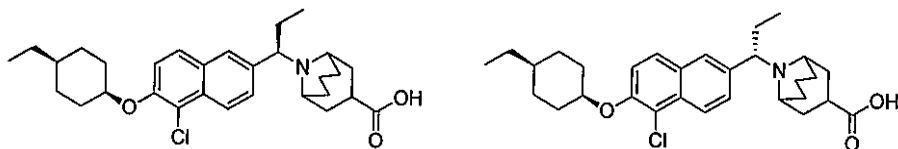
実施例 249:

9-((S)-1-(5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1345】

40

【化 3 6 5】



【1 3 4 6】

9-((1-((5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 (99mg)を以下のSFC分離に投入し、37mgのピーク-1 (化学的純度>99%、 $e_e > 99\%$) および39mgのピーク-2 (化学的純度>99%、 $e_e > 98\%$)を得た。AS-H (2×25cm) ; 30%エタノール (0.1%DEA) /CO₂、100bar ; 70mL/分、220nm ; 注入体積 : 0.5mL、9.9mg/mLメタノール。

10

【1 3 4 7】

ピーク-1を実施例249と指定した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.21 - 4.30 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.80-2.64 (m, 13H), 1.41-1.79 (m, 7H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 498.1[M+H]⁺

20

ピーク-2を実施例250と指定した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.21 - 4.30 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.80-2.64 (m, 13H), 1.41-1.79 (m, 7H), 1.21-1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Hz, 3H)。LCMS m/z 498.1[M+H]⁺。

【1 3 4 8】

実施例250：

8-((R)-1-((5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 および

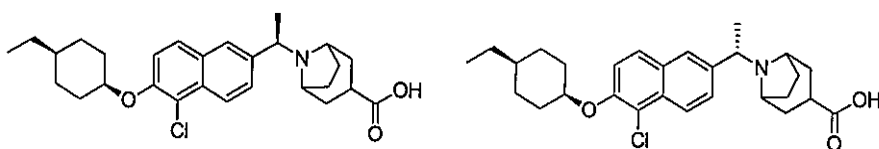
30

実施例251：

8-((S)-1-((5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1 3 4 9】

【化 3 6 6】



40

【1 3 5 0】

8-((1-((5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 (268mg)を以下のSFC分離に投入し、89mgのピーク-1 (化学的純度>99%、 $e_e > 99\%$) および92mgのピーク-2 (化学的純度>99%、 $e_e > 98\%$)を得た。AY-H (2×25cm) ; 25%イソプロパノール (0.1%DEA) /CO₂、100bar ; 85mL/分、220nm ; 注入体積 : 0.75mL、3mg/mL

50

メタノール。

【1351】

ピーク-1 を実施例 251 と指定した： ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.33 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.51$ 、 9.04 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 6.53$ Hz, 1H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, $J = 5.93$ 、 11.76 Hz, 1H), 2.46-2.63 (m, 1H), 1.75-2.37 (m, 12H), 1.45-1.73 (m, 6H), 1.23-1.39 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H)。LCMS m/z 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ピーク-2 を実施例 252 と指定した： ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.33 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.51$ 、 9.04 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 6.53$ Hz, 1H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, $J = 5.93$ 、 11.76 Hz, 1H), 2.46-2.63 (m, 1H), 1.75-2.37 (m, 12H), 1.45-1.73 (m, 6H), 1.23-1.39 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H)。LCMS m/z 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【1352】

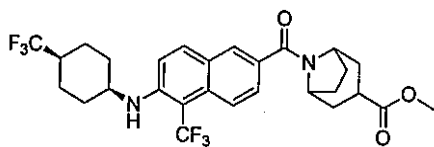
実施例 252：

メチル 8- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート

【1353】

【化367】

20



【1354】

表題の化合物を実施例 190 に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.05 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.25$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 1.63$ 、 8.66 Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.99 (t, $J = 3.26$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (tt, $J = 5.87$ 、 11.70 Hz, 1H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.59-2.16 (m, 16H)。LCMS m/z 523.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【1355】

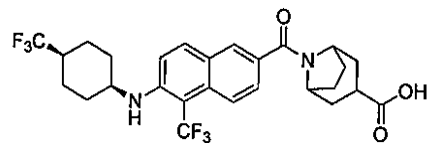
実施例 253：

8- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) -2-ナフトイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

【1356】

【化368】

40



【1357】

表題の化合物を実施例 190 に記載の方法に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.06 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.00$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 1.76$ 、 8.78 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.25 (br. s., 1H), 4.00 (t, $J = 3.26$ Hz, 1H), 2.98 (t

50

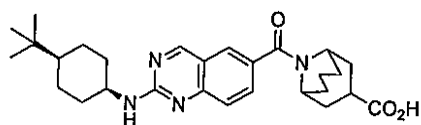
t, J = 5.99、11.58 Hz, 1H), 2.22-2.43 (m, 1H), 1.54-2.18 (m, 16H)。LCMS m/z 509.0 [M+H]⁺

実施例 254:

9-(2-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1358】

【化369】



10

【1359】

表題の化合物を実施例 192 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.18-1.73 (m, 14H), 1.38-1.07 (m, 5H), 0.92 (s, 9H); LCMS m/z 479.3 [M+H]⁺

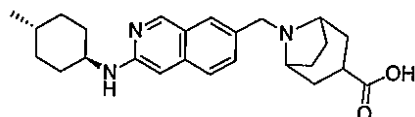
実施例 255:

8-((3-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

20

【1360】

【化370】



【1361】

表題の化合物を実施例 193 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.77 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 408.1。

30

【1362】

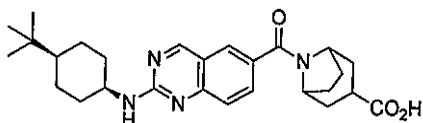
実施例 256:

8-(2-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1363】

【化371】

40



【1364】

表題の化合物を実施例 192 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 10H), 1.59-1.36 (m, 6H), 1.06-1.00 (m, 1H), 0.86 (s, 9H)。LCMS m/z 465.3 [M+H]⁺

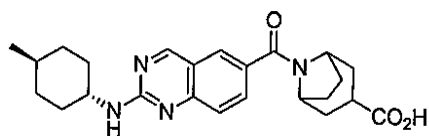
50

実施例 2 5 7 :

8 - (2 - ((トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) キナゾリン - 6 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【 1 3 6 5 】

【 化 3 7 2 】



【 1 3 6 6 】

表題の化合物を実施例 1 9 2 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.27 (s, 1H) , 8.20 (br s, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 4.68-4.63 (m, 1H) , 4.18-4.10 (m, 2H) , 2.88-2.84 (m, 1H) , 1.94-1.71 (m, 12H) , 1.40-1.31 (m, 3H) , 1.10-1.04 (m, 2H) , 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 。 LCMS m/z 423.2 [M+H]⁺。

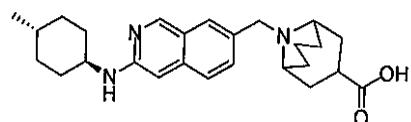
【 1 3 6 7 】

実施例 2 5 8 :

9 - ((3 - ((トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン - 7 - イル) メチル) - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【 1 3 6 8 】

【 化 3 7 3 】



【 1 3 6 9 】

表題の化合物を実施例 1 9 3 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.93 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 7.77 (s, 2H) , 7.10 (s, 1H) , 4.65 (s, 2H) , 3.69-3.66 (m, 2H) , 3.59-3.53 (m, 1H) , 3.43-3.40 (m, 1H) , 2.52-1.82 (m, 14H) , 1.48-1.35 (m, 3H) , 1.28-1.14 (m, 2H) , 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 。 ESI-MS (M+H)⁺ : 422.1。

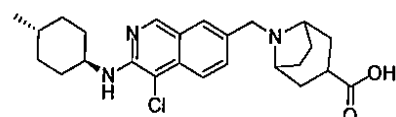
【 1 3 7 0 】

実施例 2 5 9 :

8 - ((4 - クロロ - 3 - ((トランス - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン - 7 - イル) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【 1 3 7 1 】

【 化 3 7 4 】



【 1 3 7 2 】

表題の化合物を実施例 1 9 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.88 (s, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.74 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H) , 4.31 (s, 2H) , 4.07-4.01 (m, 3H) , 3.00-2.95 (m, 1H) , 2.53-2.51 (m, 2H) , 2.17-2.03 (m, 8H) , 1.82-1.79 (m, 2H) , 1.48-1.35 (m, 3H) , 1.20-1.11 (m, 2H) , 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; ESI-MS (M+H)⁺ : 442.2。

【 1 3 7 3 】

実施例 2 6 0 :

9 - (3 - (((1 s, 4 s) - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン - 7 -

10

20

30

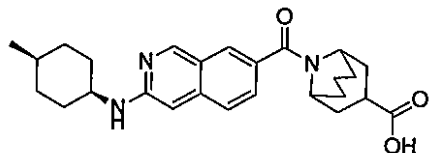
40

50

カルボニル) - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸

【1 3 7 4】

【化 3 7 5】



【1 3 7 5】

表題の化合物を実施例 1 9 5 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.78 (s, 1H) , 7.81 (s, 1H) , 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 7.43 (dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H) , 6.60 (s, 1H) , 4.79 (s, 1H) , 4.00-3.97 (m, 1H) , 3.77-3.75 (m, 1H) , 3.31-3.27 (m, 1H) , 2.08-1.74 (m, 10H) , 1.68-1.61 (m, 4H) , 1.56-1.53 (m, 3H) , 1.34-1.25 (m, 2H) , 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 436.2

。

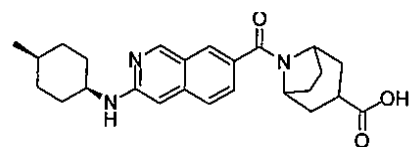
【1 3 7 6】

実施例 2 6 1 :

8 - (3 - ((シス - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) イソキノリン - 7 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【1 3 7 7】

【化 3 7 6】



【1 3 7 8】

表題の化合物を実施例 1 9 5 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.88 (s, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 7.56 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H) , 6.68 (s, 1H) , 4.81 (s, 1H) , 4.30-4.26 (m, 1H) , 3.85-3.83 (m, 1H) , 3.00-2.97 (m, 1H) , 2.11-1.85 (m, 10H) , 1.77-1.69 (m, 2H) , 1.65-1.61 (m, 3H) , 1.42-1.34 (m, 2H) , 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 422.2

。

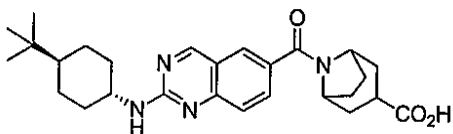
【1 3 7 9】

実施例 2 6 2 :

8 - (2 - ((トランス - 4 - (t e r t - ブチル) シクロヘキシル) アミノ) キナゾリン - 6 - カルボニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸

【1 3 8 0】

【化 3 7 7】



【1 3 8 1】

表題の化合物を実施例 1 9 2 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.25 (s, 1H) , 8.02 (s, 1H) , 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 4.68-4.63 (m, 1H) , 4.15-4.10 (m, 1H) , 3.84-3.78 (m, 1H) , 2.88-2.83 (m, 1H) , 2.02-1.95 (m, 4H) , 1.81-1.75 (m, 8H) , 1.32-1.29 (m, 2H) , 1.14-1.00 (m, 3H) , 0.87 (s, 9H) 。 LCMS m/z 465.3 [M+H]⁺。

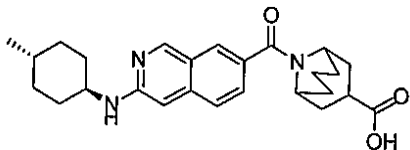
【1382】

実施例263:

9-(3-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1383】

【化378】



10

【1384】

表題の化合物を実施例195に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 5H), 2.04-1.91 (m, 5H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 436.2。

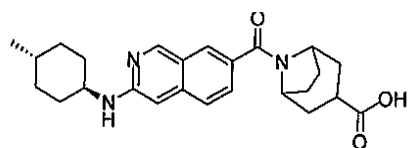
【1385】

実施例264:

8-(3-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1386】

【化379】



20

【1387】

表題の化合物を実施例195に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.14-1.79 (m, 12H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 422.2。

30

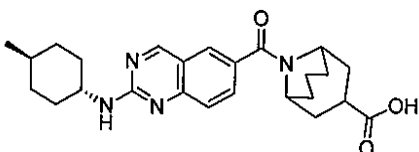
【1388】

実施例265:

9-(2-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1389】

【化380】



40

【1390】

表題の化合物を実施例192に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.16 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

50

7.54-7.47 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 1.99-1.61 (m, 14H), 1.36-1.29 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-MS (M+H)⁺: 437.3。

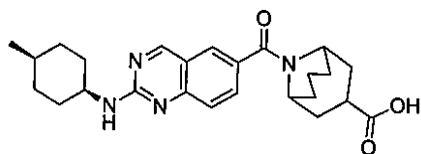
【1391】

実施例266:

9-(2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1392】

【化381】



10

【1393】

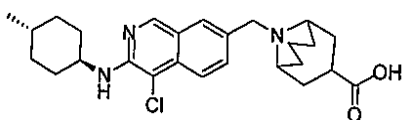
表題の化合物を実施例192に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 1.96-1.41 (m, 19H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS m/z 437.3 [M+H]⁺

実施例267:

9-((4-クロロ-3-((トランス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1394】

【化382】



20

【1395】

表題の化合物を実施例194に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.24-1.68 (m, 12H), 1.41-1.25 (m, 3H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

ESI-MS (M+H)⁺: 456.2。

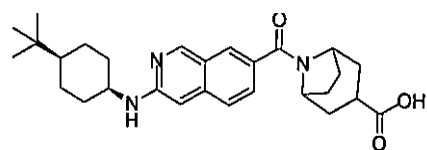
【1396】

実施例268:

8-(3-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1397】

【化383】



40

【1398】

表題の化合物を実施例195に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H),

50

3.03-2.97 (m, 1H) , 2.12-1.73 (m, 14H) , 1.42-1.33 (m, 2H) , 1.20-1.14 (m, 1H) , 0.93 (s, 9H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 464.3。

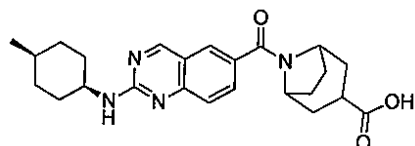
【1399】

実施例269:

8-(2-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1400】

【化384】



10

【1401】

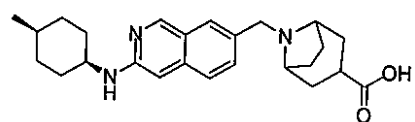
表題の化合物を実施例192に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.19 (s, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 7.94 (s, 1H) , 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 7.46-7.44 (m, 2H) , 4.65-4.60 (m, 1H) , 4.18-4.13 (m, 1H) , 4.10-4.02 (m, 1H) , 2.78-2.70 (m, 1H) , 1.74-1.41 (m, 17H) , 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。LCMS m/z 423.2 [M+H]⁺

実施例270:

8-((3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1402】

【化385】



20

【1403】

表題の化合物を実施例193に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.77 (s, 1H) , 7.84 (s, 1H) , 7.59 (s, 2H) , 6.65 (s, 1H) , 3.98 (s, 2H) , 3.62-3.58 (m, 2H) , 3.53-3.50 (m, 1H) , 2.62-2.59 (m, 1H) , 2.28-2.25 (m, 2H) , 2.13-2.11 (m, 2H) , 2.15-1.98 (m, 2H) , 1.90-1.88 (m, 2H) , 1.82-1.78 (m, 4H) , 1.45-1.43 (m, 1H) , 1.31-1.24 (m, 2H) , 1.21-1.14 (m, 2H) , 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 408.1。

30

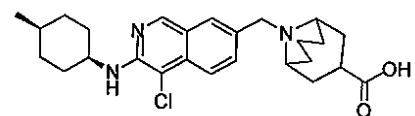
【1404】

実施例271:

9-((4-クロロ-3-((シス-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1405】

【化386】



40

【1406】

表題の化合物を実施例194に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.90 (s, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H) , 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 4.71-4.64 (m, 2H) , 4.31-4.30 (m, 1H) , 3.68-3.65 (m, 2H) , 3.45-3.40 (m, 1H) , 2.58-2.56 (m, 2H) , 2.31-2.06 (m, 6H) , 1.94-1.66 (m, 9H) , 1.40-1.33

50

(m, 2H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 456.2。

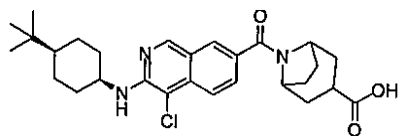
【1407】

実施例272:

8-(3-((シス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)-4-クロロイソキノリン-7-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1408】

【化387】



10

【1409】

表題の化合物を実施例195に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.12-1.86 (m, 10H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 498.1。

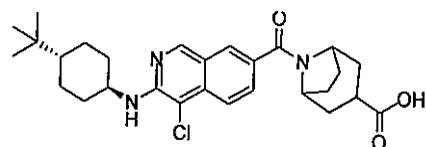
【1410】

実施例273:

8-(3-((トランス-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)-4-クロロイソキノリン-7-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1411】

【化388】



30

【1412】

表題の化合物を実施例195に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.17-1.86 (m, 12H), 1.42-1.08 (m, 5H), 0.93 (s, 9H); ESI-MS (M+H)⁺: 498.1。

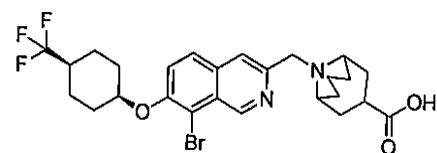
【1413】

実施例274:

9-((8-ブロモ-7-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1414】

【化389】



【1415】

表題の化合物を実施例197に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 50

50

) δ : 9.54 (s, 1H) , 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.87 (s, 1H) , 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.93 (s, 1H) , 4.70 (s, 2H) , 3.63-3.60 (m, 2H) , 3.34-3.30 (m, 1H) , 2.36-2.00 (m, 11H) , 1.91-1.80 (m, 3H) , 1.69-1.61 (m, 5H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 555.1。

【1416】

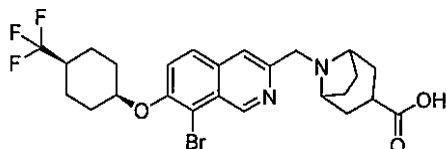
実施例275:

8-((8-ブromo-7-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1417】

10

【化390】



【1418】

表題の化合物を実施例197に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 9.54 (s, 1H) , 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.82 (s, 1H) , 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 4.93 (s, 1H) , 4.37 (s, 2H) , 4.04-4.00 (m, 2H) , 2.92-2.87 (m, 1H) , 2.40-2.38 (m, 2H) , 2.24-2.36 (m, 9H) , 1.90-1.80 (m, 2H) , 1.69-1.61 (m, 4H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 541.1。

20

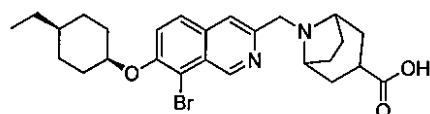
【1419】

実施例276:

8-((8-ブromo-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1420】

【化391】



30

【1421】

表題の化合物を実施例197に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 9.60 (s, 1H) , 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.93 (s, 1H) , 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.96 (s, 1H) , 4.47 (s, 2H) , 4.05-4.03 (m, 2H) , 2.78-2.71 (m, 1H) , 2.44-2.41 (m, 2H) , 2.19-2.00 (m, 8H) , 1.73-1.51 (m, 6H) , 1.38-1.29 (m, 3H) , 0.94 (t, J = 6.4 Hz, 3H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 501.2。

【1422】

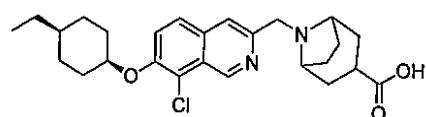
実施例277:

8-((8-クロロ-7-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

40

【1423】

【化392】



【1424】

表題の化合物を実施例196に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

50

) δ : 9.54 (s, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 4.91 (s, 1H) , 4.21 (s, 2H) , 3.73-3.70 (m, 2H) , 2.64-2.61 (m, 1H) , 2.30-2.28 (m, 2H) , 2.12-2.03 (m, 4H) , 1.94-1.84 (m, 4H) , 1.71-1.52 (m, 6H) , 1.39-1.32 (m, 3H) , 0.94 (t, J = 6.4 Hz, 3H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 457.0。

【1425】

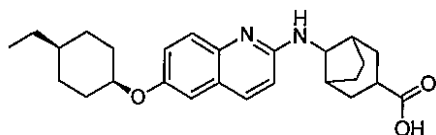
実施例278:

8-((6-((シス4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)アミノ)ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1426】

【化393】

10



【1427】

表題の化合物を実施例199に記載の方法に従って調製し、表題の化合物を白色の固体として得た(5mg、収量:33%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.13 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H) , 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H) , 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 4.52 (s, 1H) , 3.94-3.90 (m, 1H) , 2.57-2.51 (m, 1H) , 2.27 (m, 2H) , 1.94-1.77 (m, 6H) , 1.57-1.47 (m, 6H) , 1.37-1.19 (m, 7H) , 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。ESI-MS (M+H)⁺ : 423.3。

20

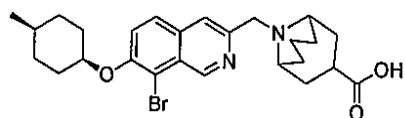
【1428】

実施例279:

9-((8-ブromo-7-((シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ)イソキノリン-3-イル)メチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1429】

【化394】



30

【1430】

表題の化合物を実施例197に記載の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 9.63 (s, 1H) , 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.97 (s, 1H) , 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H) , 4.95 (s, 1H) , 4.79 (s, 2H) , 3.72-3.70 (m, 2H) , 3.41-3.35 (m, 1H) , 2.49-2.42 (m, 4H) , 2.25-1.97 (m, 7H) , 1.85-1.70 (m, 3H) , 1.60-1.50 (m, 5H) , 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ;ESI-MS (M+H)⁺ : 501.1。

【1431】

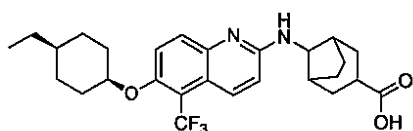
実施例280:

8-((6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)アミノ)ビスクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

40

【1432】

【化395】



【1433】

表題の化合物を実施例198に記載の方法に従って調製し、表題の化合物を白色の固体として得た(10mg、収量:42%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD, シスおよびトランス

50

異性体の混合物) δ : 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H) , 7.79-7.75 (m, 1H) , 7.46-7.42 (m, 1H) , 7.01 (d, J = 9.6 Hz, 0.3H) , 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 0.7H) , 4.78 (s, 1H) , 4.30-4.27 (m, 0.3H) , 3.92-3.89 (m, 0.7H) , 2.64-2.45 (m, 1H) , 2.36 (m, 1.4H) , 2.25 (m, 0.6H) , 2.06-1.85 (m, 7H) , 1.67-1.30 (m, 12H) , 0.93 (t, J = 6.8 Hz, 3H) 。 ESI-MS (M+H)⁺ : 491.3。

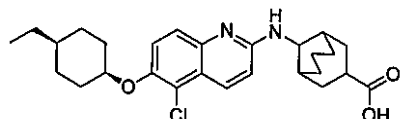
【1434】

実施例 281 :

9-((5-クロロ-6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)キノリン-2-イル)アミノ)ビスクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1435】

【化396】



【1436】

表題の化合物を実施例199および実施例196に記載の方法に従って調製し、表題の化合物を黄色の固体として得た(15mg、収量:38%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, シスおよびトランス異性体の混合物) δ : 8.08-8.04 (m, 1H) , 7.46-7.41 (m, 1H) , 7.29-7.25 (m, 1H) , 6.92-6.82 (m, 1H) , 4.57 (s, 1H) , 4.16 (s, 0.4H) , 3.97 (s, 0.2H) , 3.70 (s, 0.4H) , 3.03-2.80 (m, 1H) , 2.27-1.76 (m, 23H) , 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。

ESI-MS (M+H)⁺ : 471.3。

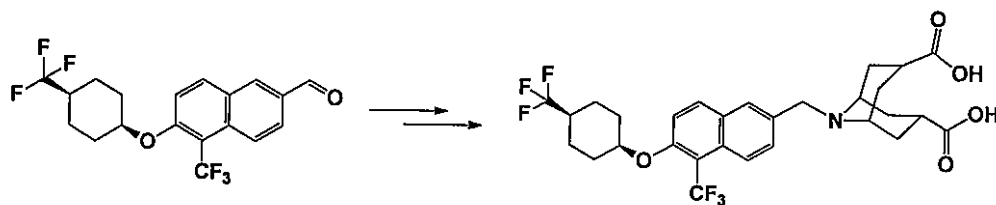
【1437】

実施例 282 :

(1R, 3S, 5S)-9-((5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)メチル)-9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3,7-ジカルボン酸

【1438】

【化397】



【1439】

THF (2.0 mL) 中の 5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチルシクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-カルバルデヒド (80 mg、0.21 mmol、実施例 84 に関する方法に従って調製された) および 9-アザビスクロ[3.3.1]ノナン-3,7-ジカルボン酸ジエチルエステル塩酸塩 (94 mg、0.31 mmol) の混合物にトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) を添加し、5 分超音波破碎した。続いて酢酸 (0.02 mL、0.31 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (87 mg、0.41 mmol) を添加し、この反応液をマイクロ波で 100 °C で 10 分加熱した。LCMS から望ましい中間体の形成が示された (RT は 1.64 分、MH+644.0)。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。次いで粗生成物を THF (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) に溶解させ、3 N の NaOH 水溶液 (1.0 mL) で処置し、次いでこの混合物をマイクロ波で 100 °C で 10 分加熱した。次いで反応混合物を 2 N の HCl で中和した。有機相を乾燥させ、濃縮した。粗生成物を HPLC で精製

し、表題の化合物を白色の粉末として得た（75.6 mg；収量62.8%）。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.29（d，J = 8.53 Hz，1H），8.08-8.22（m，2H），7.74（dd，J = 1.88、9.16 Hz，1H），7.60（d，J = 9.54 Hz，1H），5.03（br. s.，1H），4.69（s，2H），3.78（br. s.，2H），3.38（br. s.，1H），1.98-2.82（m，12H），1.65-1.90（m，6H）；¹⁹F NMR（376 MHz，メタノール-d₄）d ppm-77.06（br. s.，3 F、TFA）-75.57（br. s.，3 F）-53.67（s，3 F）；ESI-MS（M+H）⁺：588.0。

【1440】

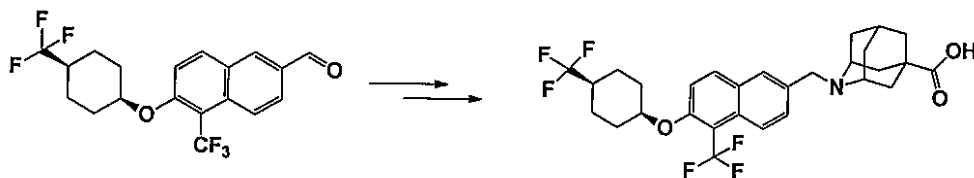
実施例 283：

9-（1R，3S，5S，7S）-2-（（5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）-2-アザアダマンタン-5-カルボン酸

10

【1441】

【化398】



【1442】

20

表題の化合物を実施例 84 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.28（d，J = 8.53 Hz，1H），8.07-8.20（m，2H），7.72（dd，J = 1.63、9.16 Hz，1H），7.60（d，J = 9.29 Hz，1H），5.03（br. s.，1H），4.72（d，J = 19.33 Hz，2H），3.72（d，J = 6.02 Hz，2H），2.52-2.77（m，2H），1.97-2.41（m，11H），1.64-1.96（m，7H）；ESI-MS（M+H）⁺：556.0。

【1443】

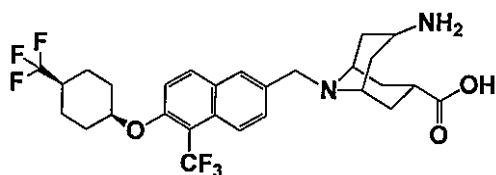
実施例 284：

9-（1R，3R，5S）-7-アミノ-9-（（5-（トリフルオロメチル）-6-（（シス-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）オキシ）ナフタレン-2-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

30

【1444】

【化399】



【1445】

40

表題の化合物を実施例 84 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.28（d，J = 8.28 Hz，1H），8.08-8.20（m，2H），7.75（dd，J = 1.76、9.04 Hz，1H），7.60（d，J = 9.29 Hz，1H），5.03（br. s.，1H），4.69（s，2H），4.06-4.23（m，1H），3.83（br. s.，2H），3.10（tt，J = 6.21、12.74 Hz，1H），2.07-2.56（m，11H），1.65-1.90（m，6H）；ESI-MS（M+H）⁺：559.0。

【1446】

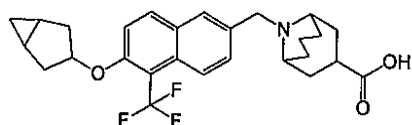
実施例 285：

9-（（6-（ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルオキシ）-5-（トリフルオロメチル）ナフタレン-2-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1447】

50

【化 4 0 0】



【1 4 4 8】

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.06-8.18 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.59-4.83 (m, 3H), 3.65 (d, J = 13.30 Hz, 2H), 3.36-3.52 (m, 2H), 2.57 (d, J = 8.03 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 7.03、12.80 Hz, 2H), 1.82-2.35 (m, 9H), 1.36-1.49 (m, 2H), 0.42-0.55 (m, 1H), 0.18 (q, J = 4.18 Hz, 1H); ESI-MS (M+H)⁺: 474.0。

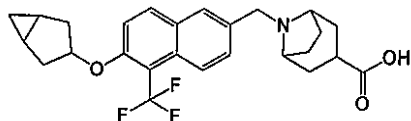
【1 4 4 9】

実施例 2 8 6 :

8 - ((6 - (ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) メチル) - 8 - アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

【1 4 5 0】

【化 4 0 1】



【1 4 5 1】

表題の化合物を実施例 8 4 に記載の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21-8.30 (m, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 4.69-4.83 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 2.97 (tt, J = 6.12、11.70 Hz, 1H), 2.33-2.62 (m, 4H), 1.90-2.27 (m, 9H), 1.36-1.51 (m, 1H), 0.44-0.54 (m, 1H), 0.18 (q, J = 4.02 Hz, 1H); ESI-MS (M+H)⁺: 460.0。

【1 4 5 2】

実施例 2 8 7 :

8 - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) - 8 - アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

および。

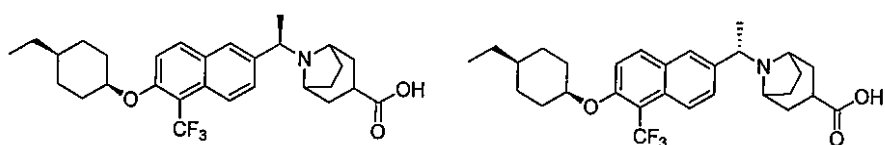
【1 4 5 3】

実施例 2 8 8 :

8 - ((S) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - ((シス-4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) プロピル) - 8 - アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

【1 4 5 4】

【化 4 0 2】



【1 4 5 5】

8 - { 1 - [5 - トリフルオロメチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシル

ルオキシ) -ナフタレン-2-イル] -プロピル} -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 (実施例 92 に記載の方法に従って調製された) のキラル分離により、2 種の表題の化合物を得た。キラル法は以下の通りである：カラム：キラル・テクノロジーズ (Chiral Technologies) (ペンシルベニア州ウェストチェスター) 製の 2. 1 × 25. 0 cm のキラルパック (Chiral Pak) IC; CO₂ 共溶媒 (溶媒 B) : 1 % イソプロピルアミンを含むアセトニトリル : メタノール (3 : 1) ; 無勾配方法 : 80 mL / 分で 50 % の共溶媒 ; システム圧力 : 100 bar ; カラム温度 : 25 °C ; サンプル希釈剤 : メタノール : ジクロロメタン (9 : 1) 。キラル分離後に 2 種の異性体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号 1 (キラル HPLC : RT 2. 3 分 ; 100 % ee) を無作為に R-異性体と指定した ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H) , 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.71 (d, J = 1.25 Hz, 1H) , 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 5.03 (br. s. , 1H) , 4.53-4.67 (m, 1H) , 4.09 (dd, J = 3.01、11.55 Hz, 1H) , 3.41 (d, J = 6.02 Hz, 1H) , 2.87-3.03 (m, 1H) , 1.64-2.62 (m, 19H) , 0.78 (t, J = 7.15 Hz, 3H) ; ESI-MS (M+H)⁺ : 558.1 ; ピーク番号 2 (キラル HPLC : RT 3. 5 分 ; 99. 2 % ee) を無作為に S-異性体と指定した ; LCMS : RT 1.57 分 ; MH+558.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 8.78 Hz, 1H) , 8.15 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.66-7.74 (m, 1H) , 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 5.03 (br. s. , 1H) , 4.58 (d, J = 6.02 Hz, 1H) , 4.09 (dd, J = 2.89、11.42 Hz, 1H) , 3.40 (br. s. , 1H) , 2.84-3.04 (m, 1H) , 1.61-2.62 (m, 19H) , 0.78 (t, J = 7.28 Hz, 3H) ; ESI-MS (M+H)⁺ : 558.0。

【1456】

実施例 289 :

8-((R)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

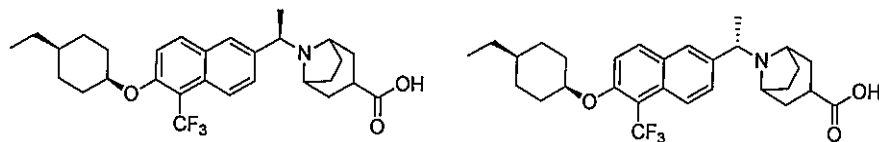
および

実施例 290 :

8-((S)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル) オキシ)-5-(トリフルオロメチル) ナフタレン-2-イル) エチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸

【1457】

【化403】



【1458】

8-{1-[6-(4-エチルシクロヘキシルオキシ)-5-トリフルオロメチルナフタレン-2-イル] -エチル} -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 (実施例 88 に記載の方法に従って調製された) のキラル分離により、2 種の表題の化合物を得た。キラル法は以下の通りである：カラム：キラル・テクノロジーズ (ペンシルベニア州ウェストチェスター) 製の 2. 1 × 25. 0 cm のキラルパック IC ; CO₂ 共溶媒 (溶媒 B) : 1 % イソプロピルアミンを含むメタノール ; 無勾配方法 : 80 mL / 分で 45 % の共溶媒 ; システム圧力 : 100 bar ; カラム温度 : 25 °C ; サンプル希釈剤 : メタノール : ジクロロメタン (9 : 1) 。キラル分離後に 2 種の異性体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号 1 (キラル HPLC : RT 1. 7 分 ; 100 % ee) を無作為に R-異性体と指定した。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 8.53 Hz, 1H) , 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.72 (dd, J = 1.38、9.16 Hz, 1H) , 7.58 (d, J = 9.29 Hz, 1H) , 4.95 (br. s. , 1H) , 4.48-4.6

1 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 2.87-3.08 (m, 1H), 1.18-2.61 (m, 22H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 504.1; ピーク番号 2 (キラル HPLC: RT 3.0 分; 99.3% ee を無作為に S-異性体と指定した)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.25、9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Hz, 1H), 3.39-3.52 (m, 1H), 2.87-3.10 (m, 1H), 2.46-2.63 (m, 1H), 1.88-2.43 (m, 9H), 1.83 (d, J = 6.53 Hz, 3H), 1.52-1.74 (m, 4H), 1.22-1.51 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 504.1。

【1459】

10

実施例 291:

9-((R)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
および

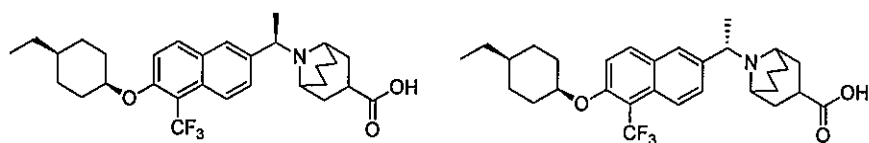
実施例 292:

9-((S)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1460】

20

【化404】



【1461】

9-{1-[6-(4-エチルシクロヘキシルオキシ)-5-トリフルオロメチルナフタレン-2-イル]エチル}-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 (実施例 88 に記載の方法に従って調製された) のキラル分離により、2 種の表
題の化合物を得た。キラル法は以下の通りである: カラム: レジス・テクノロジー (イリ
ノイ州モートングローブ) 製の 3.0 × 25.0 cm (S, S) ウェルク 0-1; CO₂ 共溶媒
(溶媒 B): アセトニトリル: 1% イソプロピルアミンを含む メタノール (3:1); 無
勾配方法: 80 mL/分で 35% の共溶媒; システム圧力: 100 bar; カラム温度: 25 °C
; サンプル希釈剤: メタノール: ジクロロメタン (9:1)。キラル分離後に 2 種の異性
体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号 1 (キラル HPLC: RT 1.4 分
; 99.7% ee) を無作為に R-異性体と指定した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)
δ 8.29 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.05-8.18 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 1.88、9.16 Hz,
1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.27 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.
18 (br. s., 1H), 3.38 (td, J = 6.18、12.49 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 13.30 Hz, 1
H), 2.30-2.63 (m, 3H), 1.52-2.28 (m, 16H), 1.21-1.51 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7
.15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 518.1; ピーク番号 2 (キラル HPLC: RT 2.0
分; 99.3% ee を無作為に S-異性体と指定した)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-
d₄) δ 8.29 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 1.7
6、9.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.00-5.27 (m, 1H), 4.94 (br. s.,
1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.38 (td, J = 6.15、12.30 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 1
2.80 Hz, 1H), 2.30-2.63 (m, 3H), 1.52-2.29 (m, 16H), 1.21-1.50 (m, 5H), 0.92
(t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 518.1。

【1462】

実施例 293:

50

8-((R)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸
 および

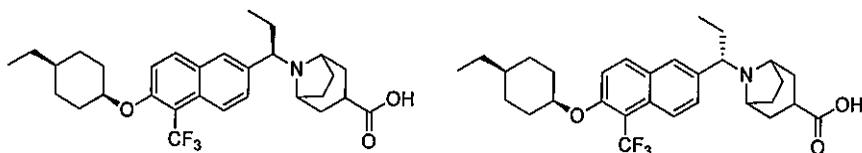
実施例 294:

8-((S)-1-(6-((シス-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸

【1463】

【化405】

10



【1464】

8-{1-[6-(4-エチルシクロヘキシルオキシ)-5-トリフルオロメチルナフタレン-2-イル]-プロピル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸(実施例92に記載の方法に従って調製された)をキラル分離した。キラル分離後に2種の異性体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号1(キラルHPLC:RT 2.7分;100%ee)を無作為にR-異性体と指定した;¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32(d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.12(d, J = 9.29 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.67(dd, J = 1.51、9.04 Hz, 1H), 7.59(d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96(br. s., 1H), 4.39-4.65(m, 1H), 4.09(dd, J = 3.01、11.55 Hz, 1H), 3.41(d, J = 6.27 Hz, 1H), 2.86-3.04(m, 1H), 1.86-2.62(m, 12H), 1.53-1.81(m, 4H), 1.24-1.51(m, 5H), 0.93(t, J = 7.03 Hz, 3H), 0.78(t, J = 7.28 Hz, 3H);ESI-MS (M+H)⁺:518.1;ピーク番号2(キラルHPLC:RT 3.9分;99.6%ee)を無作為にS-異性体と指定した。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32(d, J = 8.53 Hz, 1H), 8.07-8.17(m, 1H), 8.01(s, 1H), 7.68(dd, J = 1.51、9.04 Hz, 1H), 7.59(d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96(br. s., 1H), 4.36-4.65(m, 1H), 4.08(dd, J = 3.26、11.55 Hz, 1H), 3.41(d, J = 6.02 Hz, 1H), 2.86-3.03(m, 1H), 2.48-2.62(m, 1H), 1.86-2.48(m, 11H), 1.53-1.75(m, 4H), 1.22-1.52(m, 5H), 0.93(t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.78(t, J = 7.28 Hz, 3H);ESI-MS (M+H)⁺:518.1。

20

30

【1465】

実施例 295:

9-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

および

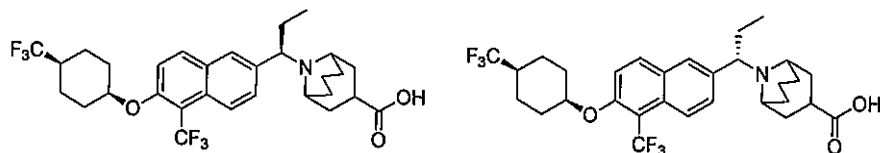
実施例 296:

9-((S)-1-(5-(トリフルオロメチル)-6-((シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

【1466】

40

【化 4 0 6】



【1 4 6 7】

9-〔1-〔5-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル〕-プロピル〕-9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-カルボン酸（実施例92に記載の方法に従って調製された）をキラル分離した。キラル分離後に2種の異性体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号1（キラルHPLC：RT 1.2分；99.9% ee）を無作為にR-異性体と指定した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.04-8.21 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.93 (dd, J = 3.51, 11.55 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.07-3.21 (m, 1H), 1.52-2.60 (m, 21H), 0.75 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 572.1; ピーク番号2（キラルHPLC：RT 1.8分；98.6% ee）を無作為にS-異性体と指定した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.05-8.21 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.93 (dd, J = 3.76, 11.80 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.30 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 5.65, 12.17 Hz, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 1.54-2.60 (m, 21H), 0.75 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 572.1。

【1 4 6 8】

実施例297：

9-((R)-1-(6-((1S, 4S)-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-カルボン酸

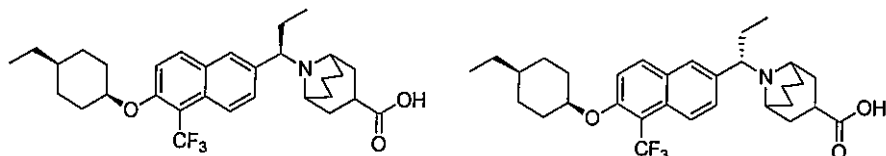
および

実施例298：

9-((S)-1-(6-((1S, 4R)-4-エチルシクロヘキシル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ナフタレン-2-イル)プロピル)-9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-カルボン酸

【1 4 6 9】

【化 4 0 7】



【1 4 7 0】

9-〔1-〔6-(4-エチル-シクロヘキシルオキシ)-5-トリフルオロメチル-ナフタレン-2-イル〕-プロピル〕-9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-カルボン酸（実施例92に記載の方法に従って調製された）をキラル分離した。キラル分離後に2種の異性体を得た。絶対立体化学は不明なため、ピーク番号1（キラルHPLC：RT 1.7分；100% ee）を無作為にR-異性体と指定した；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23-8.39 (m, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.67-7.82 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.17-4.33 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 1H), 2.06 (d, J = 11.29 Hz, 13H), 1.19-1.78 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.15 Hz, 3H); ESI-MS (M+H)⁺: 532.1; ピーク番号2（キラルHPLC：RT 2.8分；99.4% ee）を無作為にS-

異性体と指定した； ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.32 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H), 8.01-8.18 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 11.80$ Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 14.56$ Hz, 1H), 1.79-2.61 (m, 13H), 1.53-1.79 (m, 5H), 1.23-1.51 (m, 5H), 0.93 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H), 0.75 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H); ESI-MS ($M+H$) $^+$: 532.1。

【1471】

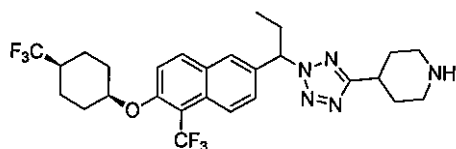
実施例299:

4-(2-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン

10

【1472】

【化408】



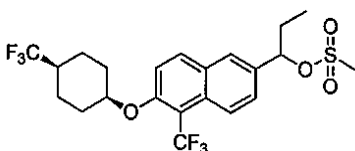
【1473】

工程1: 1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピルメタンスルホネート

20

【1474】

【化409】



【1475】

塩化メチレン (2 mL) 中の 1-[5-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル]-プロパン-1-オール (220 mg, 0.52 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL, 1.57 mmol) の溶液に塩化メタンスルホン (0.081 mL, 1.05 mmol) を一滴ずつ添加した。白色の沈殿物が形成された。この溶液を室温で5時間攪拌した。LCMSから、出発原料が残っておらず、2.36分のRTまでに完全に変換されたことが示された。この混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液と水とで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を次の工程で使用した。

30

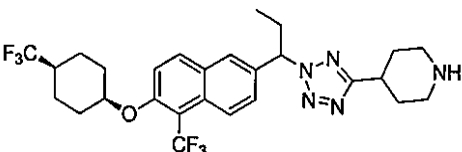
【1476】

工程2: 4-(2-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)プロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン

40

【1477】

【化410】



【1478】

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中のメタンスルホン酸 1-[5-(トリフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-

50

イル]ープロピルエステル (0.26 g、0.52 mmol) の溶液に、4-(1H-テトラゾール-5-イル)ーピペリジン (0.15980 g、1.0432 mmol)、続いて炭酸セシウム (0.51 g、1.56 mmol) を添加した。次いでこの反応液を 60℃で2時間、続いて80℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した (3回)。次いで有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をヘプタン/酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムで精製し、ゼリー状物質を得た (39 mg、収量13%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J = 7.40 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 7.84-8.01 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 6.84, 8.72 Hz, 0.75H), 5.80 (t, J = 7.65 Hz, 0.12H), 5.00 (br. s., 1H), 3.36-3.54 (m, 2H), 3.09-3.28 (m, 2H), 1.66-2.77 (m, 14H), 0.95 (t, J = 7.31 Hz, 3H)。LCMS m/z 556.0 [M+H]⁺。

10

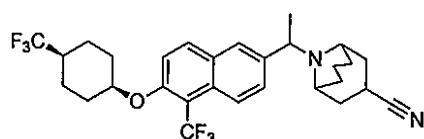
【1479】

実施例300:

9-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボニトリル

【1480】

【化411】



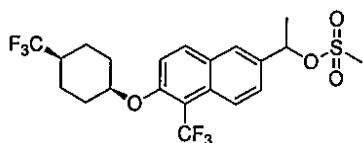
20

【1481】

工程1: 1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル メタンスルホネート

【1482】

【化412】



30

【1483】

塩化メチレン (9.75 mL) 中の 1-[5]-トリフルオロメチル-6-(4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ)-ナフタレン-2-イル]ーエタノール (1.03 g、2.53 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.32 mL、7.60 mmol) の溶液に塩化メタンスルホニル (0.39 mL、5.07 mmol) を一滴ずつ添加した。白色の沈殿物が形成された。この溶液を室温で5時間攪拌した。LCMSから、出発原料が残っておらず、2.36分のRTまでに完全に変換されたことが示された。この混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液と水とで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を次の工程で使用した。

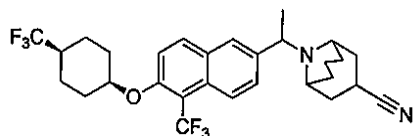
40

【1484】

工程2: 9-(1-(5-(トリフルオロメチル)-6-(シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)オキシ)ナフタレン-2-イル)エチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボニトリル

【1485】

【化 4 1 3】



【1 4 8 6】

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中のメタンスルホン酸 1- [5-トリフルオロメチル-6- (4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ) -ナフタレン-2-イル] -エチルエステル (0.62 g, 1.3 mmol) の溶液に、9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボニトリル (0.478 g, 2.56 mmol)、続いて炭酸セシウム (1.25 g, 3.84 mmol) を添加した。次いでこの反応液を 60 °C で 2 時間、続いて 80 °C で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した (3 回)。次いで有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を H E / E A を用いたシリカゲルカラムで精製し、ゼリー状物質を得た (0.26 g、収量 37%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 2H), 7.80 (d, J = 11.80 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.80 (s, 1H), 3.19 (br. s., 1H), 1.52-2.88 (m, 23H)。LCMS m/z 539.0 [M+H]⁺。

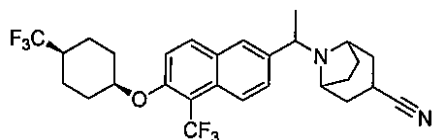
【1 4 8 7】

実施例 301:

8- (1- (5- (トリフルオロメチル) -6- ((シス-4- (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) オキシ) ナフタレン-2-イル) エチル) -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボニトリル

【1 4 8 8】

【化 4 1 4】



【1 4 8 9】

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中のメタンスルホン酸 1- [5-トリフルオロメチル-6- (4-トリフルオロメチル-シクロヘキシルオキシ) -ナフタレン-2-イル] -エチルエステル (0.62 g, 1.3 mmol) の溶液に、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボニトリル (0.442 g, 2.56 mmol)、続いて炭酸セシウム (1.25 g, 3.84 mmol) を添加した。次いでこの反応液を 60 °C で 2 時間、続いて 80 °C で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した (3 回)。次いで有機相を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を H E / E A を用いたシリカゲルカラムで精製し、ゼリー状物質を得た (0.414 g、収量 62%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.74 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 1.89-2.70 (m, 11H), 1.60-1.88 (m, 10H)。LCMS m/z 526.0 [M+H]⁺。

【1 4 9 0】

実施例 302: S1P 受容体の活性アッセイ

特定の S1P 受容体に特異的ではない化合物は望ましくない副作用を引き起こす可能性がある。したがって、化合物を試験して、特異的な化合物を同定した。したがって、カルシウム動員アッセイ / S1P 受容体活性アッセイで試験化合物を試験した。その手法は、

原則的には参照によりその全体が開示に組み入れられるDavisら (2005) Journal of Biological Chemistry、280巻、9833～9841頁で説明されている通りであるが、以下のような変更を含む。カルシウム動員アッセイは、ミリポア (Millipore) (マサチューセッツ州ビレリカ) から購入したヒト S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄、または S1P₅ を発現する組換え C H E M 細胞で行われた。遊離の細胞内カルシウムを検出するために、S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄、または S1P₅ 細胞に、モレキュラー・デバイス (Molecular Devices) (カリフォルニア州サンニール) 製の F L I P R カルシウム 4 色素をローディングした。カルシウム動員に関して、96 ウェルのディスペンサーヘッドを備えた F L I P R^{T E T R A} を使用して細胞を画像化した。

【1491】

アゴニストによる活性化のパーセンテージは、特徴付けられた受容体ごとにサンプル化合物をアッセイして E_{max} 対照と比べることにより決定された。アンタゴニストの阻害パーセンテージは、特徴付けられた受容体ごとにサンプル化合物をアッセイして対照 E C₈₀ ウェルと比べることにより決定された。

【1492】

カルシウム流出アッセイ：アゴニストアッセイの方式

サンプル化合物を、2 連で 8 連続の 4 倍希釈液として 10 μM の最大濃度でプレートに塗布した。ここで説明される濃度は、アンタゴニストアッセイ中の化合物の最終濃度を示す。アゴニストアッセイ中、化合物濃度をそれより 1.25 倍高くすることにより、アンタゴニストアッセイ中の参照アゴニストの E C₈₀ によるさらなる希釈を達成するのに望ましい最終濃度を得た。

【1493】

参照アゴニストを上記のように扱い、アッセイ対照として利用した。参照アゴニストを上記で E_{max} に関して説明したようにして扱った。

【1494】

F L I P R^{T E T R A} を使用して 180 秒アッセイの読み取りを行った (このアッセイでは、それぞれのウェルに添加されたサンプル化合物および参照アゴニストが流された)。第一の「単一の添加」アッセイ実行が完了したら、F L I P R^{T E T R A} からアッセイプレートを取出し 25℃ で 7 分置いた。

【1495】

カルシウム流出アッセイ：アンタゴニストアッセイの様式

アゴニストアッセイで決定された E C₈₀ 値を使用して、全てのプレインキュベート済みのサンプル化合物および参照アンタゴニスト (存在する場合) のウェルを参照アゴニストの E C₈₀ で刺激した。F L I P R^{T E T R A} を使用して 180 秒読み取りを行った (このアッセイでは、それぞれのウェルに参照アゴニストを添加し、次いで蛍光測定を収集して阻害値のパーセンテージを計算した)。

【1496】

S1P₄ アンタゴニスト活性に関して、実施例 58 および 74 の化合物は、100 nM 以下の I C₅₀ 値を有していた。実施例 4、11、および 80 の化合物は、250 nM 以下の I C₅₀ 値を有していた。実施例 44、46、および 67 の化合物は、500 nM 以下の I C₅₀ 値を有していた。

【1497】

S1P₄ アゴニスト活性に関して、実施例 62 の化合物は、500 nM 以下の I C₅₀ 値を有していた。

【1498】

実施例 303：A T X 活性測定

A T X (オートタキシン) は、リゾホスファチジルコリン (L P C) から生物活性を有する脂質リゾホスファチジン酸 (L P A) を生成するリゾホスホリパーゼ D (L P L D) 活性を有する 125 K D a の糖タンパク質である。A T X 生化学アッセイは、F R E T (蛍光共鳴エネルギー移動) 技術のプラットフォームを利用する。非蛍光クエンチャーに対

10

20

30

40

50

するフルオロフォアの分子内FRETのために、FRET基質FS-3の蛍光シグナルは消光される（参照によりその全体が開示に組み入れられるFerguson, C. G. ら、Org Lett. 2006年5月11日；8（10）：2023～2026）。ATXは、基質の加水分解を触媒することにより、クエンチャーであるダブシルをレポーターであるフルオレセインから分離して蛍光を発生させる。この反応は、スペクトラマックスM5（SpectraMax M5）（モレキュラー・デバイス、カリフォルニア州サニーベール）を用いて励起波長485nmおよび発光波長535nmでモニターした。

【1499】

試薬

脂肪酸非含有BSA（シグマ（Sigma）A8806）：H₂O中10mg/mLを4℃で保存した。 10

【1500】

2×ATXアッセイ緩衝液：100mMトリス、280mMのNaCl、10mMのKCl、2mMのCaCl₂、2mMのMgCl₂、pH7.4。

【1501】

ヒトATXタンパク質：社内で発現させて精製した。－80℃で保存した。

【1502】

基質のFS-3（Echelon、L-2000）：77.74μLのH₂O中100μg（1mMストック）を－20℃で保存した。

【1503】

384ウェルの平底プレートーコーニング番号3575。 20

【1504】

アッセイ

化合物の希釈－全ての化合物は100%DMSO中10mMで供給した。第一のウェルには、2μLの10mM化合物を78μLのDMSOに添加した（1：40希釈）。その次のウェルで3倍希釈を行った（合計で10回希釈した）。

【1505】

2×ATXアッセイ緩衝液、10mg/mLの脂肪酸非含有BSA、およびddH₂Oを使用して、最終濃度1mg/mLの脂肪酸非含有BSAを含む1×ATXアッセイ緩衝液を作製した。 30

【1506】

ATXタンパク質を1×ATXアッセイ緩衝液で1.32μg/mL（1.32×）の濃度に希釈した。アッセイプレートに1ウェルあたり38μLを添加した。反応液中のATXの最終濃度は1.0μg/mLであった。

【1507】

1ウェルあたり2μLの化合物を移して望ましい濃度にした。プレートを遠心分離し、次いで振盪機で室温で30分インキュベートした。

【1508】

10μM（5×）のFS-3濃度になるまでFS-3を1×ATXアッセイ緩衝液で希釈した。次いでアッセイプレートに1ウェルあたり10μLを添加した。反応液中のFS-3の最終濃度は2μMであった。プレートを遠心分離した。プレートを室温で2時間振盪しながら維持した。FS-3基質は光感受性なので、プレートを覆ったままにして遮光した。 40

【1509】

スペクトラマックスM5を使用して蛍光を測定した（485nmで励起／538nmで放出、最高値を読取った）。

【1510】

実施例84、88、89、90、93、94、95、97、99、100、101、102、104、105、110、115、118、122、124、127、128、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、1 50

41、171、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、184、185、187、190、191、194、198、199、202、204、206、207、209、210、211、212、213、214、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、233、234、235、236、238、239、240、241、242、244、245、246、249、250、251、253、262、280、281、282、283、287、289、290、291、292、294、296、および298の化合物は、100 nM以下のIC₅₀を有していた。

【1511】

実施例109、111、125、126、130、146、149、150、154、162、165、167、172、183、186、189、201、203、205、208、231、237、252、272、274、284、288、295、および297の化合物は、250 nM以下のIC₅₀を有していた。

【1512】

実施例83、85、96、106、117、123、129、144、159、169、170、188、197、200、215、232、244、247、248、263、264、271、279、および293の化合物は、500 nM以下のIC₅₀を有していた。

【1513】

OPCの識別アッセイ

出生後2日目(P2)の雌スプラギー・ダーレー(Sprague Dawley)ラットから希突起膠細胞を富化した集団を増殖させた。前脳を解剖で採取し、ハンクス緩衝食塩水(HBSS; インビトロジェン(Invitrogen)、ニューヨーク州グランドアイランド)中に置いた。組織を1mmの断片に切り、0.01%トリプシンおよび10 μg/mLのDNアーゼ中で37℃で15分インキュベートした。解離した細胞をポリ-L-リシンでコーティングしたT75組織培養フラスコで平板培養し、20%ウシ胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(インビトロジェン)中で37℃で10日間増殖させた。フラスコを200 rpmおよび37℃で一晩振盪して95%純粋な集団を得ることによりA2B5⁺OPCを収集した。

【1514】

分化アッセイのために、2 μMおよび20 μMアンタゴニストまたは同じ濃度の基剤(DMSO)をCNTF/T3含有培地で培養したOPCに適用した。3日インキュベートした後、80 μLの溶解緩衝液(50 mMのHEPES[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸]、pH7.5、150 mMのNaCl、1.5 mMのMgCl₂、1 mMエチレンジグリコール四酢酸[EGTA]、1%トリトン(Triton)X-100、および10%グリセロール)中で細胞を4℃で30分溶解させた。14,000 gで15分遠心分離した後、上清をレムリー(Laemmli)サンプル緩衝液中で沸騰させ、4~20%のSDS-PAGEで処理し、抗MBP、抗ミエリン随伴性糖タンパク質(MAG)、または抗ベータアクチン抗体を用いたウェスタンブロッティングで分析した。使用した二次抗体は、それぞれ抗マウスIgG-HRP(ホースラディッシュペルオキシダーゼ)および抗ウサギIgG-HRPであった。

【1515】

DRG-OPC 髄鞘形成アッセイ

スプラギー・ダーレーラットの18日目の胎児(E18)から胎児の新皮質ニューロンを解剖で得て、次いでポリ-D-リシン(100 μg/mL)でコーティングしたカバースライド上で平板培養し、B27(インビトロジェン)が補充された神経細胞培養用培地で1週間増殖させた。A2B5⁺OPCを上記で説明したようにして調製し、次いで培養した新皮質ニューロンに添加した。1日後、この共培養物に様々な濃度のS1P4受容体アンタゴニストまたはATX阻害剤および対照試薬を適用した。3日毎に、様々な濃度のS

10

20

30

40

50

1 P 4 受容体アンタゴニストもしくはA T X阻害剤または対照化合物を含有する新鮮な培地を供給した。10日後、共培養物をドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動(S D S - P A G E) / ウェスタンブロット分析で処理してM A G、M B P、およびM O Gを定量した。

【1516】

脳切片培養物での再ミエリン化アッセイ

出生後17日目のスプラギー・ダーレーラット(チャールス・リバー(Charles River)、マサチューセッツ州ウィルミントン)の脳梁と海馬との連結部分からおよそ3つから4つの連続した300 μ mの切片を採取した。25%ウマ血清が補充された基礎的なD M E M中で切片を3日間培養し、その後6 mg / mLのL P C(シグマ、L-4129)でさらに3日処置した。次いで培地を交換し、S 1 P 4受容体アンタゴニストもしくはA T X阻害剤を含有する培地または対照の基剤と共に切片を3日の最終期間でインキュベートし、その後、製造元のプロトコールに従ってブラックゴールド染色(ミリポア、マサチューセッツ州ベッドフォード)により髄鞘形成を可視化した。ライカ(Leica) M420顕微鏡(イリノイ州バノックバーン)を使用して画像を得て、メタモルフ(Metamorph)ソフトウェア(モレキュラー・デバイス、ペンシルベニア州ダウニングタウン)を使用して脳梁の染色強度を分析した。処置群ごとに3つまたは4つの脳切片を使用した。

10

【1517】

リゾレシチン髄鞘脱落モデル

ケタミン(35 mg / kg)、キシラジン(6 mg / kg)、およびアセプロマジン(1 mg / kg)からなるカクテルの腹膜内注射により成体のスプラギー・ダーレーラット(220~260 g)を麻酔した。胸部下部から腰椎の領域にかけて動物の背中の毛を剃り、その後70%イソプロパノール、ベタディン洗浄液、そして再度70%イソプロパノールで消毒した。次いで定位フレーム上に動物を置いた。

20

【1518】

十分な麻酔レベルになったことが確認されたら、正中線に沿って胸部領域の上の皮膚を切開した。背側の筋膜を切開し、胸椎T-9からT-11の棘突起から傍脊椎の筋肉を分離した。T-10椎骨を破壊し、マイクロ骨鉗子で薄片を除去した。背側の脊髓領域が露出したら、後柱にマイクロキャピラリーガラス針を0.6 mmの深さまで挿入した。マイクロポンプ(ワールド・プレサクション・インスツルメント(World Precision Instrument)、番号マイクロ4)で制御しながら2 nL / 秒の注入速度で脱髄試薬である1.5 μ Lの食塩水中1%リゾレシチン(L P C、シグマ番号L1381)を注射した。注射が完了したら、除去前に針をさらに1分留置した。傍脊椎の筋肉および腰椎の筋膜を縫合糸(5番の絹糸)で閉じた。皮膚の切開部分を創傷クリップで閉じた。動物をそのまま麻酔から回復させ、加湿したインキュベーター中で観察した。

30

【1519】

術後さらに2日間、ブプレノルフィン(0.05 mg / kg)を1日2回皮下投与(s.c.)した。

【1520】

最初の外科手術から3日後、S 1 P 4受容体アンタゴニストもしくはA T X阻害剤(30 pmol)、L P A(30 pmol)または対照(食塩水中0.1%DM SO)での処置は、一次注射領域に体積1.5 μ Lで上記で提示したのと同じ点滴速度で注射することによりなされた。最初の外科手術から9日後、動物を麻酔し、食塩水中のヘパリン(10 IU / mL)、続いてP B S中4%P F Aを経心臓的に灌流した。脊髓を取り出し、支柱にP F A中で一晩固定した。次いで脊髓を縦方向に厚さ100 μ mに切断し、次いで1%ルクソール(loxoal)ファストブルーで染色し、顕微鏡下で再ミエリン化および修復に関する組織学的な評価を検討した。

40

【1521】

全身処置のために、最初の外科手術から2日後、S 1 P 4受容体アンタゴニストもしくは

50

はATX阻害剤（10 mg/kg）または対照（15%HPCD（ジヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン））のいずれかを動物に1日1回腹腔内投与した。最初の外科手術から9日目に、動物を殺して脊髄を上記で提示したようにして処理した。

【1522】

インビボでのスクリーニングアッセイ

循環性リンパ球の測定：化合物を30%HPCDに溶解させた。マウス（C57b1/6雄、6～10週齢）に0.5および5 mg/kgの化合物を経口胃管で投与し、ここで陰性対照として30%HPCDが用いられた。

【1523】

薬物投与から5および24時間後に、短時間のイソフルラン麻酔下で眼窩後方の静脈洞から血液を収集した。全血サンプルに血液学的な分析を行った。自動分析器（HEMA VET（商標）3700）を使用して末梢リンパ球数を決定した。蛍光色素がコンジュゲートした特異的抗体で末梢血リンパ球の部分集団を染色し、蛍光活性化セルソーター（FACSCALIBUR（商標））を使用して分析した。3匹のマウスを使用して、スクリーニングした各化合物のリンパ球枯渇活性を検討した。

【1524】

本発明の化合物は、4時間もの短い時間またはそれより短い時間から、48時間もの長い時間またはそれより長く；例えば4～36時間、または5～24時間で十分なリンパ球減少を誘導できる。いくつかの場合において、式の化合物は、5時間で十分なリンパ球減少、および24時間で部分的なリンパ球減少を誘導できる。リンパ球減少を誘導するのに必要な投与量は、例えば、0.001 mg/kg～100 mg/kg；または0.01 mg/kg～10 mg/kgの範囲であってもよい。投与量は、10 mg/kgまたはそれ未満、例えば5 mg/kgまたはそれ未満、1 mg/kgまたはそれ未満、または0.1 mg/kgまたはそれ未満であってもよい。

【1525】

CFA炎症性疼痛モデル

CFA（完全フロイントアジュバント）モデルにおいて、成体雄SD（250～300 g）ラットをイソフルラン吸入（4.5%誘導/2.0%維持）で麻酔した。不完全フロイントアジュバント中に1.0 mg/mlの濃度で懸濁した加熱殺菌済み結核菌（M.Tuberculosis）H37RA（生存不可）を使用した（コンドレックス社（Chondrex Inc.）、カタログ番号7008）。0日目に、ラットの右足の肉趾に100 μlのCFA（1:1の油/食塩水）の皮内注射（i.d.）をゆっくり灌流した。1日目、ベースラインの接触性アロディニア試験を行った：疼痛反応に感受性を示したラットを研究に登録した。2日目、ラットに基剤またはATX阻害剤のいずれかを1回経口投与し、次いで投与から2時間、4時間、6時間、および24時間後に、全てのラットを機械的アロディニア応答に関して試験した。

【1526】

接触性アロディニアを以下のようにして試験した。ポリカーボネートケージ下に置かれた持ち上げられたワイヤーグリッド（1 cm² 間隔）メッシュの床を有するプレキシグラス製観察チャンバー（およそ4インチ×6インチ×10インチ）中にラットを入れた。試験開始前の20分間、ラットを放置して実験条件に順化させた。ラットが落ち着いたら、2.04～28.84 gの範囲の一連のフォンフライ（von Frey）フィラメント（ストエルティング（Stoelting）、イリノイ州ウッドデール）を使用して接触性アロディニアを判別した。フォンフライヘアー（既知の圧力で曲がるように較正されたモノフィラメント）を使用して脚の足裏面の局所領域に段階的な圧力を加えた。ラットが試験した脚を引っ込めたときに（その後、通常は肢上げおよび肢舐めが続く）フォンフライヘアーに対する応答を記録した。一連のフィラメントを使用して、確立された「アップダウン」法を使用して限界応答を決定した。挙動を正確に判別するために、それぞれの脚を各プローブ間で1～2秒で4～6回繰り返して試験した（Seltzerら、1991による改変法）。鋭い肢上げを陽性応答としてスコア付けした。

【1527】

神経障害性疼痛のラットモデル

慢性絞扼損傷（CCI）外科手術：CCIモデル（参照によりその全体が開示に組み入れられるBennettおよびXie、Pain、1989）、成体雄SD（250～275g）ラットをイソフルラン吸入（4.5%誘導／2.0%維持）で麻酔した。大腿部の中央レベルで坐骨神経を露出させることを含む外科手術を無菌条件下で行った。必要に応じて眼の潤滑剤を使用して角膜の乾燥を予防した。皮膚の毛を剃って（ベタダイン、続いて70%エタノールで）消毒した後、ちょうど仙骨から大腿二頭筋まで小さい切開部をつくった。坐骨神経を傷つけないよう注意した。神経をわずかに持ち上げて、4-0クロミックグット縫合糸の4本の緩い結紮糸を神経下に挿入してその周りを緩く結んだ。縫合糸により神経を完全に引き締めないように縛った。クロミックグットを、挿入前に滅菌生理食塩水で2回すすいだ。切開部を創傷クリップで閉じ、循環水式の加熱パッド上でラットをそのまま麻酔から回復させた後、それらのホームケージに戻した。偽性対照において、皮膚を切開し、坐骨神経を確認し、持ち上げたが、神経の周りを縫合糸で結ばなかった。外科手術後7日目の前後で全てのラットを疼痛応答に関して選別し、高感度の疼痛応答を示したラットだけを研究に登録した。

10

【1528】

外科手術後10日目、12日目、14日目、17日目、19日目、および21日目に、基剤またはATX阻害剤のいずれかを動物に1日2回を週3回で経口投与し、さらに動物を、同じスケジュールで3種の神経障害性疼痛、すなわち温熱性痛覚過敏、接触性アロディニア、およびインキャパシタンス（incapacitance）に関しても試験した。

20

【1529】

（1）足裏の温熱性痛覚過敏：足裏測定装置（ウーゴ・バジレー社（Ugo Basile Inc.）、カタログ番号37370）を使用して痛覚過敏に関してラットを試験した。試験室に順化させた後、逆向きにした透明なプラスチックケージ下に置かれた持ち上げられたガラス製の床にラットを入れ、ラットが全ての探索行動をやめた後、ガラスの下に放射熱源を後肢の足裏面中央に向けた。光照射が開始すると、後肢の離脱応答によって止まるようになったタイマーが作動した。30秒のカットオフ時間を使用して、応答がない場合の組織の損傷を回避した。あらゆる組織の損傷を回避するために各試行間に少なくとも5～10分あけて、同側の後肢による3回の試行の平均離脱潜時値を測定した。

30

【1530】

（2）接触性アロディニアを上記で説明したようにして試験した。

【1531】

（3）インキャパシタンス：インキャパシタンス試験により、ラットが両方の後肢でかける重量を測定した。小さい透明なプレキシグラス製ボックス（長さ6インチ×幅3インチ×高さ4インチ）にラットを入れた。ボックスを傾けて、前部を開いた状態にした。ボックスにラットを入れて、後肢がボックスの背面（下の）部分に配置され、前肢がボックスの前の（持ち上がった）部分に配置されるようにした。ラットの頭はボックスの前部の開口部に配置された。ラットの後肢のそれぞれが秤の2つの秤量皿の一方に乗るように、ボックスを目盛り付き秤に置いた。次いでラットが各後肢でかける重量を測定した。この手法は迅速であり（約10秒）、動物に疼痛をまったく引き起こさなかった。

40

【1532】

他の実施態様も以下の特許請求の範囲内である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 295/096 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 C 0 7 D 213/74 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 C 0 7 D 239/42 (2006.01)
 C 0 7 D 241/20 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 211/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 205/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/397 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 C 0 7 D 209/52 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 C 0 7 D 451/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/439 (2006.01)
 C 0 7 D 451/14 (2006.01)
 C 0 7 D 221/22 (2006.01)
 C 0 7 F 7/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/695 (2006.01)
 C 0 7 D 498/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5386 (2006.01)
 C 0 7 C 229/50 (2006.01)
 C 0 7 D 217/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/472 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 C 0 7 D 215/38 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 295/096
 A 6 1 K 31/495
 C 0 7 D 213/74
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/551
 C 0 7 D 239/42
 C 0 7 D 241/20
 A 6 1 K 31/497
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 211/14
 A 6 1 K 31/445
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 205/04
 A 6 1 K 31/397
 C 0 7 D 401/06
 A 6 1 K 31/4709
 C 0 7 D 209/52
 A 6 1 K 31/403
 C 0 7 D 451/02
 A 6 1 K 31/439
 C 0 7 D 451/14
 C 0 7 D 221/22
 C 0 7 F 7/10
 A 6 1 K 31/695
 C 0 7 D 498/08
 A 6 1 K 31/5386
 C 0 7 C 229/50
 C 0 7 D 217/04
 A 6 1 K 31/472
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/4725
 C 0 7 D 215/38
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 35/00

Z

C

1 1 1

A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/48	(2006.01)	A 6 1 P	5/48	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
			A 6 1 K	45/00	

- (74)代理人 100135415
弁理士 中濱 明子
- (74)代理人 100188374
弁理士 一宮 維幸
- (72)発明者 グキアン, ケヴィン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01532, ノースバラ, リトル・ポンド・ロード 44
- (72)発明者 クマーラベル, グナナサンバンダム
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02420, レキシントン, アップルツリー・レーン 21
- (72)発明者 マー, ビン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02476, アーリントン, ワチューセット・アベニュー 211
- (72)発明者 ミー, シャア
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02478, ベルモント, ヴァーノン・ロード 4
- (72)発明者 プオン, ハイルオ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02494, ニーダム, レキシントン・アベニュー 141
- (72)発明者 シャオ, ジャオフィ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02446, ブルックライン, フランシス・ストリート 10
- (72)発明者 サン, リーホーン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02421, レキシントン, モルト・レーン 3
- (72)発明者 タヴェラス, アーサー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02110, ボストン, コマーシャル・ワーフ 43-7
- (72)発明者 シン, ジーリ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02420, レキシントン, メリアム・ストリート 14
- (72)発明者 ジャーン, レイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01886, ウェストフォード, ノース・ヒル・ロード 27

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2008-501649 (JP, A)
国際公開第1998/036749 (WO, A1)
特表2007-501844 (JP, A)
特開昭51-110573 (JP, A)
特開平05-000966 (JP, A)
国際公開第2011/017561 (WO, A1)
国際公開第2005/020882 (WO, A2)
国際公開第2006/001463 (WO, A1)
国際公開第2013/116786 (WO, A1)
特許第6002155 (JP, B2)
Journal of Medicinal Chemistry, 2011年, Vol.54, No.8, pp.2805-2822

Journal of American Chemical Society, 1994年, Vol.116, No.20, pp.8902-8911
Database REGISTRY, 2006年, RN 908825-06-9, Retrieved from STN international [online]; retrieved on 22 May 2017

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 1/00-409/44

C07B 31/00-61/00

C07D201/00-521/00

A61K 31/00-33/44

A61P 1/00-43/00

A61K 45/00

CAPLUS/REGISTRY (STN)