

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年5月26日(26.05.2017)



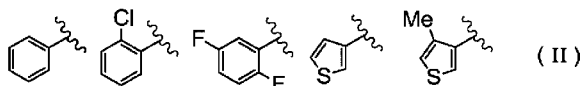
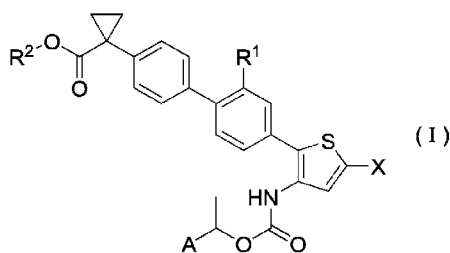
(10) 国際公開番号
WO 2017/086430 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *C07D 333/36* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/084227
- (22) 国際出願日: 2016年11月18日(18.11.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願 2015-227468 2015年11月20日(20.11.2015) JP
 特願 2016-111944 2016年6月3日(03.06.2016) JP
- (71) 出願人: 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者: 西川 顕治 (NISHIKAWA, Kenji); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 松永博文 (MATSUNAGA, Hirofumi); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 篠原 優子 (SHINOHARA, Yuuko); 〒7558633 山口県宇部市大字小串
- 1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 岡成 栄治 (OKANARI, Eiji); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 牛山茂 (USHIYAMA, Shigeru); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 野々内 慎平 (NONOUCHI, Shinpei); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外 (TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹町5-3-1 麹町ビジネスセンター Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG,

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF NASH

(54) 発明の名称: NASHの治療又は予防のための医薬組成物



(57) Abstract: Provided is a medicinal use of an LPA1 antagonist, for example, an α halogen-substituted thiophene compound having a specific structure, or a pharmacologically acceptable salt thereof, as a drug for the treatment and/or prophylaxis of NASH. Provided is a pharmaceutical composition for treatment and/or prophylaxis of NASH, the composition having, as an active ingredient, an LPA1 antagonist, for example, a compound represented by general formula (I): [in the formula, R¹ indicates a hydrogen atom or a methoxy group; R² indicates a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group; X indicates a halogen atom; and A indicates a group selected from the group consisting of groups (II)] or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2017/086430 A1



SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

NASHの治療、及び／又は、予防薬としての、LPA1拮抗物質、例えば、特定の構造を有する α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩の医薬用途の提供。LPA1拮抗物質、例えば、一般式(I): [式中、R¹は、水素原子、又は、メトキシ基を示し; R²は、水素原子、又は、C₁-C₆アルキル基を示し; Xは、ハロゲン原子を示し; Aは、以下の基(II): からなる群より選択される基を示す。]で表される化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

明 細 書

発明の名称： N A S H の治療又は予防のための医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、リゾフォスファチジン酸受容体（L P A 1）拮抗物質、例えば、特定の構造を有する α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とする医薬組成物に関する。本発明のL P A 1拮抗物質、例えば、特定の構造を有する α 位ハロゲン置換チオフェン化合物は、L P A 1拮抗作用を有することから、L P Aにより引き起こされる非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）の治療、及び／又は、予防に有用である。

背景技術

[0002] 中性脂肪が肝臓に蓄積する疾患を脂肪肝といい、アルコールの過剰摂取以外の原因で生じる脂肪肝を非アルコール性脂肪性肝炎疾患（N A F L D）という。更にN A F L Dは、病理学的に肝細胞障害が見られない単純性脂肪肝（N A F L）と肝細胞障害を伴う炎症像を示す非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）に分類される。N A S Hの病態はアルコール性肝障害に類似し、進行すると肝硬変を経て肝細胞癌に移行する（非特許文献1）。

[0003] N A S Hの治療薬は抗酸化剤、インスリン抵抗性改善薬などが使用されているが、十分な治療効果を示す薬物は未だ見出されていない（非特許文献2）。

[0004] リゾフォスファチジン酸（L P A）は種々の生理作用を示す脂質メディエーターである。L P AはG蛋白共役受容体（L P A 1，L P A 2，L P A 3，L P A 4，L P A 5，L P A 6）に結合して細胞内にシグナルを伝達し、細胞の増殖、分化、生存、遊走、接着、浸潤、形態形成を調節している。また、L P Aは、各種の疾患に関与することが知られている（非特許文献3）。

[0005] L P Aは肝臓に発症する種々の疾患にも関与している。肝線維化の過程で重要な役割を示す星細胞の増殖、あるいは筋線維芽細胞の遊走をL P Aが促

進することが報告されている（非特許文献4，5を参照）。またC型慢性肝炎患者では血漿中のLPA濃度が増加しており、LPA濃度と肝臓の線維化の程度に相関関係があることが報告されている（非特許文献6）。更に、LPA合成酵素であるオートタキシン（ATX）がNAFLD患者の血清中で増加しており、ATXが肝臓の脂肪変性に関連があることが報告され、ATXによるLPAの産生が脂肪変性に寄与することが示唆されている（非特許文献7）。

[0006] これまでに、LPA1拮抗作用を有する化合物としては、特許文献1乃至29、非特許文献8乃至11に（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）酢酸誘導体が開示されている。また、特許文献1乃至3、10乃至13、15、及び、19、非特許文献8乃至10には薬理試験として網膜症、肺線維症、強皮症、骨髄損傷等の病態モデル動物における薬効データが記載されている。しかしながら、病態モデル動物を用いた薬効データから、LPA1拮抗作用を有する化合物について、NASHの治療、又は、予防に関する効果の記載は一切無く、示唆も無い。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：WO2010/077882号公報
特許文献2：WO2010/077883号公報
特許文献3：WO2010/141761号公報
特許文献4：WO2010/141768号公報
特許文献5：WO2011/017350号公報
特許文献6：WO2011/041461号公報
特許文献7：WO2011/041462号公報
特許文献8：WO2011/041694号公報
特許文献9：WO2011/041729号公報
特許文献10：WO2011/091167号公報
特許文献11：WO2011/159632号公報

特許文献12 : WO 2011 / 159633号公報
特許文献13 : WO 2011 / 159635号公報
特許文献14 : WO 2012 / 078593号公報
特許文献15 : WO 2012 / 078805号公報
特許文献16 : WO 2012 / 138648号公報
特許文献17 : WO 2012 / 138797号公報
特許文献18 : WO 2013 / 025733号公報
特許文献19 : WO 2013 / 070879号公報
特許文献20 : WO 2013 / 085824号公報
特許文献21 : WO 2013 / 189862号公報
特許文献22 : WO 2013 / 189864号公報
特許文献23 : WO 2013 / 189865号公報
特許文献24 : WO 2014 / 104372号公報
特許文献25 : WO 2014 / 113485号公報
特許文献26 : WO 2014 / 145873号公報
特許文献27 : US 20140200215号公報
特許文献28 : WO 2015 / 066456号公報
特許文献29 : CN 104418820号公報

非特許文献

- [0008] 非特許文献1 : Hepatology, 44 (2006) 865-873
非特許文献2 : Journal of Hepatology, 62 (2015) S65-S75
非特許文献3 : Experimental Cell Research 333, (2015) 171-177
非特許文献4 : Biochemical and Biophysical Research Communications, 248 (1998) 436-440
非特許文献5 : Journal of Biomedical Science

e, 10 (2003) 352-358

非特許文献6: Journal of Clinical Gastroenterology, 41 (2007) 616-623

非特許文献7: Obesity, 23 (2015) 965-972

非特許文献8: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 336 (2011) 693-700

非特許文献9: British Journal of Pharmacology, 160 (2010) 1699-1713

非特許文献10: Arthritis & Rheumatism, 63 (2011) 1405-1415

非特許文献11: Journal of Medicinal Chemistry, 55 (2012) 7920-7939

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明者等は、NASHの優れた治療薬もしくは予防薬の開発を目指して研究を行った。その結果、優れたLPA1拮抗作用を持つ、特定の構造を有する α 位ハロゲン置換チオフェン化合物が、NASHの治療、及び／又は、予防薬として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0010] 本発明は、NASHの治療、及び／又は、予防薬（好ましくは治療薬）としての、LPA1拮抗物質、例えば、特定の構造を有する α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩の医薬用途を提供するものである。

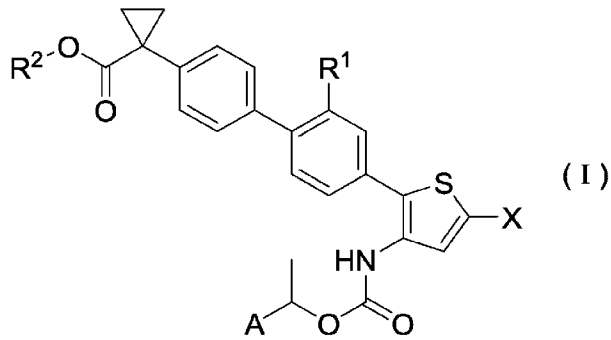
課題を解決するための手段

[0011] 本発明は、以下を提供する。

[0012] (1) LPA1拮抗物質を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

(2) LPA1拮抗物質が、一般式(1)：

[化1]



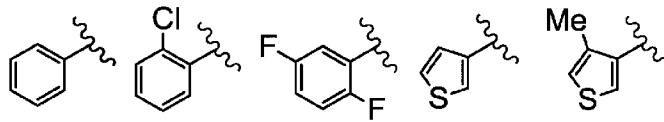
(式中、

R¹は、水素原子、又は、メトキシ基を示し、R²は、水素原子、又は、C₁–C₆アルキル基を示し、

Xは、ハロゲン原子を示し、

Aは、以下の基：

[化2]



からなる群より選択される。))

で示される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩である、(1)記載のNASHの治療、及び/又は、予防のための医薬組成物。

(3)一般式(1)において、Xがフッ素原子、又は、塩素原子である(2)記載の α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び/又は、予防のための医薬組成物。

(4)一般式(1)において、R¹が水素原子である(3)記載の α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び/又は、予防のための医薬組成物。

(5)一般式(1)において、R¹がメトキシ基である(3)記載の α 位ハロ

ゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

(6) (R) - 1 - [4' - (5 - クロロ - 3 - { [(1 - フェニルエトキシ) カルボニル] アミノ } チオフェン - 2 - イル) - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

(7) (R) - 1 - {4' - [5 - クロロ - 3 - ({ [1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エトキシ] カルボニル } アミノ) チオフェン - 2 - イル] - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル} シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

(8) (R) - 1 - {4' - [3 - ({ [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 5 - フルオロチオフェン - 2 - イル] - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル} シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

(9) (R) - 1 - {4' - [5 - クロロ - 3 - ({ [1 - (チオフェン - 3 - イル) エトキシ] カルボニル } アミノ) チオフェン - 2 - イル] - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル} シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

(10) (R) - 1 - {4' - [5 - フルオロ - 3 - ({ [1 - (4 - メチルチオフェン - 3 - イル) エトキシ] カルボニル } アミノ) チオフェン - 2 - イル] - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル} シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

(11) NASHの治療、及び／又は、予防のための方法であって、それを

必要とする対象に、L P A 1拮抗物質、例えば、(2)～(10)のいずれか記載の一般式(1)で示される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩の有効量を投与することを含む方法。

(12) N A S Hの治療、及び／又は、予防に使用するための、L P A 1拮抗物質、例えば、(2)～(10)のいずれか記載の一般式(1)で示される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩。

(13) N A S Hの治療、及び／又は、予防のための、L P A 1拮抗物質、例えば、(2)～(10)のいずれか記載の一般式(1)で示される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩の使用。

(14) N A S Hの治療、及び／又は、予防用の医薬を製造するための、L P A 1拮抗物質、例えば、(2)～(10)のいずれか記載の一般式(1)で示される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩の使用。

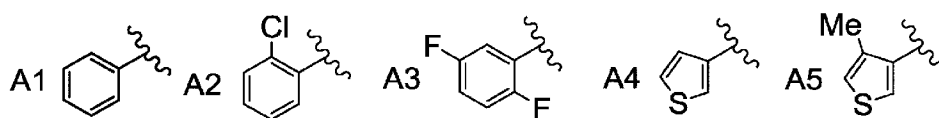
[0013] 本発明のL P A 1拮抗物質は、L P A 1に対して拮抗作用を有するものであれば、特に制限されず、例えば、本発明の一般式(1)で表される化合物が挙げられる。L P A 1拮抗物質は、強力なL P A 1拮抗作用を有し、良好なN A S Hの治療及び／又は予防効果を奏する点で、そのL P A 1拮抗作用に対する $I C_{50}$ 値は好ましくは0.001 nM～500 nMであり、より好ましくは0.001 nM～100 nMである。

[0014] また、本発明は、N A S Hの治療及び／又は予防用の化合物をスクリーニングするための方法であって、候補化合物のL P A 1に対する拮抗作用を評価することを含む方法にも関する。例えば、候補化合物のL P A 1拮抗作用に対する $I C_{50}$ 値を測定し、その値が0.001 nM～1000 nM、好ましくは0.001 nM～500 nM、より好ましくは0.001 nM～100 nMである化合物を、N A S Hの治療及び／又は予防用の化合物としてスクリーニングしてもよい。

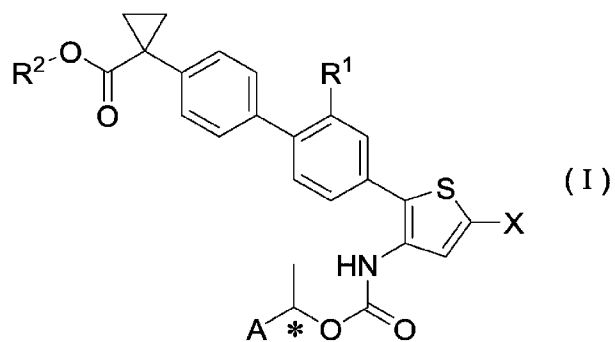
[0015] なお、上記のL P A 1拮抗作用に対する $I C_{50}$ 値は、本願の試験例1に記載される方法で測定される。

[0016] 本発明の一般式(1)で表される化合物の具体例としては、例えば、下記表1に示すような化合物を挙げることができる。なお、下記表1中、A基は下記式A1~A5で示される基を示し、Meはメチル基を示し、Etはエチル基を示し、n-Prはn-プロピル基を示し、iso-Prはイソプロピル基を示し、Fはフッ素原子を示し、Clはクロロ原子を示し、Brはブロモ原子を示し、OMeはメトキシ基を示し、「ラセミ」、及び、「(R)-」は、下記一般式(1)中の「*」を付した炭素原子の立体配置を示す：

[0017] [化3]



[0018] [化4]



[0019]

[表1]

化合物番号	R ¹	X	A	R ²	立体配置
I-1	H	Br	A1	Et	ラセミ
I-2	H	Br	A1	Et	(R)-
I-3	H	Br	A1	H	ラセミ
I-4	H	Br	A1	H	(R)-
I-5	H	Br	A2	Et	ラセミ
I-6	H	Br	A2	Et	(R)-
I-7	H	Br	A2	H	ラセミ
I-8	H	Br	A2	H	(R)-
I-9	H	Br	A3	Et	ラセミ
I-10	H	Br	A3	Et	(R)-
I-11	H	Br	A3	H	ラセミ
I-12	H	Br	A3	H	(R)-
I-13	H	Br	A4	Et	ラセミ
I-14	H	Br	A4	Et	(R)-
I-15	H	Br	A4	H	ラセミ
I-16	H	Br	A4	H	(R)-
I-17	H	Br	A5	Et	ラセミ
I-18	H	Br	A5	Et	(R)-
I-19	H	Br	A5	H	ラセミ
I-20	H	Br	A5	H	(R)-
I-21	H	Cl	A1	iso-Pr	ラセミ
I-22	H	Cl	A1	iso-Pr	(R)-
I-23	H	Cl	A1	n-Pr	ラセミ
I-24	H	Cl	A1	n-Pr	(R)-
I-25	H	Cl	A1	Et	ラセミ
I-26	H	Cl	A1	Et	(R)-
I-27	H	Cl	A1	Me	ラセミ
I-28	H	Cl	A1	Me	(R)-
I-29	H	Cl	A1	H	ラセミ
I-30	H	Cl	A1	H	(R)-
I-31	H	Cl	A2	iso-Pr	ラセミ
I-32	H	Cl	A2	iso-Pr	(R)-
I-33	H	Cl	A2	n-Pr	ラセミ
I-34	H	Cl	A2	n-Pr	(R)-
I-35	H	Cl	A2	Et	ラセミ
I-36	H	Cl	A2	Et	(R)-
I-37	H	Cl	A2	Me	ラセミ
I-38	H	Cl	A2	Me	(R)-

化合物番号	R ¹	X	A	R ²	立体配置
I-39	H	Cl	A2	H	ラセミ
I-40	H	Cl	A2	H	(R)-
I-41	H	Cl	A3	iso-Pr	ラセミ
I-42	H	Cl	A3	iso-Pr	(R)-
I-43	H	Cl	A3	n-Pr	ラセミ
I-44	H	Cl	A3	n-Pr	(R)-
I-45	H	Cl	A3	Et	ラセミ
I-46	H	Cl	A3	Et	(R)-
I-47	H	Cl	A3	Me	ラセミ
I-48	H	Cl	A3	Me	(R)-
I-49	H	Cl	A3	H	ラセミ
I-50	H	Cl	A3	H	(R)-
I-51	H	Cl	A4	iso-Pr	ラセミ
I-52	H	Cl	A4	iso-Pr	(R)-
I-53	H	Cl	A4	n-Pr	ラセミ
I-54	H	Cl	A4	n-Pr	(R)-
I-55	H	Cl	A4	Et	ラセミ
I-56	H	Cl	A4	Et	(R)-
I-57	H	Cl	A4	Me	ラセミ
I-58	H	Cl	A4	Me	(R)-
I-59	H	Cl	A4	H	ラセミ
I-60	H	Cl	A4	H	(R)-
I-61	H	Cl	A5	iso-Pr	ラセミ
I-62	H	Cl	A5	iso-Pr	(R)-
I-63	H	Cl	A5	n-Pr	ラセミ
I-64	H	Cl	A5	n-Pr	(R)-
I-65	H	Cl	A5	Et	ラセミ
I-66	H	Cl	A5	Et	(R)-
I-67	H	Cl	A5	Me	ラセミ
I-68	H	Cl	A5	Me	(R)-
I-69	H	Cl	A5	H	ラセミ
I-70	H	Cl	A5	H	(R)-
I-71	H	F	A1	iso-Pr	ラセミ
I-72	H	F	A1	iso-Pr	(R)-
I-73	H	F	A1	n-Pr	ラセミ
I-74	H	F	A1	n-Pr	(R)-
I-75	H	F	A1	Et	ラセミ
I-76	H	F	A1	Et	(R)-

化合物番号	R ¹	X	A	R ²	立体配置
I-77	H	F	A1	Me	ラセミ
I-78	H	F	A1	Me	(R)-
I-79	H	F	A1	H	ラセミ
I-80	H	F	A1	H	(R)-
I-81	H	F	A2	iso-Pr	ラセミ
I-82	H	F	A2	iso-Pr	(R)-
I-83	H	F	A2	n-Pr	ラセミ
I-84	H	F	A2	n-Pr	(R)-
I-85	H	F	A2	Et	ラセミ
I-86	H	F	A2	Et	(R)-
I-87	H	F	A2	Me	ラセミ
I-88	H	F	A2	Me	(R)-
I-89	H	F	A2	H	ラセミ
I-90	H	F	A2	H	(R)-
I-91	H	F	A3	iso-Pr	ラセミ
I-92	H	F	A3	iso-Pr	(R)-
I-93	H	F	A3	n-Pr	ラセミ
I-94	H	F	A3	n-Pr	(R)-
I-95	H	F	A3	Et	ラセミ
I-96	H	F	A3	Et	(R)-
I-97	H	F	A3	Me	ラセミ
I-98	H	F	A3	Me	(R)-
I-99	H	F	A3	H	ラセミ
I-100	H	F	A3	H	(R)-
I-101	H	F	A4	iso-Pr	ラセミ
I-102	H	F	A4	iso-Pr	(R)-
I-103	H	F	A4	n-Pr	ラセミ
I-104	H	F	A4	n-Pr	(R)-
I-105	H	F	A4	Et	ラセミ
I-106	H	F	A4	Et	(R)-
I-107	H	F	A4	Me	ラセミ
I-108	H	F	A4	Me	(R)-
I-109	H	F	A4	H	ラセミ
I-110	H	F	A4	H	(R)-
I-111	H	F	A5	iso-Pr	ラセミ
I-112	H	F	A5	iso-Pr	(R)-
I-113	H	F	A5	n-Pr	ラセミ
I-114	H	F	A5	n-Pr	(R)-

化合物番号	R ¹	X	A	R ²	立体配置
I-115	H	F	A5	Et	ラセミ
I-116	H	F	A5	Et	(R)-
I-117	H	F	A5	Me	ラセミ
I-118	H	F	A5	Me	(R)-
I-119	H	F	A5	H	ラセミ
I-120	H	F	A5	H	(R)-
I-121	OMe	Br	A1	Et	ラセミ
I-122	OMe	Br	A1	Et	(R)-
I-123	OMe	Br	A1	H	ラセミ
I-124	OMe	Br	A1	H	(R)-
I-125	OMe	Br	A2	Et	ラセミ
I-126	OMe	Br	A2	Et	(R)-
I-127	OMe	Br	A2	H	ラセミ
I-128	OMe	Br	A2	H	(R)-
I-129	OMe	Br	A3	Et	ラセミ
I-130	OMe	Br	A3	Et	(R)-
I-131	OMe	Br	A3	H	ラセミ
I-132	OMe	Br	A3	H	(R)-
I-133	OMe	Br	A4	Et	ラセミ
I-134	OMe	Br	A4	Et	(R)-
I-135	OMe	Br	A4	H	ラセミ
I-136	OMe	Br	A4	H	(R)-
I-137	OMe	Br	A5	Et	ラセミ
I-138	OMe	Br	A5	Et	(R)-
I-139	OMe	Br	A5	H	ラセミ
I-140	OMe	Br	A5	H	(R)-
I-141	OMe	Cl	A1	iso-Pr	ラセミ
I-142	OMe	Cl	A1	iso-Pr	(R)-
I-143	OMe	Cl	A1	n-Pr	ラセミ
I-144	OMe	Cl	A1	n-Pr	(R)-
I-145	OMe	Cl	A1	Et	ラセミ
I-146	OMe	Cl	A1	Et	(R)-
I-147	OMe	Cl	A1	Me	ラセミ
I-148	OMe	Cl	A1	Me	(R)-
I-149	OMe	Cl	A1	H	ラセミ
I-150	OMe	Cl	A1	H	(R)-
I-151	OMe	Cl	A2	iso-Pr	ラセミ
I-152	OMe	Cl	A2	iso-Pr	(R)-

化合物番号	R ¹	X	A	R ²	立体配置
I-153	OMe	Cl	A2	n-Pr	ラセミ
I-154	OMe	Cl	A2	n-Pr	(R)-
I-155	OMe	Cl	A2	Et	ラセミ
I-156	OMe	Cl	A2	Et	(R)-
I-157	OMe	Cl	A2	Me	ラセミ
I-158	OMe	Cl	A2	Me	(R)-
I-159	OMe	Cl	A2	H	ラセミ
I-160	OMe	Cl	A2	H	(R)-
I-161	OMe	Cl	A3	iso-Pr	ラセミ
I-162	OMe	Cl	A3	iso-Pr	(R)-
I-163	OMe	Cl	A3	n-Pr	ラセミ
I-164	OMe	Cl	A3	n-Pr	(R)-
I-165	OMe	Cl	A3	Et	ラセミ
I-166	OMe	Cl	A3	Et	(R)-
I-167	OMe	Cl	A3	Me	ラセミ
I-168	OMe	Cl	A3	Me	(R)-
I-169	OMe	Cl	A3	H	ラセミ
I-170	OMe	Cl	A3	H	(R)-
I-171	OMe	Cl	A4	iso-Pr	ラセミ
I-172	OMe	Cl	A4	iso-Pr	(R)-
I-173	OMe	Cl	A4	n-Pr	ラセミ
I-174	OMe	Cl	A4	n-Pr	(R)-
I-175	OMe	Cl	A4	Et	ラセミ
I-176	OMe	Cl	A4	Et	(R)-
I-177	OMe	Cl	A4	Me	ラセミ
I-178	OMe	Cl	A4	Me	(R)-
I-179	OMe	Cl	A4	H	ラセミ
I-180	OMe	Cl	A4	H	(R)-
I-181	OMe	Cl	A5	iso-Pr	ラセミ
I-182	OMe	Cl	A5	iso-Pr	(R)-
I-183	OMe	Cl	A5	n-Pr	ラセミ
I-184	OMe	Cl	A5	n-Pr	(R)-
I-185	OMe	Cl	A5	Et	ラセミ
I-186	OMe	Cl	A5	Et	(R)-
I-187	OMe	Cl	A5	Me	ラセミ
I-188	OMe	Cl	A5	Me	(R)-
I-189	OMe	Cl	A5	H	ラセミ
I-190	OMe	Cl	A5	H	(R)-

化合物番号	R ¹	X	A	R ²	立体配置
I-191	OMe	F	A1	iso-Pr	ラセミ
I-192	OMe	F	A1	iso-Pr	(R)-
I-193	OMe	F	A1	n-Pr	ラセミ
I-194	OMe	F	A1	n-Pr	(R)-
I-195	OMe	F	A1	Et	ラセミ
I-196	OMe	F	A1	Et	(R)-
I-197	OMe	F	A1	Me	ラセミ
I-198	OMe	F	A1	Me	(R)-
I-199	OMe	F	A1	H	ラセミ
I-200	OMe	F	A1	H	(R)-
I-201	OMe	F	A2	iso-Pr	ラセミ
I-202	OMe	F	A2	iso-Pr	(R)-
I-203	OMe	F	A2	n-Pr	ラセミ
I-204	OMe	F	A2	n-Pr	(R)-
I-205	OMe	F	A2	Et	ラセミ
I-206	OMe	F	A2	Et	(R)-
I-207	OMe	F	A2	Me	ラセミ
I-208	OMe	F	A2	Me	(R)-
I-209	OMe	F	A2	H	ラセミ
I-210	OMe	F	A2	H	(R)-
I-211	OMe	F	A3	iso-Pr	ラセミ
I-212	OMe	F	A3	iso-Pr	(R)-
I-213	OMe	F	A3	n-Pr	ラセミ
I-214	OMe	F	A3	n-Pr	(R)-
I-215	OMe	F	A3	Et	ラセミ
I-216	OMe	F	A3	Et	(R)-
I-217	OMe	F	A3	Me	ラセミ
I-218	OMe	F	A3	Me	(R)-
I-219	OMe	F	A3	H	ラセミ
I-220	OMe	F	A3	H	(R)-
I-221	OMe	F	A4	iso-Pr	ラセミ
I-222	OMe	F	A4	iso-Pr	(R)-
I-223	OMe	F	A4	n-Pr	ラセミ
I-224	OMe	F	A4	n-Pr	(R)-
I-225	OMe	F	A4	Et	ラセミ
I-226	OMe	F	A4	Et	(R)-
I-227	OMe	F	A4	Me	ラセミ
I-228	OMe	F	A4	Me	(R)-

化合物番号	R ¹	X	A	R ²	立体配置
I-229	OMe	F	A4	H	ラセミ
I-230	OMe	F	A4	H	(R)-
I-231	OMe	F	A5	iso-Pr	ラセミ
I-232	OMe	F	A5	iso-Pr	(R)-
I-233	OMe	F	A5	n-Pr	ラセミ
I-234	OMe	F	A5	n-Pr	(R)-
I-235	OMe	F	A5	Et	ラセミ
I-236	OMe	F	A5	Et	(R)-
I-237	OMe	F	A5	Me	ラセミ
I-238	OMe	F	A5	Me	(R)-
I-239	OMe	F	A5	H	ラセミ
I-240	OMe	F	A5	H	(R)-

発明の効果

[0020] 本発明のLPA1拮抗物質、例えば、一般式(1)で表される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩は、強力なLPA1拮抗作用を有することより、NASHの治療薬、及び／又は、予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0021] 前記一般式(1)で示される化合物において、各置換基の好ましい形態を以下に示す。

[0022] Xの示す「ハロゲン原子」は、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は、ヨウ素原子である。

[0023] Xの示す「ハロゲン原子」として好ましくは、フッ素原子、塩素原子、又は、臭素原子であり、より好ましくはフッ素原子、又は、塩素原子である。

[0024] R²の示す「C₁-C₆アルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、

1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、又は、1, 2, 2-トリメチルプロピル基等の直鎖若しくは分岐状のC₁-C₆アルキル基が挙げられる。

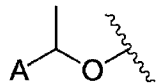
[0025] R²の示す「C₁-C₆アルキル基」として、好ましくはC₁-C₃アルキル基、より好ましくはエチル基である。

[0026] R²は好ましくは水素原子、又は、エチル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0027] 本発明の一般式(1)で表わされる化合物に光学異性体、幾何異性体、又は、回転異性体が存在する場合、それらの異性体も本発明の範囲に含まれ、また、プロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

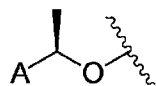
[0028] 一般式(1)中、基：

[化5]



は、好ましくは以下の基である：

[化6]



[0029] 本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、R²が水素原子である場合、塩基で処理し、薬理上許容される塩基性塩にしてもよい。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；又は、トリエチルアミン塩若しくはグアニジン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

[0030] 本発明の一般式(1)で表される化合物、又は、その薬理上許容される塩

は、水和物、又は、溶媒和物を形成することができ、その各々、又は、それらの混合物は、本発明に含まれる。

[0031] 本発明の式(1)で表される塩は、構成する原子の一つ、又は、複数で非天然の比率の原子同位体を含むこともある。原子同位体としては、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、炭素-14(^{14}C)、フッ素-18(^{18}F)、硫黄-35(^{35}S)、又は、ヨウ素-125(^{125}I)などが挙げられる。これらの化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の式(1)で表される塩のすべての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明に包含される。

[0032] 本発明の一般式(1)で表される化合物、又は、その薬理上許容される塩として、強力なLPA1拮抗作用を有し、良好なNASHの治療及び/又は予防効果を奏する点で、化合物番号1-56、1-60、1-116、1-120、1-146、1-150、1-170、1-206、及び1-210の化合物、又は、その薬理上許容される塩が好ましく、特に、化合物番号1-60、1-120、1-150、1-170、及び1-210の化合物、又は、その薬理上許容される塩が好ましく、とりわけ、化合物番号1-150及び1-170の化合物、又は、その薬理上許容される塩が好ましい。

[0033] 本発明の一般式(1)で表される化合物、又は、その薬理上許容される塩は、公知の製造方法、例えば、特許文献24(WO2014/104372号公報)に記載の方法又はそれに準ずる方法で製造することができる。

[0034] 本発明の医薬組成物は、本発明のLPA1拮抗物質、例えば、一般式(1)で表される化合物、及び、その薬理上許容される塩以外に、他の医薬活性成分、例えば、NASHの治療及び/又は予防に使用される物質などを含んでいてもよい。

[0035] また、本発明の医薬組成物は、本発明の効果を損なわない限り、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、又は、希釈剤等の薬理上許容される添加剤を含んでいてもよく、錠剤、カプセル剤、散剤、シ

ロップ剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、座剤、軟膏剤、ローション、吸入剤、又は、注射剤等の形態で、経口、又は、非経口（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、経気道投与、皮内投与、又は、皮下投与等）で投与することができる。

[0036] 本発明のL P A 1拮抗物質、例えば、一般式（I）で表される化合物、又は、その薬理上許容される塩を、N A S Hの治療、及び／又は、予防用の医薬として使用する場合には、それ自体（原末のままで）投与することができる、或いは、本発明の効果を損なわない限り、適宜、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、又は、希釈剤等の薬理上許容される添加剤と混合して製造される、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、座剤、軟膏剤、ローション、吸入剤、又は、注射剤等の形態で、経口、又は、非経口（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、経気道投与、皮内投与、又は、皮下投与等）で投与することができる。

[0037] これ等の製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、又は、希釈剤等の薬理上許容される添加剤を使用して、周知の方法で製造される。

[0038] 賦形剤は、例えば、有機系賦形剤、又は、無機系賦形剤が挙げられる。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール若しくはソルビトール等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン若しくはデキストリン等のデンプン誘導体；結晶セルロース等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又は、プルラン等が挙げられる。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸；又は、硫酸カルシウム等の硫酸塩等が挙げられる。

[0039] 滑沢剤は、例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス若しくはゲイロウ等のワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D,

Ｌ－ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム；無水珪酸若しくは珪酸水和物等の珪酸類；又は、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体等が挙げられる。

[0040] 結合剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、又は、上記の賦形剤で示された化合物等が挙げられる。

[0041] 崩壊剤は、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；架橋ポリビニルピロリドン；又は、カルボキシメチルスターチ若しくはカルボキシメチルスターチナトリウム等の化学修飾されたデンプン若しくはセルロース誘導体が挙げられる。

[0042] 乳化剤は、例えば、ベントナイト若しくはビーガム等のコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム等の陽イオン界面活性剤；又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。

[0043] 安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾール等のフェノール類；チメロサール；無水酢酸；又は、ソルビン酸が挙げられる。

[0044] 矯味矯臭剤は、例えば、サッカリンナトリウム若しくはアスパラチーム等の甘味料；クエン酸、リンゴ酸若しくは酒石酸等の酸味料；又は、メントール、レモンエキス若しくはオレンジエキス等の香料等が挙げられる。

[0045] 希釈剤は、通常希釈剤として使用される化合物であり、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ショ糖、硫酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン、又

は、これらの混合物等が挙げられる。

[0046] 本発明では、NASHの治療、及び／又は、予防のために、それを必要とする対象に本発明の医薬組成物、又はLPA1拮抗物質、例えば、一般式(1)で表される化合物、又は、その薬理上許容される塩の有効量が投与される。上記対象として、例えば、動物、例えば、ヒトなどの哺乳類が挙げられ、典型的には、NASHの患者が挙げられる。

[0047] また、本発明のLPA1拮抗物質、例えば、一般式(1)で表される化合物、又は、その薬理上許容される塩の有効量は、前記対象の症状、年齢、体重等の条件により変化し得るが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.001mg/Kg(好ましくは0.01mg/Kg)、上限20mg/Kg(好ましくは10mg/Kg)を、非経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.0001mg/Kg(好ましくは0.0005mg/Kg)、上限10mg/Kg(好ましくは5mg/Kg)を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

実施例

[0048] 以下に製造例(製造例1~9)、試験例(試験例1~5)、及び、製剤例(製剤例1~3)を示して本発明を更に詳細に説明するが、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

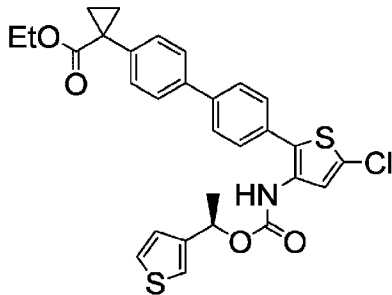
また、特記なき限り化学構造式中のMeはメチル基を、Etはエチル基を表す。

[0049] [製造例]

(製造例1)

(R)-1-{4'-[5-クロロ-3-({[1-(チオフェン-3-イル)エトキシ]カルボニル}アミノ)チオフェン-2-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル(化合物番号1-56)

[化7]



[0050] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例111に記載の方法に従い製造した。

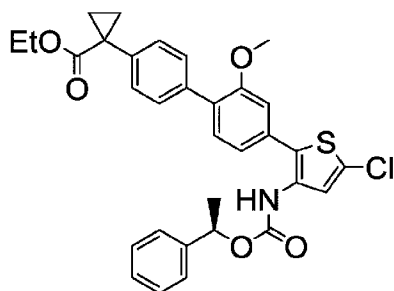
マスペクトル (DUIS-, m/z) : 550 [M-1]⁻。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, CDCl₃) δ : 7.69-7.63 (2H, m), 7.63-7.51 (3H, m), 7.48-7.40 (4H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 5.0, 2.9$ Hz), 7.28-7.26 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz), 6.72 (1H, s), 5.99 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.64 (2H, dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz), 1.62 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.23 (2H, dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz)。

[0051] (製造例2)

(R)-1-[4'-(5-クロロ-3-{[(1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ}チオフェン-2-イル)-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル (化合物番号1-146)

[化8]



[0052] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例51に記載

の方法に従い製造した。

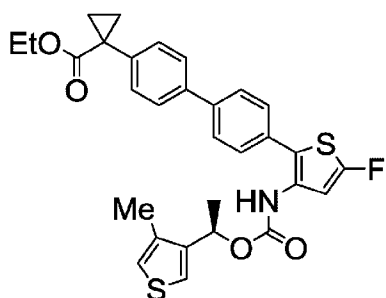
マススペクトル (CI, m/z) : 575 [M]⁺。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.39 (1H, brs), 7.40-7.26 (10H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.73 (3H, s), 1.56-1.41 (5H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

[0053] (製造例3)

(R)-1-{{4'-[5-フルオロ-3-({[1-(4-メチルチオフェン-3-イル)エトキシ]カルボニル}アミノ)チオフェン-2-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (化合物番号1-116)

[化9]



[0054] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例137に記載の方法に従い製造した。

マススペクトル (DUIS⁻, m/z) : 548 [M-1]⁻。

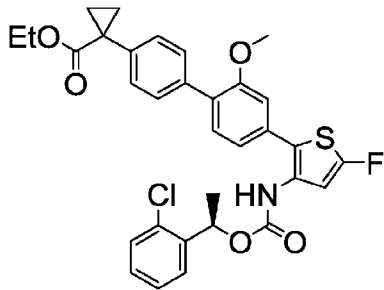
¹H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.31 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.57-7.40 (5H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 6.83 (1H, brs), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.17 (3H, brs), 1.60-1.43 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz)。

[0055] (製造例4)

(R)-1-{{4'-[3-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]

カルボニル} アミノ) -5-フルオロチオフェン-2-イル] -2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル} シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (化合物番号 1-206)

[化10]



[0056] 特許文献 24 (WO 2014 / 104372 号公報) の実施例 92 に記載の方法に従い製造した。

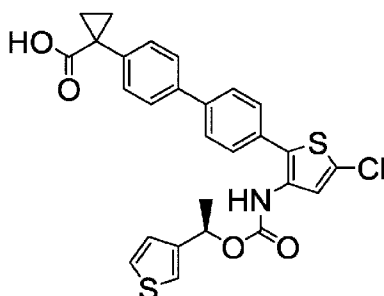
マスペクトル (EI, m/z) : 593 [M]⁺。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.52-7.48 (2H, m), 7.43-7.17 (9H, m), 7.06 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.23 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0057] (製造例 5)

(R) -1- {4' - [5-クロロ-3- ({ [1- (チオフェン-3-イル) エトキシ] カルボニル} アミノ) チオフェン-2-イル] - [1, 1'-ビフェニル]-4-イル} シクロプロパンカルボン酸 (化合物番号 1-60)

[化11]



[0058] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例112に記載の方法に従い製造した。

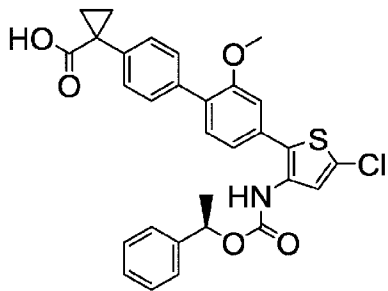
マスペクトル (DUIS⁻, m/z) : 522 [M-1]⁻。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.37 (1H, brs), 9.33 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.58-7.50 (3H, m), 7.48-7.37 (3H, m), 7.25-7.07 (2H, m), 5.82 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.56-1.44 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.19-1.16 (2H, m)。

[0059] (製造例6)

(R)-1-[4'-(5-クロロ-3-{[(1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ}チオフェン-2-イル)-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]シクロプロパンカルボン酸 (化合物番号1-150)

[化12]



[0060] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例52に記載の方法に従い製造した。

マスペクトル (DUIS⁻, m/z) : 546 [M-1]⁻。

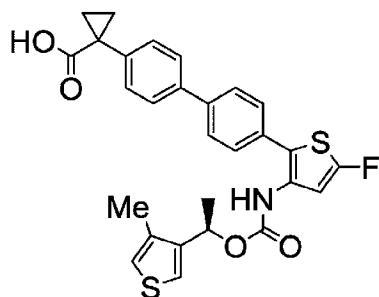
¹H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.34 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 7.45-7.25 (10H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.73 (3H, s), 1.54-1.41 (5H, m), 1.18-1.12 (2H, m)。

[0061] (製造例7)

(R)-1-{4'-[5-フルオロ-3-({ [1-(4-メチルチオフ

エン-3-イル) エトキシ] カルボニル} アミノ) チオフェン-2-イル]
 - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル} シクロプロパンカルボン酸 (化合
 物番号 1-120)

[化13]



[0062] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例138に記
 載の方法に従い製造した。

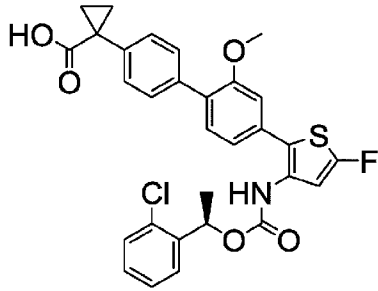
マスペクトル (DUI S⁻, m/z) : 520 [M-1]⁻。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.38 (1H, br
 s), 9.33 (1H, brs), 7.73-7.67 (2H, m), 7.65-7.59 (2H, m), 7.57-7.50 (2H, m), 7.49-7.38 (3H, m), 7.19-7.12 (1H, m), 6.83 (1H, brs), 5.74 (1H, q, J = 6.4 Hz), 2.17 (3H, brs), 1.59-1.44 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz)。

[0063] (製造例8)

(R) -1- {4' - [3 - ({ [1 - (2-クロロフェニル) エトキシ]
 カルボニル} アミノ) -5-フルオロチオフェン-2-イル] -2' -メト
 キシ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル} シクロプロパンカルボン酸 (化
 合物番号 1-210)

[化14]



[0064] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例93に記載の方法に従い製造した。

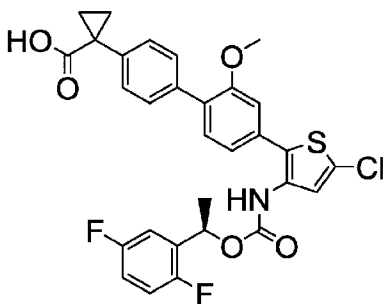
マスペクトル (DUI S⁻, m/z) : 564 [M-1]⁻。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.35 (1H, br s), 9.55 (1H, brs), 7.60-7.28 (9H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.00 (1H, q, J = 6.1 Hz), 3.77 (3H, s), 1.55-1.39 (5H, m), 1.21-1.10 (2H, m)。

[0065] (製造例9)

(R)-1-{4'-[5-クロロ-3-({[1-(2,5-ジフルオロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)チオフェン-2-イル]-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロプロパンカルボン酸 (化合物番号1-170)

[化15]



[0066] 特許文献24 (WO2014/104372号公報) の実施例68に記載の方法に準じて製造した。

マスペクトル (DUI S⁻, m/z) : 582 [M-1]⁻。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.35 (1H, br s), 9.54 (1H, brs), 7.44–7.39 (2H, m), 7.39–7.19 (7H, m), 7.18 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz), 5.91 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.76 (3H, s), 1.56–1.43 (3H, m), 1.47 (2H, dd, $J = 6.7, 3.7$ Hz), 1.18 (2H, dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz)。

[0067] [試験例1]

LPA1拮抗作用試験

ヒトLPA1を発現させたRH7777細胞の膜画分(A324、Chan Test製) 5 μg を反応緩衝液(20 mM HEPES、100 mM NaCl、10 mM MgCl_2 、10 μM GDP、5 μg サポニン、0.2% BSA、0.1 nM [^{35}S] GTP γ S (NEG030X、Perkin Elmer製)、pH 7.4)に懸濁した後、濃度を変えてDMSOに溶解した試験化合物をそれぞれ加えた。30°Cで15分間プレインキュベートした後、LPA(L7260、Sigma製、終濃度100 nM)を加えて30°Cで30分間インキュベートした。セルハーベスター(M30、Brandel製)を使用して膜画分をガラス繊維ろ紙(GF/B、Whatman製)に回収し、10 mMリン酸緩衝液(pH 7.4)で洗浄した。液体シンチレーションアナライザー(2900TR、Packard製)を使用して膜画分の放射活性を測定し、LPA1と [^{35}S] GTP γ Sの結合を50%阻害する試験化合物濃度(IC₅₀)を、EXSAS(アームシステム製)を使用した非線形回帰分析にて求めた。

[0068] 本試験において本発明の化合物は優れた活性を示し、製造例6、7、および、8の化合物のIC₅₀値は100 nM以下であった。

[0069] [試験例2]

細胞遊走試験

細胞遊走試験はChemo-Tx(登録商標)(116-8、Neuro probe製)を使用した。A2058ヒトメラノーマ細胞(European Collection of Cell Cultureから入手)

を無血清EMEM培地で約24時間培養した後、0.1%BSAを含むDMEM培地に再懸濁し、細胞懸濁液とした。濃度を変えてDMSOに溶解した試験化合物を、それぞれ細胞懸濁液に加えて37℃で15分間培養した（最終DMSO濃度0.5%）。0.1%BSA及び0.5%DMSOを含むDMEM培地に溶解したLPA（終濃度100nM）をChemo-Tx96穴プレートに加え、0.001%Fibronectinにて両面をコートしたChemo-Txフィルターをプレートに乗せた。培養した細胞懸濁液（細胞数50000個）をフィルター上面に加えて、更に37℃で3時間培養した後、フィルター上面の細胞を除去した。フィルターを取り出して乾燥させた後、DiffQuik染色液（16920、Sysmex製）を使用して、フィルターの下面に遊走した細胞を染色した。フィルターの吸光度（570nm）を測定し、LPAの細胞遊走活性を50%阻害する試験化合物濃度（IC₅₀）を、EXSAS（アームシステックス製）を使用した非線形回帰分析にて求めた。

[0070] 本試験において本発明の化合物は優れた活性を示し、製造例5～9の化合物のIC₅₀値は200nM以下であった。

[0071] [試験例3]

ヒト肝臓星細胞 α -SMA mRNA発現試験

ヒト初代肝臓星細胞（ScienCell Research Laboratoriesから入手）を、2%FBSおよび1%星細胞増殖サプリメントを含む星細胞培地（ScienCell Research Laboratories製）に懸濁し24穴プレートに播種した。14時間培養した後、培地を除去して星細胞培地を加え更に3時間培養した。培地を除去し0.1%BSAを含む星細胞培地を加え、濃度を変えて0.1%BSAを含む星細胞培地に溶解した試験化合物および0.1%BSAを含むPBSに溶解したLPA（終濃度10 μ M）を添加した。24時間培養した後、培地を除去し、1Mジチオスレイトールを含む溶解バッファー（マッハライ・ナーゲル製）を添加して星細胞を溶解した。

星細胞溶解液からNucleoSpin（登録商標）RNA（マッハライ・ナーゲル製）を使用してRNAの抽出および精製を行った後、Prime Script（登録商標）RT reagent Kit with gDNA Eraser（タカラバイオ製）およびTaKaRa PCR Thermal Cycler Dice（登録商標）Gradient（タカラバイオ製）を使用してcDNAを合成し、SYBR（登録商標）Premix Ex Taq II（タカラバイオ製）およびThermal Cycler Dice（登録商標）Real Time System II（タカラバイオ製）を使用して定量PCRを行い、星細胞中の α -SMA mRNAおよびRibosomal protein, large, P0 mRNAの発現量を測定した。

Ribosomal protein, large, P0の発現量で α -SMAの発現量を補正し、LPAの誘発による α -SMA mRNA発現亢進作用に対する試験化合物の抑制率（%）を求めた。

[0072] 本試験において本発明の化合物は優れた活性を示し、100 nMの濃度で、製造例5～9の化合物の抑制率は50%以上であった。

[0073] [試験例4]

マウスLPA誘発ヒスタミン遊離試験

マウスLPA誘発ヒスタミン遊離試験はSwaneyらの方法（The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 336（2011）693-700頁）に準じて行った。試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液（133-14255、和光純薬工業製）に懸濁し、雄性CD1マウス（体重30～40g、日本チャールス・リバー社供給）に10 mL/kgの用量で経口投与した。投与4時間後に0.1%BSAを含むPBSに溶解したLPA（857130P、Avanti製）を尾静脈から投与（マウス当り300 μ g）した。ただちにマウスをイソフルランを用いて麻酔し、LPA投与から2分後に静脈から血液を採取した。血液はEDTAを含む試験管に移し、

4℃で2,000×g、10分間遠心分離して血漿を得た。

[0074] 血漿中のヒスタミン濃度はEIAキット（62HTMPEB、Cisbio Bioassays製）で測定した。

[0075] 試験化合物を投与したマウスの血漿中ヒスタミン濃度から、0.5%メチルセルロース溶液投与群に対する抑制率（%）を個体ごとに算出し、抑制率80%以上を示す個体の割合を有効率（%）として表した。

[0076] 本試験において本発明の化合物は優れた活性を示し、10mg/kgの投与で、製造例5～9の化合物の有効率は50%以上であった。

[0077] [試験例5]

マウス非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）モデル

NASHモデルとしてSTAM（登録商標）マウス（株式会社ステリック再生医科学研究所製）を使用した。STAM（登録商標）マウスは、2日齢の雄マウスにストレプトゾトシン（シグマアルドリッチ製）200μgを背部皮下に1回投与し、生後4週齢から高脂肪食（High Fat Diet 32、日本クレア製）で飼育することによって作製（Medical Molecular Morphology, 46（2013）141-152頁）した。

[0078] 試験化合物は5あるいは6週齢から毎日経口投与した。9あるいは10週齢時に麻酔下に血液および肝臓を採取し、血液は生化学検査を実施した。肝臓は湿重量を測定した後、一部からRNAを抽出し、炎症及び線維化のマーカ遺伝子の発現を定量PCR法にて測定した。更に肝組織中のヒドロキシプロリン量またはコラーゲン量を測定した。肝臓の一部からパラフィン切片あるいは凍結切片を作成して病理組織学的検査を実施し、NAFLD Activity score、Fibrosis areaあるいはInflammation areaを測定した。結果は、EXSUS（CACエクスケア製）あるいはPrism 4（GraphPad Software製）を使用して統計学的解析を行った。

[0079] 上記試験において、試験化合物を30mg/kg、1日2回、6から9週

齢までの3週間投与した際の結果を表2に示した。

[0080] [表2]

製造例(化合物番号)	NAFLD Activity score	
	化合物投与群	Vehicle群
製造例6(I-150)	2.8±1.0	5.1±0.6
製造例9(I-170)	3.1±1.4	4.9±0.6

[0081] 本試験において、例えば本発明の製造例6、及び、製造例9の化合物は優れた活性を示し、NAFLD Activity scoreを有意 ($p < 0.05$) に減少させた。

[0082] 前記試験例1～5の結果より、本発明の α 位ハロゲン置換チオフェン化合物は、LPA1拮抗作用を有し、NASHの治療、及び／又は、予防薬（好ましくは治療薬）として有用である。

[0083] 今回、LPA1拮抗作用を有する化合物が、NASHの治療、及び／又は、予防に有用であることが実験的に確認されたので、同様にLPA1拮抗物質がNASHの治療、及び／又は、予防に有用であることが推認される。

[0084] [製剤例1] ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルに、粉末状の製造例の化合物の塩（100mg）、ラクトース（150mg）、セルロース（50mg）、及び、ステアリン酸マグネシウム（6mg）を充填して、ハードカプセルを製造し、洗浄した後、乾燥する。

[0085] [製剤例2] ソフトカプセル剤

大豆油、オリーブ油のような消化性油状物、及び、製造例の化合物の塩の混合物を、100mgの活性成分を含有するようにゼラチン中に注入してソフトカプセルを製造し、洗浄した後、乾燥する。

[0086] [製剤例3] 錠剤

製造例の化合物の塩（100mg）、コロイド性二酸化ケイ素（0.2mg）、ステアリン酸マグネシウム（0.2mg）、微結晶性セルロース（0.2mg）、デンプン（0.2mg）、及び、ラクトース（98.8mg）

を用いて、製剤学の分野で周知の方法に従って錠剤を製造する。得られた錠剤には、必要に応じてコーティングを施すことができる。

産業上の利用可能性

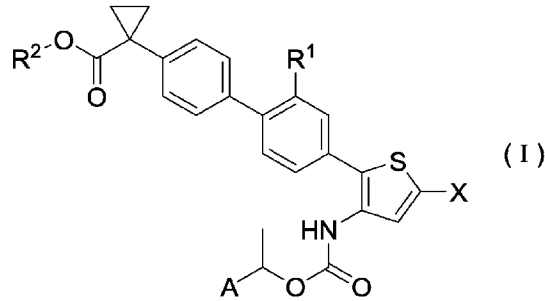
[0087] 本発明のL P A 1拮抗物質、例えば、一般式(1)で表される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩は、強力なL P A 1拮抗作用、薬効の持続性等の点で優れた性質を有し、N A S Hの治療薬、及び／又は、予防薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] L P A 1 拮抗物質を有効成分とする N A S H の治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項2] L P A 1 拮抗物質が、一般式 (I) :

[化16]



(式中、

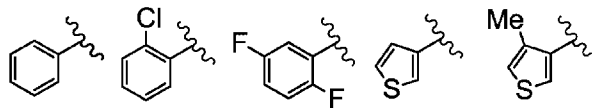
R¹は、水素原子、又は、メトキシ基を示し、

R²は、水素原子、又は、C₁－C₆アルキル基を示し、

Xは、ハロゲン原子を示し、

Aは、以下の基：

[化17]



からなる群より選択される。)

で示される α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩である、請求項 1 記載の N A S H の治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項3] 一般式 (I) において、X がフッ素原子、又は、塩素原子である請求項 2 記載の α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とする N A S H の治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項4] 一般式 (I) において、R¹ が水素原子である請求項 3 記載の α 位

ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項5] 一般式(1)において、R¹がメトキシ基である請求項3記載の α 位ハロゲン置換チオフェン化合物、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項6] (R)-1-[4'-(5-クロロ-3-{[(1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ}チオフェン-2-イル)-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項7] (R)-1-{4'-[5-クロロ-3-({[1-(2,5-ジフルオロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)チオフェン-2-イル]-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項8] (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル}アミノ)-5-フルオロチオフェン-2-イル]-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項9] (R)-1-{4'-[5-クロロ-3-({[1-(チオフェン-3-イル)エトキシ]カルボニル}アミノ)チオフェン-2-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-イル}シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び／又は、予防のための医薬組成物。

[請求項10] (R)-1-{4'-[5-フルオロ-3-({[1-(4-メチ

ルチオフェン-3-イル) エトキシ] カルボニル} アミノ) チオフェン-2-イル] - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル} シクロプロパンカルボン酸、又は、その薬理上許容される塩を有効成分とするNASHの治療、及び/又は、予防のための医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/084227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K45/00(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D333/36(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K45/00, A61K31/381, A61P1/16, A61P43/00, C07D333/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MADIREDDI, Malavi et al., Anti-Fibrotic Effect of Autotaxin and LPA1R Antagonists in a Rodent Model of NASH, Hepatology, 2015.10, Vol.62, No.1(SUPPL), p.280A-281A	1
Y		1-10
Y	WO 2014/104372 A1 (Ube Industries, Ltd.), 03 July 2014 (03.07.2014), claim 1; examples 51, 52, 68, 92, 93, 111, 112, 137, 138; test example 7 & JP 2014-231508 A & US 2015/0376160 A1 claim 1; examples 51, 52, 68, 92, 93, 111, 112, 137, 138; test example 7 & EP 2940013 A1 & CN 104884447 A & KR 10-2015-0100756 A	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 16 December 2016 (16.12.16)	Date of mailing of the international search report 27 December 2016 (27.12.16)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/084227

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2012-512178 A (Panmira Pharmaceuticals, LLC), 31 May 2012 (31.05.2012), particularly, paragraphs [0005], [0006] & US 2010/0152257 A1 paragraphs [0005], [0006] & WO 2010/077883 A2 & EP 2358688 A2 & KR 10-2011-0084315 A & CN 102245584 A	1-10
Y	WO 2012/138648 A1 (IRM LLC), 11 October 2012 (11.10.2012), particularly, paragraph [0032]; claim 18 (Family: none)	1-10
Y	WO 2014/145873 A2 (EPIGEN BIOSCIENCES, INC.), 18 September 2014 (18.09.2014), particularly, paragraphs [6], [86] & JP 2016-515536 A particularly, paragraph [0058] & US 2016/0024031 A & EP 2988743 A2 & CN 105142635 A & KR 10-2015-0130415 A	1-10
P,X	NISHIKAWA, Kenji et al., Anti-fibrotic and anti-inflammatory effect of a novel LPA1 receptor antagonist, UD-009, in a mouse model of NASH, Hepatology, 2016.10, Vol.64, No.1(SUPPL), p.831A	1
A	PARRILL, Abby L. et al., Sphingosine 1- phosphate and lysophosphatidic acid receptors: agonist and antagonist binding and progress toward development of receptor-specific ligands, Seminars in Cell & Developmental Biology, 2004, Vol.15, No.5, p.467-476	1-10
P,A	TERAKADO, Masahiko et al., Discovery of ONO- 7300243 from a Novel Class of Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Antagonists: From Hit to Lead, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2016.08, Vol.7, No.10, p.913-918	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D333/36(2006.01)n			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00, A61K31/381, A61P1/16, A61P43/00, C07D333/36			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2016年 日本国実用新案登録公報 1996-2016年 日本国登録実用新案公報 1994-2016年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CApplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	MADIREDDI, Malavi et al., Anti-Fibrotic Effect of Autotaxin and	1	
Y	LPA1R Antagonists in a Rodent Model of NASH, Hepatology, 2015. 10, Vol. 62, No. 1(SUPPL), p. 280A-281A	1-10	
Y	WO 2014/104372 A1 (宇部興産株式会社) 2014.07.03, 請求項1、実施例51、52、68、92、93、111、112、137、138、試験例7 & JP 2014-231508 A & US 2015/0376160 A1, 請求項1, Example51, 52, 68, 92, 93, 111, 112, 137, 138, Test Example7, & EP	1-10	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 16. 12. 2016		国際調査報告の発送日 27. 12. 2016	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 砂原 一公 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	
		4C	4763

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	2940013 A1 & CN 104884447 A & KR 10-2015-0100756 A	
Y	JP 2012-512178 A (パンミラ ファーマシューティカルズ, エルエルシー) 2012.05.31, 特に、段落 [0005]、[0006] & US 2010/0152257 A1, 段落[0005], [0006] & WO 2010/077883 A2 & EP 2358688 A2 & KR 10-2011-0084315 A & CN 102245584 A	1-10
Y	WO 2012/138648 A1 (IRM LLC) 2012.10.11, 特に、段落 [0032]、請求項18 (ファミリーなし)	1-10
Y	WO 2014/145873 A2 (EPIGEN BIOSCIENCES, INC.) 2014.09.18, 特に、段落 [6]、[86] & JP 2016-515536 A, 特に、段落 [0058] & US 2016/0024031 A & EP 2988743 A2 & CN 105142635 A & KR 10-2015-0130415 A	1-10
P, X	NISHIKAWA, Kenji et al., Anti-fibrotic and anti-inflammatory effect of a novel LPA1 receptor antagonist, UD-009, in a mouse model of NASH, Hepatology, 2016.10, Vol.64, No.1(SUPPL), p.831A	1
A	PARRILL, Abby L. et al., Sphingosine 1-phosphate and lysophosphatidic acid receptors: agonist and antagonist binding and progress toward development of receptor-specific ligands, Seminars in Cell & Developmental Biology, 2004, Vol.15, No.5, p.467-476	1-10
P, A	TERAKADO, Masahiko et al., Discovery of ONO-7300243 from a Novel Class of Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Antagonists: From Hit to Lead, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2016.08, Vol.7, No.10, p.913-918	1-10